

И. К. Волошин-Гапонов

Государственное учреждение «Институт неврологии, психиатрии и наркологии
Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков

Восстановительное лечение пациентов с неврологическими формами болезни Вильсона — Коновалова

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) — одно из немногих наследственных заболеваний, которое поддается лечению. Несмотря на то что за >55 лет в мире накоплен большой опыт лечения БВК такими хелаторами, как пеницилламин и триентин, а также солями цинка, до сих пор нет единого мнения о том, когда и какой препарат предпочтительнее применять пациентам с той или иной формой и симптоматикой заболевания. В работе на основании анализа результатов терапии 78 лиц с БВК показано, что восстановительное лечение пациентов с неврологическими формами болезни необходимо проводить в течение всей жизни с учетом стадии и клинической картины, а также данных лабораторных исследований. Хелаторы (например пеницилламин, триентин) являются препаратами выбора в начале лечения неврологической стадии болезни. Курс терапии пеницилламином следует начинать с низких доз в сочетании с витаминами группы В и под контролем выделения меди с мочой. На этапе поддерживающей терапии можно применять комбинированное лечение невысокими дозами пеницилламина и солей цинка. На пресимптомной стадии болезни препаратом выбора являются соли цинка. Они же могут применяться в качестве монотерапии на этапе поддерживающей терапии. Периодически необходимо проводить курсы нейро- и гепатопротекции и прочие лечебно-реабилитационные мероприятия. Кроме того, следует исключить из рациона продукты с высоким содержанием меди.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, лечение, пеницилламин, соли цинка.

Введение

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) — одно из немногих наследственных заболеваний, которое поддается лечению. В последние годы различные аспекты БВК вновь привлекают внимание исследователей. С одной стороны, показано, что при ранней диагностике есть возможность успешной модификации течения заболевания и длительного сохранения активного образа жизни пациента. С другой стороны, полиморфизм патологии затрудняет диагностику, что часто приводит к запаздыванию ее на несколько лет, а следовательно, и к отсутствию в этот период патогенетически обоснованной терапии.

БВК — это тяжелое хроническое, прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с генетически обусловленным нарушением метаболизма меди. Эта болезнь была впервые описана S.A.K. Wilson в 1912 г. как смертельная неврологическая патология, сопровождаемая хроническим поражением печени. Развитие заболевания определяет ген *ATP7B*, расположенный на длинном плече 13-й хромосомы и кодирует трансмембранный белок АТФазу Р-типа, который встраивает молекулу меди в апоцерулоплазмин и осуществляет выделение меди в желчь (Крайнова Т.А., Ефремова Л.М., 2000; Tsvikovskii R. et al., 2002; Aoki T., 2005; Roberts E.A. et al., 2008).

Среднестатистический рацион питания человека обеспечивает избыточное поступление меди в организм (2–5 мг/сут), в то время как суточная потребность со-

ставляет ≈0,9 мг. Адсорбированная энтероцитами двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тонкой кишки медь по системе воротной вены поступает в печень; избыток меди выводится из организма с желчью.

Важным звеном в системе обмена меди является церулоплазмин. Этот мультифункциональный белок синтезируется главным образом в печени и служит переносчиком меди. В норме 90% циркулирующей в кровотоке меди связывается с церулоплазмином (холоцерулоплазмин). Генетический дефект АТФазы приводит к тому, что свободная, не связанная с церулоплазмином медь после «переполнения» буферных систем печени поступает в кровотоки и избыточно накапливается в головном мозгу, в особенно большом количестве — в базальных ганглиях (Kusuda Y. et al., 2000; Морозов С.Г. и соавт., 2001; Сухарева Г.В., 2005; Полещук В.В. и соавт., 2012).

По мере накопления меди в структурах головного мозга преневрологическая (абдоминальная) стадия заболевания переходит в неврологическую с развитием различных неврологических и психопатологических симптомов и синдромов. У 70–85% больных появляются кольца Кайзера — Флейшера.

