УДК 616.36-002-831:616-007.17:616-07

ISSN 1727-5725

М. Б. Щербиніна [1], О. М. Бака [2], Е. Г. Манжалій [3]

[1] Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

[2] Лікарня для вчених НАН України, Київ

[3] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Сучасні трактування та підходи до діагностики та лікування хвороби Вільсона

Хвороба Вільсона (ХВ) — спадкове захворювання, яке характеризується прогресуючим накопиченням міді в організмі. У типових випадках ХВ маніфестує в підлітковому та юнацькому віці. Клінічні вияви залежать від співвідношення акумуляції міді в тих чи тих органах, насамперед — від ураження печінки і головного мозку. ХВ часто не враховують у диференційній діагностиці захворювань печінки. Розглянуто основні моменти, пов'язані з діагностикою цього захворювання і тактикою лікування пацієнтів. ХВ — рідкісний приклад спадкового захворювання, для якого розроблено високоефективні методи лікування. Навіть при тяжких виявах симптоматичне лікування зазвичай дає позитивний ефект. Без лікування пацієнти помирають. Тому своєчасне розпізнавання ХВ і постійна терапія мають визначальне значення.

Ключові слова: хвороба Вільсона, церулоплазмін, метаболізм міді, хронічний гепатит, цироз печінки.

Хвороба Вільсона (ХВ), або гепатоцеребральна дистрофія, — автосомно-рецесивне спадкове захворювання з прогресуючим перебігом та найтиповішими виявами у вигляді поєднання хронічного ураження печінки та дегенеративних змін центральної нервової системи (ЦНС). ХВ є однією з найвідоміших форм патології обміну міді. Захворювання пов'язане з мутаціями гена ATP7B на 13-й хромосомі (описано понад 500 варіантів, підтверджено роль у патогенезі захворювання 380 з них) [22].

Багато лікарів вважають ХВ дуже рідкісною і зазвичай не враховують її в диференційній діагностиці захворювань печінки. В Центрі медичної статистики МОЗ України офіційний облік випадків ХВ не проводять. Проте відомо, що ХВ трапляється в усьому світі, її виявляють частіше, ніж вважали раніше. Гетерозиготне носійство патологічного гена трапляється в 1 випадку на 90—150 осіб, а поширеність серед дорослих пацієнтів з неврологічними симптомами становить 1 випадок на 30 тис. населення [30]. На ХВ хворіють не лише діти і дорослі особи молодого віку; вона може виявитися в будь-який період життя.

Хвороба Вільсона — це рідкісний приклад спадкового захворювання, для якого розроблено високоефективні методи лікування. Навіть при тяжких неврологічних виявах систематичне лікування зазвичай дає позитивний ефект до різкого їх зменшення або майже до зникнення всіх симптомів. Пацієнти повертають соціальний статус: вони можуть повністю обслуговувати себе, вчитися, працювати за професією, створити сім'ю та народити дитину. Своєчасне розпізнавання ХВ і постійна терапія мають важливе значення, оскільки без лікування пацієнти завжди помирають. Тому лікарю необхідно своєчасно діагностувати захворювання та розпочати адекватну терапію.

Огляд підготовлено для того, щоб допомогти лікарям з діагностикою та лікуванням пацієнтів з ХВ. Він ґрунтується на базових документах щодо ведення таких пацієнтів: EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease (2012) [7] та AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update (2008) [31]. Обидва документи схвалено відповідно Європейською асоціацією з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver (EASL)) та Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)). Крім того, проведено відповідний пошук та аналіз нещодавно опублікованої літератури.

© М. Б. Щербиніна, О. М. Бака, Е. Г. Манжалій, 2015

Клінічний перебіг

ХВ має різні варіанти клінічних виявів. Найтиповіші ознаки ХВ пов'язані з ураженням печінки або неврологічними та психічними розладами. Хворих, які не мають симптомів, найчастіше виявляють під час сімейного скринінгу.

Типові клінічні вияви хвороби Вільсона [31]

Печінкові

- Безсимптомна гепатомегалія
- Ізольована спленомегалія
- Стійке підвищення активності амінотрансфераз у сироватці
- Стеатоз печінки
- Гострий гепатит
- Перебіг, подібний до автоімунного гепатиту
- Цироз печінки: компенсований або декомпенсований
- Гостра печінкова недостатність

Неврологічні

- Рухові порушення (тремор, мимовільні рухи)
- Слинотеча, дизартрія
- Ригідна дистонія
- Псевдобульбарний параліч
- Вегетативна дистонія
- Мігренеподібний головний біль
- Безсоння
- Дистонічні атаки

Психічні

- Депресія
- Невротична поведінка
- Зміни особистості
- Психоз

Інші системи

- Очні: кільця Кайзера — Флейшера, катаракта за типом «соняшника»
- Шкірні: блакитні лунки біля нігтьового ложа
- Ниркові порушення: аміноацидурія, нирковокам'яна хвороба
- Скелетні аномалії: передчасний остеопороз і артрит
- Кардіоміопатія, аритмія
- Панкреатит
- Гіпопаратиреоз
- Порушення менструального циклу; безпліддя, повторні викидні

Клінічні вияви залежать від співвідношення акумуляції міді в тих чи інших органах. Виділяють асимптоматичну форму, абдомінальну (хронічний гепатит, цироз печінки (ЦП), фульмінантний гепатит), церебральну та змішану. За останніми даними, в 65 % випадків ХВ маніфестує ураженням печінки, в більшості пацієнтів з жовтяницею та абдомінальним дискомфортом, — нагадуючи гострий вірусний гепатит, що є причиною звернення до інфекціоніста. Особливо часто це спостерігають у ранньому дитячому віці. У 60 % пацієнтів разом з іншими виявами має місце набряковий синдром, на який не звертають належної уваги. Неврологічна симптоматика та геморагічний синдром у дебюті розвиваються відповідно в 30 і 35 % випадків [17]. У деяких випадках симптоми захворювання можуть зникнути самостійно з тимчасовим клініко-біохімічним поліпшенням, що часто є причиною помилкової діагностики іншого захворювання.

Вік маніфестації захворювання. Необхідно звернути увагу, що ХВ існує вже на момент народження, але клінічні симптоми в перші роки життя виникають украй рідко. В більшості випадків ХВ маніфестує у віці від 5 до 35 років. Верхньою віковою межею для ХВ вважають 40 років. Проте симптоми ХВ можуть виявитися в будь-який період життя людини. Наймолодшому пацієнту з ЦП внаслідок ХВ було 3 роки [44]. На частку дебюту захворювання після 40 років припадає близько 3 % [10]. Найстарші пацієнти з вперше зареєстрованими ознаками ХВ мали вік понад 70 років [37].

Кільця Кайзера — Флейшера спостерігають у 95 % пацієнтів з неврологічними симптомами і лише у третини з ізольованими печінковими виявами [14]. Кільця Кайзера — Флейшера зазвичай не блокують бачення, вони спричинені накопиченням міді у вигляді пігментації золотисто-коричневого та зеленого кольору по периферії рогівки ока. Такі зміни можуть мати вигляд замкненого кільця чи кільця, яке формується півдугами, або вигляд точок на 6-й та 12-й годині умовного циферблата. Рідкісною є катаракта за типом «соняшника» внаслідок відкладення міді в центрі кришталика. Обидва феномени ідентифікують тестом зі щілинною лампою.

Кільця Кайзера — Флейшера з'являються досить пізно. Відсутність цих кілець не виключає діагноз ХВ, проте вони не є суто специфічними для ХВ, оскільки можуть мати місце у пацієнтів з хронічними холестатичними захворюваннями, зокрема в дітей з неонатальним холестазом.

Кільця Кайзера — Флейшера та «соняшникова» катаракта поступово зникають після ефективного лікування або трансплантації печінки. Швидкість зникнення цих утворень не корелює зі зникненням клінічних виявів ХВ.

Хронічний гепатит і цироз печінки. У багатьох пацієнтів з ХВ виявляють ознаки хронічної хвороби печінки. Такі пацієнти можуть мати ізольовану спленомегалію внаслідок клінічно прихо-

ваного ЦП з портальною гіпертензією. В цілому симптоми при ХВ не відрізняються від симптомів хронічного ураження печінки іншої етіології (жовтяниця, слабкість, абдомінальний дискомфорт тощо). Отже, під час диференційного діагнозу для з'ясування етіології гепатиту/ЦП необхідно брати до уваги можливе порушення метаболізму міді та виключити ХВ, особливо у хворих молодше ніж 40 років. Дані щодо частоти різних клінічних симптомів у пацієнтів з ХВ з провідним ураженням печінки наведено у табл. 1.

Клінічно доведено, що ознаки ураження печінки можуть випереджати появу неврологічних виявів на 10 років. У більшості пацієнтів з неврологічними симптомами мають місце зміни стану печінки. Дебют захворювання печінки може бути різним — від асимптоматичного перебігу (реєструють лише зміни біохімічних печінкових показників) до ЦП з усіма його ускладненнями.

Важливе значення має проведення диференційної діагностики ХВ та автоімунного гепатиту. При обох захворюваннях можлива гепатоспленомегалія, підвищення рівня загального білка, γ-глобулінів, імуноглобуліну G, наявність автоантитіл у низьких титрах за відсутності маркерів вірусних гепатитів. Це є підставою для встановлення помилкового діагнозу автоімунного гепатиту.

Гостра печінкова недостатність унаслідок хвороби Вільсона — найскладніша проблема діагностики. Оскільки ЦП наявний у більшості випадків ХВ на момент клінічної маніфестації гострим гепатитом, перебіг захворювання стає фульмінантним з розвитком печінкової та ниркової недостатності, які за відсутності лікування в 95 % випадків призводять до смерті. Частка ХВ становить 6—12 % усіх випадків гострої печінкової недостатності в пацієнтів, які перенесли екстрену трансплантацію печінки [37].