Клиническая картина БВК характеризуется большим полиморфизмом в отношении как соматических, так и неврологических проявлений. Этот полиморфизм затрудняет раннюю диагностику заболевания, а следовательно, и целенаправленную эффективную терапию.

С учетом того что поступление меди с пищей в несколько раз превышает потребности организма, при БВК основные лечебные мероприятия должны быть направлены на ограничение поступления меди в организм и на ускоренное ее выведение для предотвращения накопления и осаждения свободной токсической меди в печени, мозгу и почках.

Когда в 1948 г. была обоснована роль меди в патогенезе БВК, J.N. Cumings (1948) предположил, что такой хелатообразователь, как димеркаптопропанол (он же британский антилюизит — БАЛ), может быть использован для лечения этого заболевания. В 1951 г. В. Делпу-Броун и Н. Портер подтвердили эффективность внутримышечного введения БАЛ при лечении БВК.

В 1956 г. J.M. Walshe предложил в качестве хелатирующего агента для удаления меди из организма пеницилламин. Данный препарат оказался более эффективен и менее токсичен, чем БАЛ. Помимо того, пеницилламин применялся в форме таблетированного перорального средства и не требовал инъекционного введения.

Данный препарат представляет собой тиоловое соединение, содержащее сульфгидрильные группы, образующие комплексы с тяжелыми металлами (в том числе с медью), что и обеспечивает связывание и выведение избытков меди из организма. Препарат образует с ионами меди хелаты — стойкие комплексные соединения, растворимые в воде и выводимые с мочой.

За >55 лет в мире накоплен большой опыт применения пеницилламина в лечении пациентов с БВК. Продемонстрирова-

ны как значительная эффективность, так и нередкое развитие осложнений при его применении.

К.Ф. Lowette и соавторы (2010) на основании собственного опыта ведения 24 пациентов с БВК в течение >15 лет пришли к выводу, что пеницилламин является препаратом выбора для длительного (пожизненного) лечения БВК.

В работах G.J. Brewer и соавторов (1987; 2006) отмечено, что при применении пеницилламина в начальной терапии неврологических форм БВК риск неврологического ухудшения составляет ≈50%. W. Stremmel и соавторами (1991) описан собственный опыт применения пеницилламина при лечении 51 пациента с БВК с развитием нежелательных эффектов вышеуказанного препарата у 25% больных. Сходные результаты получены и другими авторами: по данным U. Merle и соавторов (2007), ухудшение состояния пациентов при лечении пеницилламином отмечено в 24% случаев. A. Czlonkowska и соавторы (1996) указывают, что из-за ухудшения состояния пришлось отменить пеницилламин у 44% пациентов с БВК. О.Ю. Рахимова (2005) описывает тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза у 6,4% лиц с БВК, принимавших пеницилламин.

J.M. Walshe и M. Yealland в 1993 г. сообщили о том, что у 30 (22%) из 137 пациентов с БВК после начала лечения пеницилламином усилилась тяжесть неврологической симптоматики, после чего эти больные были переведены на лечение триентином. В 1969 г. этот препарат был предложен как альтернатива пеницилламину.

Триентин также относится к хелаторным препаратам. Он несколько менее эффективен, чем пеницилламин, и поэтому часто применяется при непереносимости последнего. При лечении триентином нежелательные эффекты развиваются реже, однако, к сожалению, данный препарат в Украине не зарегистрирован.

Существует еще один подход к терапии БВК: ограничить поступление меди в организм, например с помощью препаратов цинка. Цинк снижает всасывание меди из желудочно-кишечного тракта, индуцируя металлоioneин (эндогенный хелатор), который связывает медь в клетках кишечного эпителия и гепатоцитах. Таким образом, поступившая с пищей медь не адсорбируется и выводится с калом (Brewer G.J. et al., 1987; Koizumi M. et al., 1998; Roberts E.A et al., 2008).