Розвиток гострої печінкової недостатності унаслідок ХВ спостерігають переважно у молодих жінок (співвідношення жінки/чоловіки — від 2 : 1 до 4 : 1). Гострі вияви зі швидким погіршенням стану можуть також виникати в пацієнтів, які отримували лікування з приводу ХВ, але потім припинили прийом відповідних препаратів. Підозра на гострий перебіг ХВ виправдана у пацієнтів молодого віку з тяжкою жовтяницею, низьким рівнем гемоглобіну, холінестерази і лужної фосфатази (ЛФ), помірно збільшеним вмістом трансаміназ [40].

Поєднання величини індексу ЛФ/загальний білірубін <4 та індексу АСТ/АЛТ $>2{,}2$ має діагностичну чутливість та специфічність 100 % [12]. Звичайні діагностичні параметри ХВ (церулоплазмін, мідь у сироватці крові чи мідь у сечі) є менш чутливими та специфічними.

Таблиця 1. **Частота клінічних симптомів у пацієнтів з хворобою Вільсона з головними ураженнями печінки [7]**

Показник	J. M. Walshe, Велика Британія [40]	W. Stremmel та співавт., Німеччина [37]	M.L Schilsky та співавт., США [34]	J . Scott та співавт., Велика Британія [35]	P. Ferenci, Австрія [10]
Кількість випадків ураження печінки	87 (>250)	В. н. (51)	20* (320)	17* (45)	30 (64)
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
Немає симптомів**	—	18	5	—	23

Примітка. У дужках наведено загальну кількість випадків. В. н. — відомостей немає.
*Лише випадки з наявним хронічним гепатитом.
** Підвищення рівня аланінамінотрансферази при проведенні рутинних лабораторних досліджень, випадкове виявлення цирозу печінки або кілець Кайзера — Флейшера.

Діагноз може бути підтверджений біопсією печінки, якщо це можливо, або принаймні дослідженням органа після трансплантації (вміст міді в паренхімі печінки, аналіз мутацій). Встановлення діагнозу ХВ навіть після смерті пацієнта має важливе значення для визначення необхідності скринінгу серед братів чи сестер хворого, які не мають симптомів.

Гемоліз. Кумбс-негативна гемолітична анемія може бути єдиним першим симптом ХВ. Проте зазвичай гемоліз асоціюється з тяжким захворюванням печінки. Розпад печінкових клітин може призвести до викиду великої кількості депонованої міді. Це ще більше посилює гемоліз. За даними одного дослідження, гемоліз виявили у 25 (12 %) з 220 випадків. У цих пацієнтів гемоліз спостерігали у вигляді одноразового гострого епізоду, рекурентного перебігу або хронічного латентного перебігу [40]. З 283 японських пацієнтів з ХВ лише троє мали вияви гострого гемолізу [32]. Чверть пацієнтів з виявами жовтяниці також мали гемоліз.

Гостре захворювання печінки та гемоліз як провідні симптоми можуть виявитися під час пологів, імітуючи HELLP- синдром [1] [2].

Вважають, що деякі пацієнти з діагнозом ХВ, які мали короткочасні епізоди нез'ясованої жовтяниці в анамнезі, можливо, пережили саме епізоди гемолізу. Помірний гемоліз може мати місце при латентному ураженні печінки при ХВ. Швидке погіршення стану при гемолізі може призвести до гострої печінкової недостатності.

Неврологічні вияви. Приблизно у 40—50 % хворих з латентним перебігом ураження печінки ХВ виявляється неврологічною симптоматикою, зазвичай на 2—3-му десятилітті. У частини пацієнтів перебіг неврологічних симптомів упродовж багатьох років прихований, у решти вони можуть розвинутися дуже швидко, призводячи через кілька місяців до повної непрацездатності людини.

Неврологічні симптоми класифікують на: 1) акінетично-ригідний синдром, подібний до хвороби Паркінсона, 2) псевдосклероз з переважанням тремору, 3) атаксію, 4) дистонічний синдром. У багатьох випадках неврологічні ознаки складно класифікувати, оскільки пацієнти часто мають більше ніж одне порушення з різним ступенем тяжкості.

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

Поширені моторні порушення із залученням структур головного мозку. Клінічно це виявляється дизартрією майже до афонії, яка може бути мозочковою або екстрапірамідною, слинотечою та дистонією ротоглотки. До типових виявів належать примусові гримаси, відкрита щелепа і відвід губи. Зміни характеру мови та слинотеча часто є ранніми неврологічними симптомами.

Дистонія може бути місцевою, сегментарною або дуже тяжкою за участю всіх частин тіла і призводити до стійких контрактур. Судоми рідко трапляються. Можуть мати місце головний біль за типом мігрені та безсоння.

Виключення ХВ потребує треморо-ригідний синдром («ювенільний паркінсонізм»). Через зростаючу складність у контролі рухів або прогресивну дистонію пацієнти прикуті до ліжка та нездатні обслуговувати себе. Вони перебувають у свідомості, але не можуть говорити. У пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки неврологічні симптоми можуть бути помилково прийняті за ознаки печінкової енцефалопатії. Проте додаткове детальне неврологічне обстеження може допомогти в диференційній діагностиці [13].

Психічні розлади. Поширеними є поведінкові та психічні симптоми, які у третини пацієнтів передують неврологічним або печінковим виявам. У дітей з ХВ знижується успішність навчання у школі, спостерігаються зміни характеру, імпульсивність, лабільність настрою, сексуальний ексгібіціонізм та неадекватна поведінка [38]. Ці симптоми часто помилково розцінюють як проблеми поведінки, пов'язані з пубертатним періодом.

За результатами аналізу баз наукових даних Ovid, PsychInfo, CINHAL і PubMed (з травня 1946 р. до травня 2012 р.) підтверджено, що психічні вияви є важливою складовою клінічної картини ХВ та можуть спостерігатися на будь-якому етапі захворювання. На момент встановлення діагнозу ХВ 30—40 % пацієнтів мають симптоми зміни психіки, а 20 % лікуються у психіатрів. Поширеність різних психічних розладів при ХВ значно варіює. Так, частота депресивних розладів становить 4—47 %, психозу — 1,4—11,3 %. Деякі мутації гена ATP7B корелю-

[1] HELLP-синдром — тяжке ускладнення вагітності, яке виникає найчастіше в третьому триместрі та характеризується тріадою симптомів: гемолізом, підвищенням вмісту печінкових ферментів, зниженням рівня тромбоцитів. Назву синдром отримав від англійської абревіатури: H (hemolysis), EL (elevated liver enzimes), LP (low platelet count).

ють з певними рисами особистості. Якщо психічні симптоми передували печінковим або неврологічним, то середня тривалість періоду між їх виникненням та встановленням діагнозу ХВ становила 864,3 дня. Отже, дебют ХВ у вигляді психічних розладів без явних печінкових або неврологічних симптомів часто призводить до встановлення помилкового діагнозу [46].

Інші клінічні вияви. До рідкісних початкових симптомів ХВ (менше ніж 1 %) зараховують зміни стану серця, нирок, шкіри, кістково-м'язової системи, які, будучи токсичними за походженням, обов'язково поєднуються з ураженням печінки.

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 із сечею до формування синдрому Фанконі з аміноацидурією, нирковим канальцевим ацидозом, глюкозурією та електролітними порушеннями. Зміни екскреції електролітів можуть призводити до нефрокальцинозу.

За останніми даними, ХВ пов'язана з демінералізацією кісток унаслідок холестатичного синдрому і тривалого лікування D-пеніциламіном [43].

Методи діагностики

Встановлення діагнозу ХВ ґрунтується на комплексній оцінці даних сімейного анамнезу, об'єктивного огляду та результатів лабораторно-інструментального обстеження. Серед лабораторно-інструментальних методів перевагу віддають виявленню кілець Кайзера — Флейшера та лабораторним тестам з визначенням рівня церулоплазміну в сироватці крові, добової екскреції міді із сечею, концентрації вільної міді в сироватці крові та міді в тканині печінці. Останній тест вважають золотим стандартом діагностики ХВ. Хоча ці дослідження рутинні, жодне з них не є патогномонічним для ХВ (табл. 2).

Зіставлення результатів лабораторних тестів з даними атомної абсорбційної спектрометрії біоптатів печінки пацієнтів з ХВ і визначення концентрації міді виявило, що чутливість визначення в сироватці крові вмісту міді та церулоплазміну, добової екскреції міді із сечею, виявлення кілець Кайзера — Флейшера становить відповідно 85, 83, 53 і 44 % [23].

Для підтвердження діагнозу ХВ зазвичай достатньо виявлення поєднання наявності кілець Кайзера — Флейшера та низького рівня сироваткового церулоплазміну (нижче за 0,1 г/л). В інших ситуаціях європейські експерти рекомендують скористатися бальною системою діагностики ХВ (табл. 3), прийнятою на 8-й Міжнародній конференції, присвяченій ХВ (Лейпциг, 2001) [9]. Діагностичний алгоритм, який ґрунтується на бальній системі діагностики ХВ, наведено на рис. 1. Підходи до діагностики ХВ при неуточненій хворобі печінки та у пацієнтів з неврологіч-

Таблиця 2. **Рутинні лабораторні дослідження для діагностики хвороби Вільсона [7]**

Показник	Типовий результат	Хибнонегативний результат	Хибнопозитивний результат
Церулоплазмін у сироватці 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 із сечею	> 1,6 мкмоль/добу > 0,64 мкмоль/добу у дітей	У дітей без захворювання печінки Неправильний збір сечі	Гепатоцелюлярний некроз Холестаз Забруднення зразка сечі
Вільна мідь у сироватці крові	> 1,6 мкмоль/л	Нормальний рівень, якщо церулоплазмін завищений при імунологічному аналізі	
Концентрація міді в паренхімі печінки	> 4 мкмоль/г сухої маси	При місцевих змінах у пацієнтів з активним захворюванням печінки та у пацієнтів з вузлами регенерації	Холестатичні синдроми
Кільця Кайзера — Флейшера, виявлені за допомогою щілинної лампи	Є	Немає майже у 50 % пацієнтів з печінковою формою ХВ У більшості рідних братів та сестер з асимптоматичним перебігом	Первинний біліарний цироз

Таблиця 3. **Система підрахунку балів для діагностики хвороби Вільсона [9]**

Типові клінічні симптоми та ознаки	
Кільця Кайзера — Флейшера	
Є	2
Немає	0
Неврологічні симптоми*	
Тяжкий ступінь	2
Легкий ступінь	1
Немає	0
Церулоплазмін у сироватці крові, г/л	
> 0,2 (норма)	0
0,1—0,2	1
< 0,1	2
Кумбс-негативна гемолітична анемія	
Є	1
Немає	0
Інші тести	
Концентрація міді в паренхімі печінки (за відсутності холестазу), мкмоль/г	
> 4 (> 5 значень верхньої межі норми)	2
0,8—4	1
< 0,8 (норма)	–1
Роданін-позитивні гранули**	1
Мідь у сечі (за відсутності гострого гепатиту)	
Норма	0
1—2 значення верхньої межі норми	1
> 2 значень верхньої межі норми	2
Норма, але > 5 значень верхньої межі норми після прийому D-пеніциламіну	2
Мутації	
У двох хромосомах	4
У одній хромосомі	1
Не виявлено	0

Примітка. * Або типові зміни під час магнітно-резонансної томографії головного мозку.
** Якщо немає кількісного значення концентрації міді в тканині печінки.