Препараты цинка действуют несколько слабее и медленнее, но при этом мягче тиоловых соединений, и обладают минимальной токсичностью (Anderson L.A. et al., 1998; Marcellini M. et al., 2005; Четкина Т.С., 2011).

В последнее время опубликовано немало работ, анализирующих результаты применения препаратов цинка для лечения БВК. Т.У. Hoogenraad (2006), подводя итоги лечения 50 пациентов с БВК солями цинка под контролем содержания свободной меди в плазме крови и моче, отметил, что сульфат цинка является малотоксич-

ным и очень эффективным препаратом для терапии БВК. М. Marcellini и соавторы (2005) по результатам терапии 22 детей (50% в возрасте <6 лет) в течение 10 лет пришли к выводу, что цинк является препаратом выбора при лечении пациентов детского возраста с пресимптоматической БВК. А. Zaman (2009) проанализировал результаты терапии 17 лиц с БВК, из них у 7 диагностированы нарушения функции печени, у 5 — неврологические нарушения, еще у 5 — комбинированные нарушения функции печени и мозга. При монотерапии цинком у участников исследования отмечены лишь незначительные нежелательные эффекты лечения (со стороны желудочно-кишечного тракта у 6 больных); препараты цинка эффективны в качестве терапии первой линии у пациентов с преимущественно неврологической симптоматикой. N. Shimizu и соавторы (2010) по результатам лечения 37 пациентов с БВК также пришли к выводу, что ацетат цинка является эффективным и безопасным методом лечения вышеуказанной патологии.

В настоящее время обсуждается применение комбинированной терапии препаратами цинка в сочетании с хелаторами — в этом случае не только блокируется всасывание меди в кишечнике, но и потенцируется удаление ее излишков из организма (Li M. et al., 2003; Pellicchia M.T. et al., 2003; Roberts E.A. et al., 2008; Полющук В.В. и соавт., 2012).

S. Sinha и A.B. Taly (2007), проанализировав результаты длительного лечения 45 больных, отметили, что сульфат цинка является эффективным препаратом поддерживающей терапии в комбинации с хелаторами. К аналогичным выводам пришли также H. Chang и соавторы (2013) по итогам 18-летнего лечения 89 пациентов с БВК пеницилламином в низкой дозе и сульфатом цинка — в высокой дозе. Об успешном применении препаратов цинка в качестве превентивной терапии у пациентов с доклинической БВК, а также в начале лечения неврологической стадии болезни и в поддерживающей терапии после курса хелаторов сообщают в своих работах и другие авторы (Brewer G.J., 2001).

Однако пока у мировой медицинской общественности не сформировалось единого мнения о преимуществах и недостатках препаратов цинка по сравнению с хелаторами. К.Н. Weiss и соавторы (2011), проанализировав результаты лечения 288 пациентов с БВК, получили неожиданные данные о том, что терапию препаратами цинка прекращали из-за осложнений и неэффективности чаще, чем терапию хелаторами. Причины этого авторами не указаны. К.Н. Weiss и соавторы констатируют, что при комбинированной терапии хелаторами и препаратами цинка также довольно часто развиваются нежелательные эффекты. В заключение авторы отмечают, что при комбинированном лечении препаратами цинка с хелаторами на протяжении всей жизни затруднительно придерживаться назначений врача, и монотерапия цинком может рассматри-

ваться в качестве альтернативного варианта при бессимптомном течении БВК или нерезко выраженной неврологической форме.

Новым эффективным препаратом, который в настоящее время применяется для лечения БВК в некоторых зарубежных клиниках, является тетрагидромолибдат аммония. Этот препарат действует на оба основных звена обмена меди, снижая адсорбцию меди в кишечнике и прочно связывая свободную токсическую медь крови с альбуминами, переводя ее в неактивную, нетоксическую форму, которая выводится с мочой (Lorincz M.T., 2010).