Інтерпретація результатів

Сума балів ≥ 4 — діагноз підтверджено;
3 — діагноз можливий, потрібне додаткове обстеження;
≤ 2 — діагноз малоймовірний.

ними або/і психічними розладами з чи без захворювання печінки наведено на рис. 2, 3.

Біохімічні печінкові показники. Незалежно від наявності симптомів при ХВ вміст печінкових трансфераз зазвичай аномальний, за винятком дітей раннього віку. В багатьох випадках ступінь підвищення рівня печінкових трансфераз не відображує тяжкість ураження органа.

Вміст **сечової кислоти** в сироватці крові може бути зменшений на тлі ХВ з печінковими або неврологічними симптомами через пов'язану з ними дисфункцію ниркових канальців (синдром Фанконі). Докази прогностичної цінності цього показника недостатні.

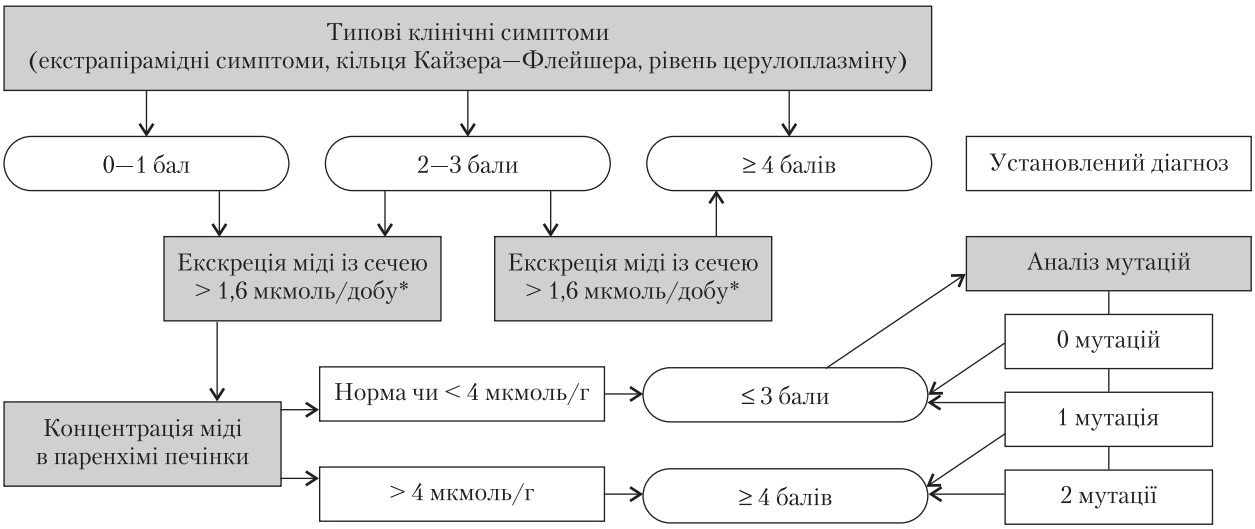
Церулоплазмін є основним носієм міді в крові (в нормі — до 90 % міді, яка циркулює в крові). Він містить шість атомів міді на молекулу (холоцерулоплазмін), але може бути наявним лише як білок, який не містить міді (апоцерулоплазмін).

Вимірювання концентрації церулоплазміну в сироватці крові проводять за допомогою антитіл або ензимоспецифічних субстратів. Обидва засоби вважають рівноцінними, проте імунологічні методи можуть помилково завищувати концентрацію церулоплазміну, оскільки не враховують різницю між холоцерулоплазміном і апоцерулоплазміном. Результати ензимного аналізу, проведеного у різних лабораторіях, можуть відрізнятися залежно від нижньої межі норми церулоплазміну (від 0,15 до 0,2 г/л). При ХВ значення цього показника зазвичай нижче за 0,1 г/л.

Церулоплазмін належить до білків гострої фази, тому гострий запальний процес будь-якої локалізації, зокрема в печінці, може спричинити підвищення значення цього показника. Концентрація церулоплазміну підвищена також при станах, пов'язаних з гіперестрогенемією, наприклад, при вагітності чи прийомі естрогенів та деяких оральних контрацептивів.

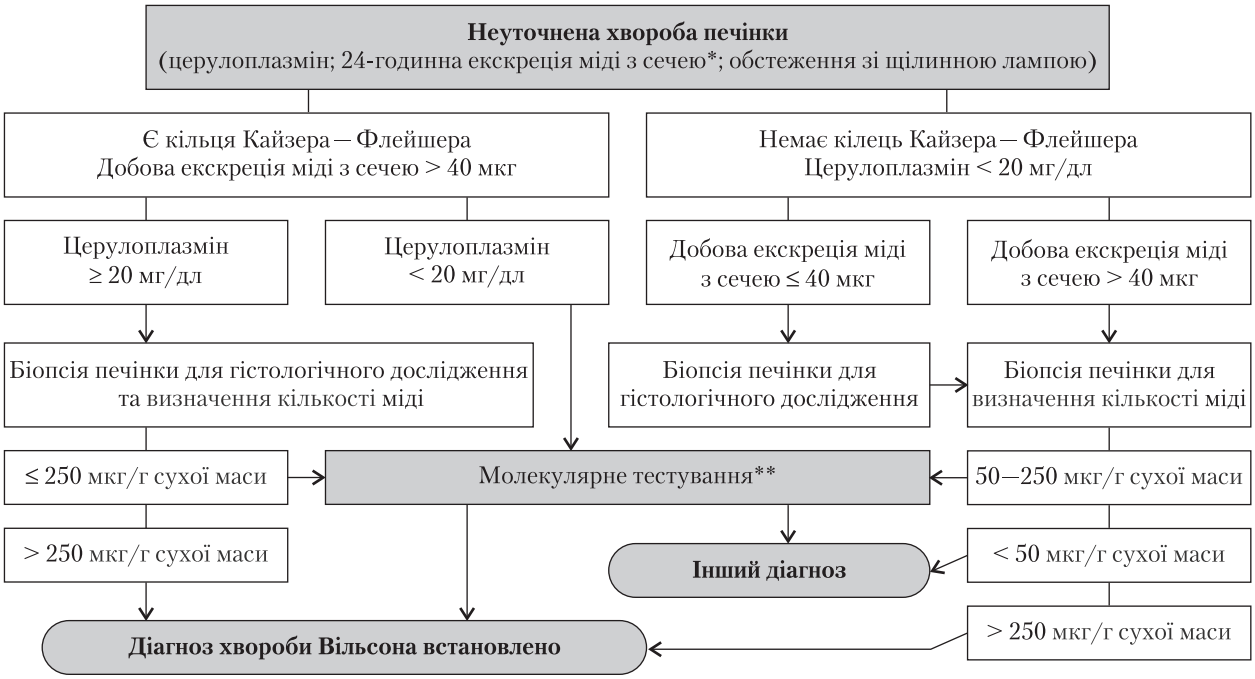
Рівень церулоплазміну зазвичай знижується у пацієнтів з неврологічними виявами ХВ, але може бути в межах норми приблизно у половини пацієнтів з активним перебігом захворювання. З іншого боку, вміст церулоплазміну може бути низьким з інших причин, крім ХВ, наприклад, при автоімунному гепатиті, тривалому парентеральному харчуванні, та часто пов'язаний з дефіцитом білка в умовах вираженої ниркової або кишкової втрати білка, при синдромі мальабсорбції, целіакії, тяжкій печінковій недостатності на тлі ЦП будь-якої етіології.

Знижений рівень церулоплазміну спостерігають приблизно у 20 % гетерозиготних носіїв мутацій гена ATP7B без клінічних виявів надлишку міді, а також при сімейній ацерулоплазмінемії. В останньому випадку взагалі неможливо виміряти вміст церулоплазміну в сироватці крові. Ацерулоплазмінемія — дуже рідкісне захворювання, при якому має місце мутація в гені церулоплазміну на 3-й хромосомі. У людини розвивається перевантаження залізом, а не міддю.



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

Рис. 1. **Діагностичний алгоритм хвороби Вільсона за Лейпцизькою системою підрахунку балів [7]**



* Переконайтеся у правильності збору сечі.
** Молекулярне тестування означає підтвердження гомозиготності протягом однієї мутації або визначення складових двох мутацій, з'єднаної гетерозиготності.
Перерахунок в одиниці СІ: церулоплазмін < 20 мг/дл або 0,2 г/л; 24-годинна екскреція міді із сечею > 40 мг /добу або 0,6 мкмоль/добу. Діапазони норми для церулоплазміну можуть незначно відрізнятись залежно від лабораторії.

Рис. 2. **Підхід до діагностики хвороби Вільсона у разі неуточненої хвороби печінки [7]**

Потрібно пам'ятати, що в нормі вміст церулоплазміну залежить від віку: він зазвичай низький у дітей віком до 6 міс, у дітей старшого віку може бути трохи вищим, ніж у дорослих. Крім генетичних мутацій, низький рівень церулоплазміну є характерною ознакою хвороби Менкеса, дуже рідкісного Х-хромосомного вродженого порушення обміну речовин, що призводить до дефекту в транспорті міді через мутації в гені ATP7A [28].

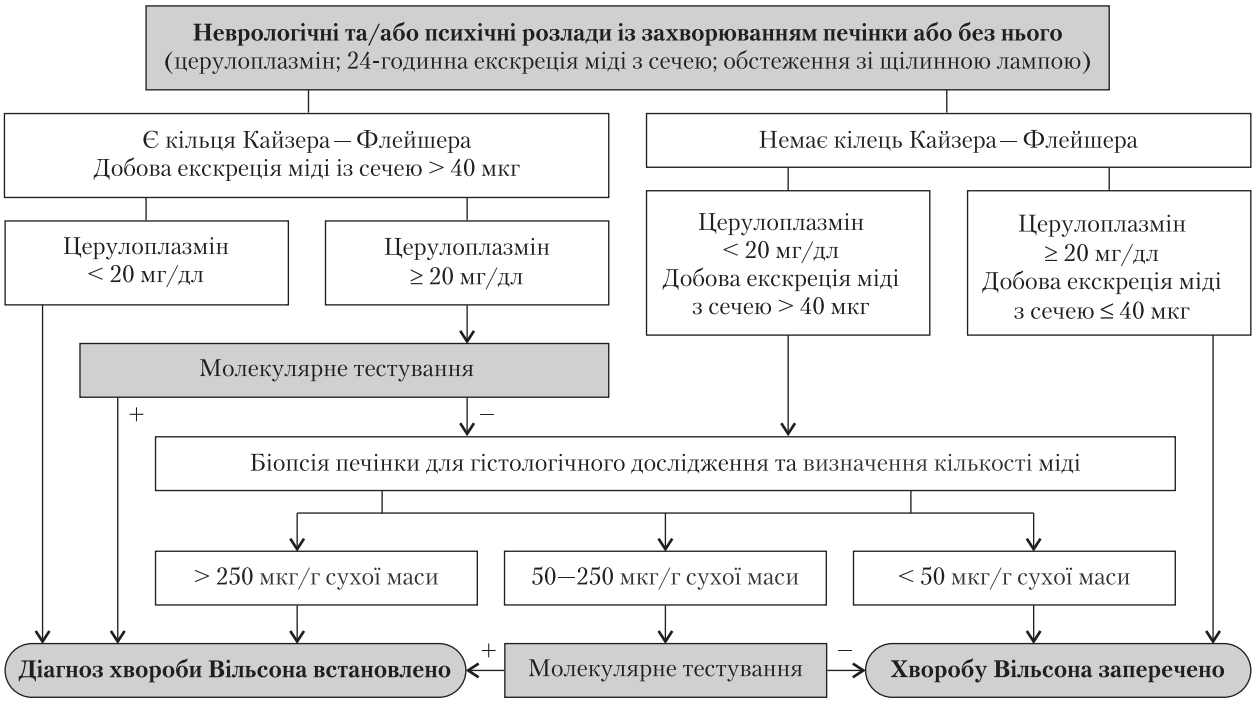


Рис. 3. **Підхід до діагностики хвороби Вільсона у пацієнтів з неврологічними та/або психічними розладами з чи без захворювання печінки [3]**

Таким чином, зміна вмісту церулоплазміну є недостатньою для діагностики або виключення ХВ. Прогностична цінність церулоплазміну для діагностики ХВ при гострій печінковій недостатності є малою.

Мідь у сироватці крові. Мідь в організмі людини існує переважно у вигляді сполуки з білками, пептидами та іншими органічними речовинами, а концентрація вільної міді в цитоплазмі вкрай низька. Під рівнем загальної міді у сироватці крові розуміють сумарну її кількість (сукупність міді церулоплазміну та вільної міді). З огляду на це при ХВ рівень загальної міді зазвичай зменшується прямо пропорційно зниженню рівня церулоплазміну. Тому для оцінки статусу міді доцільно досліджувати вміст міді разом з визначенням рівня церулоплазміну.

Нормальний або підвищений вміст загальної міді на тлі зниження рівня церулоплазміну свідчить про збільшення концентрації вільної міді. Це спостерігають у пацієнтів з тяжким ураженням печінки, коли мідь у сироватці крові може бути в межах нормального діапазону незалежно від того, підвищений чи знижений рівень церулоплазміну. Вміст вільної міді може бути значно підвищеним через раптовий викид міді з депо печінки внаслідок цитолізу гепатоцитів при гострій печінковій недостатності будь-якої етіології, наприклад, на тлі хронічного холестазу, а особливо внаслідок ХВ, а також у разі інтоксикації міддю.

Вміст вільної міді можна розрахувати таким чином:

$$М_В = М_К - М_Ц,$$

де $М_В$ — вільна мідь; $М_К$ — загальна концентрація міді в сироватці крові (мкг/л; вміст міді у мкг/л можна отримати помноживши на 63,5 рівень міді у сироватці крові у мкмоль/л); $М_Ц$ — рівень міді, зв'язаної з церулоплазміном (мкг/л; рівень міді, зв'язаної з церулоплазміном, у мкг/л можна отримати помноживши на 3,15 кількість церулоплазміну у мг/л).

Концентрацію вільної міді, розраховану за загальним значенням вмісту міді та церулоплазміну, запропоновано як діагностичний тест на ХВ [33]. У найтяжчих випадках її рівень становить понад 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 у моніторингу фармакотерапії, ніж у діагностиці ХВ.

Екскреція міді із сечею. Кількість міді, яка виводиться із сечею протягом доби, розглядають як допоміжний показник для діагностики та контролю лікування ХВ. У пацієнтів, які не проходили лікування, добова екскреція міді із сечею відображає кількість вільної міді. Для ви-

значення екскреції міді з сечею важливими є точний об'єм сечі та рівень загального креатиніну за добу. Тест не застосовують у разі ниркової недостатності.

В осіб, які мають типові симптоми та не проходили лікування, екскреція міді із сечею перевищує 1,6 мкмоль/добу (100 мг/добу), що вважають доказом ХВ. Проте базальна 24-годинна екскреція міді із сечею може бути менше ніж 1,6 мкмоль/добу в 16—23 % хворих, зокрема при безсимптомному перебігу ХВ у дітей чи братів і сестер пацієнта. Оскільки екскреція міді із сечею незначна в здорових осіб, її значення понад 0,64 мкмоль/добу може бути показником ХВ у дітей, які не мають симптомів.

Проблемами вимірювання 24-годинної екскреції міді є неповний збір добової сечі, а також забруднення міддю контейнера для зразку сечі в пристрої. Останню проблему вирішено після появи одноразових контейнерів.

Інтерпретація добової екскреції міді із сечею може бути ускладнена через схожість з результатами при інших захворюваннях печінки (наприклад, при автоімунному гепатиті, хронічних захворюваннях печінки або холестазі, гострій печінковій недостатності будь-якого походження). Гетерозиготні носії також можуть мати вищий рівень виділення міді з організму, ніж контрольна група, хоча їх показники рідко перевищують середні нормальні.

Визначення екскреції міді у сечі на тлі застосування D-пеніциламіну вважали корисним діагностичним тестом. У педіатричній практиці цей тест було визнано стандартом. При цьому 500 мг D-пеніциламіну вводили перорально на початку та через 12 год протягом 24-годинного збору сечі незалежно від маси тіла. На відміну від інших хвороб печінки, зокрема автоімунного гепатиту, первинного склерозувального холангіту і гострої печінкової недостатності, при ХВ виявлено чітку кореляцію з екскрецією міді з організму понад 25 мкмоль/добу. Оцінка цього тесту для дітей підтвердила його значення в діагностиці ХВ при пошкодженні печінки. Проте тест був ненадійним при виключенні діагнозу ХВ у братів чи сестер хворого, які не мали симптомів [25], тому його не затверджено як єдиний тест для скринінгу.

При порівнянні дітей з іншими захворюваннями печінки тест з D-пеніциламіном мав чутливість 12,5 %. Нині пропонують використання нижчого порогу для екскреції міді із сечею (без D-пеніциламінової стимуляції) до 0,64 мкмоль/добу, що збільшує чутливість тесту і робить не потрібним тест зі стимуляцією D-пеніциламіном.

Тест з D-пеніциламіном використовували для дорослих, але у багатьох дослідженнях застосовували різні дози і терміни прийому D-пеніциламіну, тому цей тест не рекомендовано для діагностики ХВ у зрілому віці.

Концентрація міді у паренхімі печінки. Накопичення міді в печінці є відмітною ознакою ХВ. Проте спеціальне фарбування родаміном або орцеїном біоптатів печінки дає змогу виявити локальні депо накопичення міді менше ніж у 10 % пацієнтів. Це пояснюється тим, що метод дає змогу виявити накопичення міді лише у лізосомах. Тому перевантаження печінки міддю не може бути виключено через одне гістохімічне дослідження біоптату печінки.

Методом вибору для діагностики ХВ є вимірювання концентрації міді в паренхімі печінки. Для цього біоптати потрібно помістити сухими в непокритий міддю контейнер без особливих заходів, таких як заморожування. Точність дослідження підвищується при розмірах біоптату печінки понад 1 см довжини зразка, отриманого при біопсії. Парафінізовані зразки біоптатів печінки також можна досліджувати на предмет вмісту міді, але результати є менш надійними особливо, якщо зразок занадто малий.

Вміст міді у печінці понад 4 мкмоль/г сухої маси визнано найкращим біохімічним доказом наявності ХВ. Зниження межі з 4,0 до 1,2 мкмоль/г сухої маси підвищує чутливість методу із 83,3 до 96,5 % при збереженні прийнятної специфічності (95,4 і 98,6 %) [25].

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, тому це дослідження є ненадійним методом у дітей з ЦП та клінічно явною ХВ.

При тривалому холестазі вміст міді в печінці також може бути збільшеним. Значно підвищені рівні міді в печінці можна виявити при ідіопатичному синдромі мідного токсикозу, наприклад, при індійському дитячому ЦП [2].

Гістологія печінки. Для діагностики біопсію печінки доцільно проводити лише у випадках,

[2] Індійський дитячий ЦП, неіндійский дитячий ЦП та ідіопатична мідна інтоксикація — ймовірно, ідентичні захворювання, при яких надлишок міді спричиняє ЦП. Причиною є вживання молока, яке кип'ятили чи зберігали в мідних або латунних судинах з корозією металу.

коли клінічні ознаки та неінвазивні тести не дають змоги встановити остаточний діагноз. Суттєвою перешкодою для проведення біопсії печінки може бути наявність у пацієнта декомпенсованого ЦП або тяжкої коагулопатії.

До найперших гістологічних змін у печінці належать помірний стеатоз (мікро- та макровезикулярний), глікогенові ядра гепатоцитів і фокальний гепатоцелюлярний некроз. Часто ці зміни помилково зараховують до неалкогольної жирової хвороби печінки, зокрема неалкогольного стеатогепатиту.

Біопсія печінки при ХВ може виявити класичні гістологічні особливості автоімунного гепатиту. У міру прогресування пошкодження паренхіми розвивається фіброз і згодом ЦП. Близько половини хворих мають ЦП на час встановлення діагнозу ХВ. Є повідомлення про кількох літніх пацієнтів з ХВ, які не мали ЦП чи ознак ушкодження печінки.

При гострій печінковій недостатності внаслідок ХВ спостерігають гепатоцелюлярну дегенерацію та паренхімальний колапс, зазвичай на тлі ЦП. Під час гострого ураження характерним є апоптоз гепатоцитів.

Виявлення міді в гепатоцитах шляхом звичайного гістохімічного дослідження є ненадійним методом. Так, на ранніх стадіях ХВ мідь переважно наявна в цитоплазмі, пов'язана з металотіоніном і не виявляється гістохімічно. На престадії ЦП кількість міді різна як у клітинах печінки, так і в циротичних вузликах. Відсутність гістохімічно виявленої міді не виключає ХВ. Лізосомні комплекси міді можуть бути пофарбовані різними методами, зокрема роданіном або орцеїном.

Ультраструктурний аналіз зразків печінки на стадії стеатозу демонструє наявність специфічних мітохондріальних порушень. Типові ознаки включають варіабельність розмірів і форми, підвищення щільності матеріалу матриці, наявність численних включень, зокрема ліпідів, і дрібнозернистої структури матеріалу, яким може бути мідь. Найчіткішою зміною є збільшення внутрішньомембранного простору з розширенням країв мембран, що надає «кістозного» вигляду. За відсутності холестазу ці зміни вважають патогномонічними ознаками ХВ. На пізніших стадіях захворювання виявляють щільні відкладення у межах лізосом. Ультраструктурний аналіз може бути корисним доповненням для діагностики [36].

Дослідження стану нервової системи. Неврологічний статус необхідно оцінити у кожного пацієнта з ХВ, зокрема з асимптоматичною формою. Через велику варіабельність неврологічних симптомів, відмінності у виявах і наявність супутніх симптомів у окремого пацієнта клінічний опис дуже складний. Досі не існує загальноприйнятої шкали, яка б описувала неврологічні симптоми при ХВ та їх тяжкість. Нещодавно запропоновано уніфіковану шкалу оцінки ХВ [18].

Сучасні томографічні дослідження намагаються встановити гендерні відмінності у змінах головного мозку серед осіб з ХВ. За ретроспективним аналізом результатів магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку пацієнтів, які страждали на церебральну ($n = 105$), печінкову ($n = 67$) та асимптоматичну ($n = 32$) форму ХВ, установлено, що в когорті хворих з неврологічними та психічними виявами 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 ($p = 0{,}054$). Серед хворих з первинним ураженням печінки гендерні відмінності в ураженні ЦНС були відсутні [20].

У разі підозри на ХВ пацієнту необхідно рекомендувати проведення МРТ головного мозку, бажано на високопольних магнітах з напруженістю магнітного поля не менше ніж 1 Тл. На рис. 4 наведено знімок МРТ головного мозку у режимі Т2 з характерною ознакою ХВ у вигляді «обличчя гігантської панди» [4].

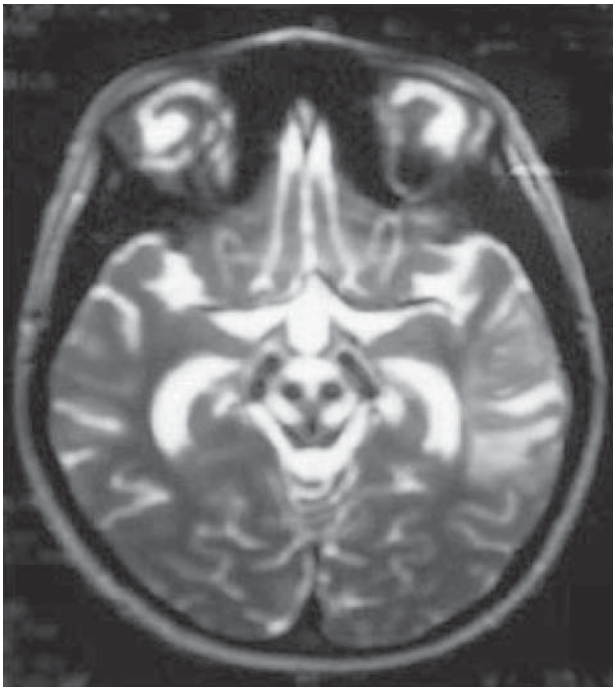


Рис. 4. **МРТ головного мозку у режимі Т2. Ознака «обличчя гігантської панди».** Дивіться на середній мозок (прямо по центру): чорні очі та ніс, чорні вушка з боків голови [4]

Інші методи нейровізуалізації, такі як магнітно-резонансна спектроскопія та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, 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. Транскраніальна сонографія мозкової тканини виявляє лінзоподібні вогнища гіперехогенності, навіть коли у МРТ-картині жодних відхилень не спостерігається, що має бути підтверджене додатковими дослідженнями [41].

У ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України» проводять виявлення накопичення міді та неінвазивну оцінку метаболізму головного мозку за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії. Це дослідження при ХВ дає змогу оцінити стан метаболізму в різних структурах головного мозку, визначити втрату нейронів і ступінь дегенеративного процесу в окремих ділянках кори головного мозку, а також виявити відкладення заліза та міді в базальних ядрах головного мозку.

Генетичне тестування. Нині вважають, що дефект у гені ATP7B, локалізованому на довгому плечі 13-ї хромосоми (13q14.3-q21.1), який кодує транспорт міді АТФазою Р-типу, відповідальний за накопичення міді в печінці. Тип успадкування ХВ — автосомно-рецесивний. Захворювання виявляється при гомозиготному або компаунд-гетерозиготному носійстві мутацій гена ATP7B. Депонована в органі мідь створює токсичні ефекти через певні молекулярні шляхи, які активно вивчаються [45].

Описано понад 500 мутації гена ATP7B, але генотип ХВ не пояснює мінливість захворювання. Припускають, що на вияви ХВ впливають інші чинники, зокрема поліморфізм у генах, які 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 окисний стрес. З'ясування їх значущості та краще розуміння молекулярних механізмів, які спричиняють аномальне відкладення міді та пошкодження органів, може змінити терапію ХВ [21].

Нині ДНК-діагностику ХВ проводять рутинним методом прямого автоматичного секвенування всієї кодуючої послідовності та екзон-інтронних областей гена ATP7B. Для економії витрат і часу при проведенні діагностики рекомендують починати діагностичний пошук патогенних мутацій гена ATP7B з дослідження чотирьох найчастіших мутацій: c.3207C > A, c.3190G > A, c.3402delC і c.2304insC. Сумарна інформативність діагностичного дослідження дорівнює 58,9 %.

Для правильної інтерпретації результатів аналізу необхідно пам'ятати, що визначення у хворого найчастішої мутації на одній з двох гомологічних хромосом не дає підстави з достовірністю встановити діагноз, але за наявності характерних клінічних і біохімічних змін є вагомим аргументом на користь діагнозу ХВ. Якщо виявлено дві різні мутації гена АТФази 7В або одну й ту саму мутацію в гомозиготному стані, то діагноз підтверджується.

Визначення дефектів в гені ATP7B однозначно забезпечує підтвердження діагнозу ХВ в пацієнтів, які мають та які не мають клінічних симптомів.

Сімейний скринінг. Важливе значення має скринінг членів сім'ї пацієнтів з ХВ. Шанс того, що брати та сестри є гомозиготами і в них можуть розвинутися клінічні вияви захворювання, становить 25 %, серед дітей пацієнта з ХВ — 0,5 %. Хоча цей ризик є низьким, з огляду на руйнівний перебіг ХВ, аналіз мутацій гена ATP7B у дітей пацієнтів є обґрунтованим. Генетичне тестування — єдиний достовірний метод для відокремлення гетерозигот від гомозигот серед братів і сестер.

Комплексна ДНК-діагностика в сім'ях передбачає пошук найпоширеніших мутацій у хворого та непряму ДНК-діагностику для інших дітей подружжя. У разі якщо в клінічному діагнозі дитини не виникає сумніву, але причиною захворювання не є часті мутації, непряма ДНК-діагностика дає змогу визначити, чи успадкували інші діти в сім'ї хромосоми 13, які збігаються з хромосомами хворої дитини.

Нині не існує жодних ефективних біомаркерів або методів, придатних для скринінгу ХВ у новонароджених та в педіатричній практиці. Нещодавно запропоновано використовувати рідинну хроматографію з моніторингом множинних реакцій за допомогою мас-спектрометрії (Liquid Chromatography — Multiple Reaction Monitoring — Mass Spectrometry (LC-MPM-MC)). Це надійна технологія, яка дає змогу кількісно визначати багато пептидів з малою масою. Застосування цієї технології може полегшити дослідження, дослідження біомаркерів для діагностики та, можливо, скринінгу ХВ [15].

У сучасних умовах було ідентифіковано 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 [27].

Дієта

Слід уникати продуктів з дуже високою концентрацією міді (молюски, горіхи, шоколад, гриби і м'ясні субпродукти) принаймні протягом першого року лікування. Раціони з дефіцитом міді можуть затримати початок розвитку захворювання та контролювати прогресування захворювання, але дієта не рекомендується в якості єдиної терапії.

Для вегетаріанців рекомендують консультацію дієтолога. Колодязна вода або вода, яка постачається в будинок мідними трубами, мають бути перевірені на вміст міді, але в цілому муніципальні системи водопостачання не слід перевіряти. 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 слід використовувати мідні контейнери або посуд.

Мідь є в усіх харчових продуктах, тому повне виключення її надходження з їжею є недосяжною метою. Рекомендують виключити продукти, вміст міді в яких перевищує 0,5 мг/100 г (гриби, ракоподібні, молюски, горіхи, шоколад, печінка та інші субпродукти), особливо на початковому етапі терапії (добове споживання міді в цей період не повинно перевищувати 1 мг/добу). Не слід вживати полівітамінні препарати, які містять мікроелементи, харчові добавки, штучне харчування. До складу багатьох з них входить мідь у добовій нормі споживання дорослою людиною (2 мг/добу), що є токсичним для пацієнтів з ХВ.

Є дані про те, що у вегетаріанців спостерігається пізніший дебют захворювання та повільніше прогресування. Однак для контролю за захворюванням лише дотримання дієти недостатньо.

Медикаментозне лікування

Після встановлення діагнозу ХВ лікування має бути довічним. У медикаментозній терапії ХВ застосовують кілька препаратів (див. нижче), проте бракує високоякісних доказів щодо їх ефективності. Це потребує проведення багатоцентрових проспективних рандомізованих клінічних досліджень. Слід пам'ятати, що для пацієнтів з ХВ важливим є постійний моніторинг не лише відповідності терапевтичної дози препарату, а й виникнення медикаментозно-індукованих побічних ефектів.

D-пеніциламін (зареєстрований в Україні). Здатність препарату утворювати хелатні сполуки з міддю, які в подальшому виводяться з організму із сечею, робить його засобом вибору для лікування ХВ [24]. D-пеніциламін може також діяти шляхом індукції синтезу металотіонінів. Початкова доза становить 250—500 мг/добу з поступовим (кожних 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 маси тіла на добу. Добову дозу ділять на два-чотири прийоми та призначають за 1 год до їди або через 2 год після неї. Якщо D-пеніциламін приймають з їжею, його всмоктування погіршується наполовину.

При застосуванні D-пеніциламіну виникає недостатність вітаміну B_6 (піридоксину), що потребує його додаткового постійного вживання в дозі 25—50 мг/добу.

Корекцію дози D-пеніциламіну проводять за зниженням рівня добової екскреції міді із сечею. Цей показник є найвищим після початку лікування і може перевищувати 16 мкмоль (1000 мкг). Добова екскреція міді із сечею під час лікування має становити 3—8 мкмоль. рівень церулоплазміну іноді дещо зменшується після початку лікування. Оцінка вмісту вільної міді дає змогу встановити, чи відбулася його нормалізація.

Для підтвердження ефективності призначеної дози препарату виділення міді із сечею через два дні після припинення прийому D-пеніциламіну має бути менше ніж 1,6 мкмоль/добу. Перевищення цього значення може вказувати на недотримання пацієнтом терапії. В таких випадках вміст вільної міді підвищиться більше ніж до 15 мкг/л. Для тривалого лікування найважливішим показником ефективності є поліпшення клінічної та лабораторної картини.

Численні дослідження свідчать про ефективність D-пеніциламіну при лікуванні ХВ. У пацієнтів з ураженням печінки відновлення її синтетичної функції та зменшення клінічних ознак відбувається зазвичай 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 виявами ХВ зникнення симптомів відбувається повільніше, іноді позитивні зміни стають помітні лише через 3 роки лікування. На початковій стадії лікування D-пеніциламіном відзначають погіршення неврологічної симптоматики в 10—50 % пацієнтів. Однак це спостерігають не лише при застосуванні D-пеніциламіну, а і трієнтину або цинку. Це пов'язано з індукцією значної мобілізації міді з печінки та відкладенням її в базальних ядрах головного мозку. Особливо підсилює невроло-

гічну симптоматику (часто — до незворотних неврологічних змін) призначення відразу високої дози D-пеніциламіну (1500 мг/добу або більше) або повторне призначення лікування пацієнтам, які припинили терапію на тривалий час.

Прийом D-пеніциламіну може супроводжуватися численними побічними виявами. Приблизно у 30 % пацієнтів вони мають тяжкий перебіг і потребують відміни препарату.

D-пеніциламін — синтетичний препарат, продукт розпаду пеніциліну. Тому пацієнти з алергією на пеніцилін можуть бути сенсибілізовані до нього. Близько 25—30 % пацієнтів з ХВ на тлі терапії мають гостру алергійну реакцію у вигляді шкірної висипки, гарячки, кропив'янки. Можливий розвиток підгострої токсичної реакції протягом перших 3 тиж лікування у вигляді протеїнурії, лімфаденопатії, нейтропенії або тромбоцитопенії.

Препарат перешкоджає засвоєнню колагену та чинить деяку імуносупресивну дію. Тому можливий токсичний вплив на шкіру (трофічні зміни шкіри, дефекти у формуванні рубцевої тканини, «elastosis perforans serpingosa», внаслідок токсичного впливу на колагенові волокна, можливий розвиток слабкості судинної стінки), імунну систему з розвитком автоімунних захворювань (системний червоний вовчак, артрити, підвищення вмісту антинуклеарного фактора), а також зниження резистентності до інфекцій. Тому перед запланованим хірургічним втручанням добову дозу препарату слід знизити до 250 мг. Лікування із застосуванням великих доз препарату поновлюють лише після остаточного загоєння операційних ран.

Із пізніх реакцій звертають увагу на токсичність щодо кісткового мозку, що виявляється тяжкою тромбоцитопенією або тотальною аплазією; нефротоксичність у вигляді протеїнурії або появи клітинних елементів у сечі.

Дуже пізні побічні ефекти трапляються рідко. До них належать міастенія, поліміозит, втрата смаку, зниження імуноглобуліну А, серозний ретиніт. Виникнення на тлі лікування сидерозу печінки відзначено в пацієнтів зі зниженим рівнем церулоплазміну та вільної міді. Передозування D-пеніциламіном може призвести до зворотної сидеробластної анемії та гемосидерозу.

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

Розвиток побічних ефектів може потребувати припинення прийому D-пеніциламіну та призначення іншого альтернативного лікування. Показанням до комбінованої терапії або переходу на інші препарати є негативна проба з D-пеніциламіном і нормалізація концентрації вільної міді сироватки в двох парних з інтервалом 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 із сечею на тлі високої дози D-пеніциламіну свідчить про виснаження тканинних запасів міді (за винятком ЦНС). Запізнення зі зниженням дози в цей період може спричинити підвищення екскреції із сечею інших елементів і підвищити вірогідність розвитку побічних ефектів. Своєчасний перехід на підтримувальну терапію особливо важливий для дітей. Запасів міді в організмі в них істотно менше, ніж у дорослих, тому їх виснаження відбувається швидше, оскільки частина міді використовується для росту організму.

Трієнтин (в Україні не зареєстрований). Препарат триетилен тетрамін дигідрохлорид, або 2,2,2-тетрамін, створено в 1969 р. як альтернативу D-пеніциламіну. Трієнтин є хелатором з поліамінподібною структурою. Хімічно відрізняється від D-пеніциламіну відсутністю сульфгідрильних груп. Мідь хелатується шляхом формування стабільного комплексу з 4 атомів азоту в плоскому кільці. Існує мало досліджень щодо фармакокінетики трієнтину. Вважають, що трієнтин і D-пеніциламін впливають на різні частини молекули міді. Трієнтин, як і D-пеніциламін, посилює екскрецію міді з сечею.

Трієнтин визнають ефективним засобом для лікування ХВ. Препарат розроблено для пацієнтів з непереносністю D-пеніциламіну, а також для випадків з клінічними ознаками його потенційної непереносності (за будь-якого захворювання нирок в анамнезі, застійної спленомегалії, яка спричинила тяжку тромбоцитопенію, тенденції до автоімунних процесів тощо). Однак трієнтин довів також свою ефективність як засіб первинної терапії навіть у пацієнтів з вперше декомпенсованим захворюванням печінки.

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

ефекти. Наслідком надмірної терапії трієнтином може бути зворотна сідеробластична анемія.

Після початку лікування трієнтином спостерігається погіршення неврологічних симптомів, але рідше, ніж при терапії D-пеніциламіном. Побічні реакції, які спостерігаються при терапії D-пеніциламіном, зменшуються при заміні його на трієнтин і при його тривалому прийомі не відзначено їх рецидиву.

На початку терапії трієнтин зазвичай призначають у дозі 750—1500 мг/добу, ефективна лікувальна доза — 900—2700 мг/добу. Доза підтримувальної терапії — 250—500 мг/добу. У дітей доза становить 20 мг/кг маси тіла на добу. Добову дозу ділять на два-три прийоми та призначають за 1 год до їди або через 2 год після неї.

Таблетки трієнтину не можуть тривало зберігатися при високій температурі навколишнього середовища. Це становить проблему для пацієнтів, які подорожують у країни з жарким кліматом. Принципи моніторингу терапії трієнтину та оцінки її ефективності такі самі, як при використанні D-пеніциламіну.

Цинк (є препарати, зареєстровані в Україні). Для лікування ХВ цинк вперше застосував на початку 1960-х років Шоувінк у Голландії. Механізм його дії є відмінним від дії D-пеніциламіну і трієнтину: цинк зв'язує мідь у кишечнику, що перешкоджає її всмоктуванню зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Мідь, яка не всмокталася, виводиться з фекаліями. Оскільки мідь також потрапляє в ШКТ зі слини та шлункового соку, лікування цинком може впливати на баланс міді, видаляючи її з депо. Крім того, цинк стимулює синтез металотіоніну ентероцитами, утворюючи багатий на цистеїн білок, який є ендогенним хелатором металів. Металотіонін має більшу афінність до міді, ніж до цинку і тому, зв'язуючись з міддю, яка міститься в ентероцитах, блокує її надходження в портальний кровообіг. Цинк також може спричинити збільшення вмісту гепатоцелюлярного металотіоніну, запобігаючи таким чином надлишку токсичної міді, що запобігає гепатоцелюлярному ураженню.

Використовують різні солі цинку (сульфат, ацетат, глюконат). Рекомендована доза становить 150 мг елементарного цинку/добу (для дітей з масою тіла менше ніж 50 кг — 75 мг). Добову дозу ділять на три прийоми та призначають за 30 хв до їди. Прийом препаратів цинку з їжею перешкоджає його абсорбції.

Чи має переваги поєднання терапії цинку з хелаторами, не відомо. Використання цинкової солі не посилює ефективність, але може вплинути на переносність терапії. Щоб уникнути ануювання ефективності цинку хелаторами, слід приймати препарат у різні години.

Адекватність терапії з цинком оцінюють за поліпшенням клінічної та біохімічної картини та шляхом вимірювання добової екскреції міді із сечею (при стабільному лікуванні — менше ніж 1,6 мкмоль). Крім того, має знижуватися вміст вільної міді. Екскрецію цинку із сечею можна вимірювати для контролю дотримання пацієнтом терапії.

Цинк спричиняє кілька побічних ефектів. Поширеною проблемою є шлункове подразнення, яке може залежати від солі, яку застосовують. Цинк чинить деяку імуносупресивну дію та може знижувати хемотаксис лейкоцитів. Збільшення рівня ліпази та/або амілази в сироватці крові можна виявити без будь-яких ознак панкреатиту. Погіршення неврологічних симптомів для цинку є нехарактерним. Досі не встановлено, чи є безпечним для пацієнтів зі зниженою функцією нирок призначення високих доз цинку.

Більшість результатів досліджень з цинком ґрунтуються на неконтрольованих дослідженнях з використанням дози від 75 до 250 мг/добу [29]. Цинк, імовірно, менш ефективний, ніж рекомендовані хелатори, в лікуванні ХВ, проте клінічних досліджень дуже мало, і вони не були контрольованими. Хоча цинк вважається препаратом для підтримувальної терапії, його також використовують як терапію першої лінії, найчастіше — в асимптоматичних або пресимптоматичних пацієнтів. Він може бути не таким ефективним, як D-пеніциламін, але краще переноситься. Результати досліджень дорослих пацієнтів з ХВ свідчать про його хорошу ефективність.

У Нідерландах 17 пацієнтів із симптомами ХВ лікували лише цинком з медіаною спостереження 14 років [19]. Результати лікування у разі неврологічної форми ХВ були загалом хорошими.

При печінковій формі ХВ монотерапія цинком є спірною. По-перше, при переважанні печінкового ураження отримано менш задовільні результати, що може бути пов'язане з меншою ефективністю видалення міді. У двох пацієнтів з печінковою формою ХВ відзначено прогресування до декомпенсованого стану, у двох пацієнтів з неврологічною формою розвинулись печінкові симптоми. Зареєстровано випадок печінкового погіршення після початку прийому цинку з летальним наслідком [39].

Отже, незважаючи на те, що монотерапія цинком видається ефективною та безпечною, необхідно з обережністю його застосовувати у пацієнтів з ХВ, а також при асимптоматичному перебігу у братів і сестер хворого на ХВ.

Багаторічні результати різних методів лікування 288 німецьких і австрійських хворих з ХВ свідчать про те, що в більшості пацієнтів лікування хелатуючими агентами або солями цинку було ефективним. Проте перевагу віддають хелатуючим агентам, щоб запобігти погіршенню стану печінки [42]. У польському дослідженні 164 пацієнтів не виявлено жодних відмінностей у виживанні серед пацієнтів, які розпочали терапію із сульфату цинку чи D-пеніциламіну [3]. Згідно із сучасними рекомендаціями, усі пацієнти із симптомами ХВ мають отримувати хелатуючі агенти (D-пеніциламін або трієнтин). Цинк можна використовувати як терапію першої лінії у неврологічних пацієнтів.

Препарати, які проходять клінічні випробування. Амоній тетратіомолібдат (АМТ) є потужним агентом для видалення міді. АМТ формує комплекси з міддю, що погіршує її абсорбцію в ШКТ. В крові виявляють мідь, недоступну для клітинного поглинання. АМТ безпосередньо знижує надходження міді у металоензими. В малих дозах АМТ видаляє мідь з металотіоніну, у вищих — формує нерозчинний комплекс міді, який відкладається у печінці. Проте АМТ залишається препаратом експериментальної терапії і є комерційно недоступним. Клінічні дослідження щодо застосування цього препарату обмежені.

Триває остання стадія клінічних випробувань нового препарату для лікування ХВ — WTX101, який є сіллю тетратіомолібдату (ТТМ). Це новий хелатор з унікальним механізмом дії, який продемонстрував більш швидке та вдосконалене керування видаленням міді у пацієнтів з ХВ. На відміну від інших хелаторів, які утворюють нестабільні комплекси з міддю та іншими металами (наприклад, залізом і цинком), котрі виводяться із сечею, ТТМ утворює вибірково комплекси зі стабільністю міді і білків. Ці комплекси виводяться з організму переважно з жовчю за рахунок відновлення природного маршруту екскреції міді, який порушується при ХВ. ТТМ знижує ризик тимчасового збільшення рівня вільної міді на початку терапії. Поліпшений контроль міді є дуже важливим, оскільки, як вважають, скороминуще збільшення вмісту вільної міді після початку терапії спричиняє додаткове пошкодження тканин, особливо ЦНС.

У 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 протестовано у більше ніж 500 пацієнтів з ХВ протягом 7 років [16].

Інше медикаментозне лікування. Як додаткову терапію можна застосовувати антиоксиданти, переважно вітамін Е. При ХВ виявлено низькі сироватковий та печінковий рівні цього вітаміну. При додаванні вітаміну Е в схему лікування зафіксовано деяке поліпшення симптомів, але жодних досліджень щодо цього не проведено. Тому припускають, що взаємозв'язку між дефіцитом антиоксиданту та клінічними симптомами немає.

Припускають деяке значення амітриптиліну для запобігання печінковій недостатності при ХВ, оскільки він зменшує індукований міддю апоптоз клітин печінки. В експерименті препарат збільшував виживання щурів з дефіцитом ATP7B. Однак досліджень у людей не проведено.

Трансплантація печінки (ТП). Наукові публікації останніх років підтверджують доцільність застосування ТП з метою лікування ХВ. ТП показана близько 5 % пацієнтів з ХВ, у яких захворювання виявилося вперше гострою печінковою недостатністю, або з термінальною стадією захворювання печінки і тяжкою печінковою недостатністю. За сучасними даними, результати застосування ТП при ХВ відмінні при використанні як трупних, так і живих донорів [34].

Спостереження 121 пацієнта з ХВ, яким проведено ТП у 1985—2009 рр., засвідчило відмінний тривалий результат. Показанням для ТП були фульмінантний/субфульмінантний гепатит (53 %), декомпенсований ЦП (41 %) і тяжке неврологічне захворювання (6 %). Серед пацієнтів було 75 дорослих (середній вік — 29 років) та 46 дітей (середній вік — 14 років). Виживання пацієнтів через 5, 10 і 15 років після ТП становило 87 %. Погіршення виживання було пов'язане з чоловічою статтю, наявністю ниркової недостатності до проведення ТП і неврологічними показаннями до операції, проте жоден з цих чинників не виявився статистично значущим.

У пацієнтів, яким ТП проведено за печінковими показаннями, прогноз був гіршим у разі фульмінантної/субфульмінантної форми печінкової недостатності та недостатньо ретельного відбору пацієнтів з дотрансплантаційною ниркової недостатністю [6].

З набуттям досвіду щодо ТП загальне виживання пацієнтів поліпшується. Найдовше зафіксоване виживання — 20 років. Деякі автори припускають, що неврологічні симптоми у пацієнтів з ХВ після ТП можуть також поліпшитися. Однак є дані, що тяжкі неврологічні ускладнення зберігаються навіть після успішної ТП.

Таблиця 5. **Прогностичний індекс при хворобі Вільсона [26] у модифікації A. Dhawan та співавторів [5]**

Показник	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Білірубін у сироватці крові, мкмоль/л	100—150	151—200	201—300	>300
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	100—150	151—300	301—400	>400
Міжнародний нормалізаційний індекс	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

Примітка. Верхня межа норми для аспартатамінотрансферази становить 20 МО/мл (згідно з даними Королівського коледжу, Велика Британія). Значення 11 та більше асоціюється з високою ймовірністю смерті без трансплантації печінки.

Вагітність

Успішне лікування означає, що жінка з ХВ може завагітніти. Батьків необхідно повідомити про те, що вірогідність наявності гомозигот серед дітей становить 0,5 %. Виправданим є аналіз гаплотипу партнера. Під час вагітності і в період годування груддю негативний баланс міді, крім дотримання дієти та медикаментозної терапії, підтримується додатковим витрачанням міді на формування тканин плоду і на лактацію.

Жінкам, які страждають на ХВ, необхідно пояснити, що вагітність бажана лише після нормалізації активності трансаміназ і переходу на підтримувальну терапію. Лікування не слід припиняти під час вагітності, тому що ризик при припиненні лікування перевищує ризик при його продовженні.

Для індивідуалізації та можливої корекції терапії під час вагітності необхідно регулярно (не рідше ніж 1 раз на 3 міс) визначати лабораторні показники обміну міді (церулоплазмін, вільна мідь у сироватці крові, базальна та стимульована D-пеніциламіном добова екскреція міді із сечею).

Найбільший ризик тератогенності для плода припадає на перший триместр, тому зниження дози D-пеніциламіну протягом першого триместру рекомендовано при продовженні моніторингу низьких доз для інших триместрів. Також потрібно зменшити дозу хелаторів до мінімальної (300—600 мг/добу) в останньому триместрі, щоб уникнути недостатньої доставки міді для плода або недостатнього загоєння ран після кесаревого розтину чи епізіотомії. Грудне вигодовування при лікуванні хелаторами не рекомендується, хоча є дані, що діти, які перебували на грудному вигодовуванні у матерів, котрі приймали D-пеніциламін, не мали жодних порушень.

Досліджень щодо впливу контрацепції не проводили. Естрогени можуть перешкоджати біліарній екскреції міді. В здорових жінок, які приймають контрацептиви, рівень міді у сироватці крові та сечі збільшується, іноді навіть виявляють відкладення міді на рогівці. Багато внутрішньоматкових спіралей містять мідь. Таким чином, безпечними є лише сперміциди, бар'єрні контрацептиви та прогестерон.

Прогноз

Нелікована ХВ призводить до смерті. Більшість пацієнтів помирають від декомпенсації функціонування печінки та ускладнень ЦП, решта — від ускладнень прогресуючих неврологічних уражень. Після застосування в терапії хелаторів і ТП стало можливим тривале виживання пацієнтів.

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

Медикаментозна терапія малоефективна у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, спровокованою ХВ. Це зумовлено тривалим періодом, необхідним для видалення токсичного вмісту міді з організму. У зв'язку з цим було розроблено прогностичний індекс, який у подальшому зазнав модифікації [5, 26]. Значення понад 11 є завжди фатальним без ТП (табл. 5).

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 нижчим у ранній період, але в цілому вважається задовільним для таких пацієнтів [1].

Список літератури

1. Arnon R., Annunziato R., Schilsky M. et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults // Clin. Transplant.— 2011.— 25.— P. E52–E60.
2. 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.— P. 129—134.
3. Czlonkowska A., Tarnacka B., Litwin T. et al. Wilson's disease — cause of mortality in 164 patients during 1992—2003 observation period // J. Neurol.— 2005.— 252.— P. 698—703.
4. Das S. K., Ray K. Wilson's disease: an update // Nat. Clin. Pract. Neurol.— 2006.— 2.— P. 482—493.
5. Dhawan A., Taylor R. M., Cheeseman P. et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation // Liver Transplant.— 2005.— 11.— P. 441—448.
6. Duclos-Vallée J., Samuel D., Jacquemin E. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: Experience in France // J. Hepatol.— 2014.— 60 (3).— P. 579—589.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease // J. Hepatol.— 2012.— Vol. 56.— P. 671—685.
8. Eisenbach C., Sieg O., Stremmel W. et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease // World. J. Gastroenterol.— 2007.— 13.— P. 1711—1714.
9. Ferenci P., Caca K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease // Liver Int.— 2003.— 23.— P. 139—142.
10. Ferenci P., Czlonkowska A., Merle U. et al. Late onset Wilson disease // Gastroenterology.— 2007.— 132.— P. 1294—1298.
11. Ferenci P., Steindl-Munda P., Vogel W. et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— 3.— P. 811—818.
12. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— 19.— P. 157—165.
13. Ferenci P., Litwin T., Seniow J., Czlonkowska A. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? // J. Clin. Exp. Hepatol.— 2015.— 5 (suppl. 1).— P. S88—95.
14. Gow P. J., Smallwood R. A., Angus P. W. et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades // Gut.— 2000.— 46.— P. 415—419.
15. Hahn S. H. Population screening for Wilson's disease // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 2014.— 1315.— P. 64—69.
16. http: // www.wilsontherapeutics.com
17. Idrissi M. L., Babakhoya A., Khabbache K. et al. Wilson's disease in the child: apropos of 20 cases // Pan. Afr. Med. J.— 2013.— 14.— P. 6—10.
18. Leinweber B., Moller J. C., Scherag A. et al. Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease // Mov. Disord.— 2008.— 23.— P. 54—62.
19. Linn F. H., Houwen R. H., van Hattum J. et al. Longterm exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // Hepatology.— 2009.— 50.— P. 1442—1452.
20. Litwin T., Gromadzka G., Szpak G. et al. Brain metal accumulation in Wilson's disease // J. Neurol. Sci.— 2013.— 329 (1—2).— P. 55—58.
21. Litwin T., Członkowska A. Wilson's disease — factors affecting clinical presentation // Neurol. Neurochir. Pol.— 2013.— 47 (2).— P. 161—169.
22. Lutsenko S., Petris M. J. Function and regulation of the mammalian coppertransporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches // J. Membr. Biol.— 2003.— 191.— P. 1—12.
23. Mahjoub F., Fereiduni R., Jahanzad I. et al. Atomic Absorption Spectrometry in Wilson's Disease and Its Comparison with Other Laboratory Tests and Paraclinical Findings // Iran. J. Pediatr.— 2012.— 22 (1).— P. 52—56.
24. Medici V., Trevisan C. P., D'Inca R. et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience // J. Clin. Gastroenterol.— 2006.— 40.— P. 936—941.
25. Muller T., Koppikar S., Taylor R. M. et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children // J. Hepatol.— 2007.— 47.— P. 270—276.
26. Nazer H., Ede R. J., Mowat A. P., Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index // Gut.— 1986.— 27.— P. 1377—1381.
27. Németh D. Next-generation sequencing for the diagnosis of Wilson's disease // EASL.— Apr 23.— 2015.— P. 9617.
28. Niederau C. Wilson's Disease // Hepatology: A Clinical Textbook.— 2015.— 6.— P. 530—547.
29. Pecoud A., Dozel F., Schelling J. L. The effect of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate // Clin. Pharmacol. Ther.— 1975.— 17.— P. 469—474.
30. Reilly M., Daly L., Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.— 1993.— 56.— P. 298—300.
31. Roberts E. A., Schilsky M. L. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update (AASLD Practice guidelines) // Hepatology.— 2008.— Vol. 47.— P. 2089—2111.
32. Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease // Eur. J. Pediatr.— 1987.— 146.— P. 261—265.
33. Sanchez-Albisua I., Garde T., Hierro L. 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.— P. 186—190.
34. Schilsky M. L. Liver transplantation for Wilson's diseasee // Ann. N. Y. Acad Sci.— 2014.— 1315.— P. 45—49.
35. Scott J., Gollan J. L., Samourian S., Sherlock S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis // Gastroenterology.— 1978.— 74.— P. 645—651.
36. Strand S., Hofmann W. J., Grambihler A. et al. Hepatic failure and liver cell damage in acute Wilson's disease involve CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis // Nat. Med.— 1998.— 4.— P. 588—593.
37. Stremmel W., Meyerrose K. W., Niederau C. et al. Wilson's disease: clinical presentation, treatment, and survival // Ann. Intern. Med.— 1991.— 115.— P. 720—726.
38. Svetel M., Potrebic A., Pekmezovic T. et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease // Parkinsonism. Relat. Disord.— 2009.— 15.— P. 772—775.
39. Walshe J. M., Munro N. A. Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet // Arch. Neurol.— 1995.— 52.— P. 10—11.
40. Walshe J. M. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the Liver. 6th ed.— Philadelphia: Lippincott, 1987.— P. 1037—1050.
41. Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation // Int. Rev. Neurobiol.— 2010.— 90.— P. 166—178.
42. Weiss K. H., Gotthardt D., Klemm D. et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease // Gastroenterology.— 2011.— 140.— P. 1189—1198.
43. Weiss K. H., Van de Moortele M., Gotthardt D. N. et al. Bone demineralisation in a large cohort ofWilson disease patients // J. Inherit. Metab. Dis.— 2015.— DOI 10.1007/s10545-015-9815.
44. Wilson D. C., Phillips M. J., Cox D. W., Roberts E. A. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children // J. Pediatr.— 2000.— 137.— P. 719—722.
45. Wu F., Wang J., Pu C. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms // Int. J. Mol. Sci.— 2015.— 16 (3).— P. 6419—6431.
46. Zimbrean P. C., Schilsky M. L. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review // Gen. Hosp. Psychiatry.— 2014.— 36 (1).— P. 53—62.

М. Б. Щербинина [1], Е. М. Бака [2], Э. Г. Манжалий [3]
[1] Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара
[2] Больница для ученых НАН Украины, Киев
[3] Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Современные трактовки и подходы к диагностике и лечению болезни Вильсона

Болезнь Вильсона (БВ) — наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим накоплением меди в организме. В типичных случаях БВ манифестирует в подростковом и юношеском возрасте. Клинические проявления зависят от соотношения аккумуляции меди в тех или иных органах, в первую очередь — от поражения печени и головного мозга. БВ часто не учитывают в дифференциальной диагностике заболеваний печени. Рассмотрены основные моменты, связанные с диагностикой этого заболевания и тактикой лечения пациентов. БВ — редкий пример наследственного заболевания, для которого разработаны высокоэффективные методы лечения. Даже при тяжелых проявлениях симптоматическое лечение обычно дает положительный эффект. Без лечения пациенты умирают. Поэтому своевременное распознание БВ и постоянная терапия имеют определяющее значение.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, церулоплазмин, метаболизм меди, хронический гепатит, цирроз печени.

M. B. Shcherbinina [1], E. M. Baka [2], E. G. Manzhelii [3]
[1] Oles Gonchar Dnipropetrovsk National University
[2] Hospital for the scientists of NAS of Ukraine, Kyiv
[3] O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Modern interpretations and approaches to the diagnosis and treatment Wilson's disease

Wilson's disease (WD) is a hereditary disease, characterized with the progressive copper accumulation in an organism. Typically, es WD manifests in young age. Clinical signs depends on the ratio of copper accumulation in one or another organ, and first of all in the degree of liver and brain injury. WD is often not taken into consideration in the differential diagnosis of liver diseases. The authors examined the basic issues of the diagnosis and tactics of treatment of patients. WD is a rare example of hereditary disease for which the highly effective methods of treatment have been worked out. The systematic treatment usually gives the positive effect even in the case of severe symptoms. The patients die in case of treatment absence. That is why the timely identification of WD and permanent therapy has the defining value.

Key words: Wilson's disease, ceruloplasmin, copper metabolism, chronic hepatitis, cirrhosis.

Контактна інформація
Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри клінічної лабораторної діагностики
E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 13 жовтня 2015 р.