Обсуждается вопрос о показании и противопоказаниях применения такого радикального метода лечения БВК, как пересадка печени. Многие исследователи полагают, что ортотопическая трансплантация печени показана при БВК пациентам с острой или прогрессирующей печеночной недостаточностью, не поддающейся консервативному лечению (Kassam N. et al., 1998; Egthesad B. et al., 1999; Emre S. et al., 2001; Четкина Т.С., 2011).

В некоторых работах трансплантация печени рекомендуется и пациентам с БВК, у которых отсутствует печеночная недостаточность, но неэффективна медикаментозная терапия психоневрологических проявлений болезни (Schumacher G. et al., 1997; Bax R.T. et al., 1998; Egthesad B. et al., 1999; Sorbello O. et al., 2011). Свои рекомендации эти авторы обосновывают тем, что у больных после пересадки печени отмечается улучшение психоневрологического статуса. Однако в работах не приведен катмнез этих больных, не указано, сколько месяцев или лет они прожили после пересадки печени и какое дальнейшее качество жизни этих больных.

В то же время некоторые авторы полагают, что хотя пересадка печени может быть необходима и может спасти жизнь некоторым пациентам с декомпенсированной болезнью печени, пересадка печени является неадекватным методом лечения отравления медью при БВК (Hoogenraad T.U., 2006).

Таким образом, и в настоящее время нет единого мнения о том, когда и какой препарат предпочтительнее применять пациентам с той или иной формой БВК.

Объект и методы исследования

Обследование и лечение в клинике ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (Харьков) прошли 78 пациентов (38 женщин, 40 мужчин) с БВК, из них 20 наблюдались в динамике в течение 1 года–5 лет.

Диагноз БВК устанавливали или подтверждали на основании снижения уровня церулоплазмينا в плазме крови <20 мг/дл и повышения экскреции меди с мочой >100 мкг/сут, а также наличия колец Кайзера — Флейшера. У отдельных больных диагноз подтвержден с помощью ДНК-диагностики, также учтены такие относительно специфические для БВК неврологические симптомы, как тремор по типу

биения крыльев и мимические гримасы по типу псевдоулыбки (*rissus sardonius*).

На момент госпитализации возраст больных составил 5–55 лет, в среднем — 27,1±5,5 года. Возраст пациентов на момент дебюта заболевания составил 1–40 лет, в среднем — 21,2±3,1 года.

Время от появления первых симптомов заболевания до установления окончательного диагноза, а следовательно, до начала этиопатогенетической терапии, составило в среднем 2,5 года и колебалось в пределах 0–7 лет. В зависимости от клинических проявлений до обращения в ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» больные получали лечение в различного профиля медицинских учреждениях с разными диагнозами. Первично диагноз БВК был определен у 34 (43,6%) пациентов. У некоторых больных на протяжении нескольких лет основной диагноз менялся 3–4 раза.

Помимо контроля обмена меди и изучения в динамике неврологического и психологического статуса, участникам исследования проведена магнитно-резонансная (МР) томография, МР-спектроскопия головного мозга, спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости. С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) изучены гемодинамика головного мозга и печени. Функциональное состояние печени оценивали с помощью таких показателей, как общий билирубин (прямой, непрямой), аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ).

Результаты и их обсуждение

Анализ клинической картины выявил полиморфную неврологическую симптоматику с преобладанием поражения экстрапирамидной системы. В зависимости от ведущих неврологических симптомов больные были распределены согласно классификации Н.В. Коновалова следующим образом: дрожательно-ригидная форма — 26 (33,3%) пациентов, дрожательная — у 25 (32,1%), аритмогиперкинетическая — у 11 (14,1%), экстрапирамидно-корковая — у 11 (14,1%), абдоминальная — у 5 (6,4%) больных.

БВК требует постоянной пожизненной коррекции лечебных и реабилитационных мероприятий на всех этапах течения. Терапия БВК различается на пресимптомном и симптомном этапе, в свою очередь во время последнего проводят начальную и поддерживающую терапию.

На основании анализа результатов собственных исследований мы полагаем, что препаратом выбора в начале лечения неврологических форм БВК должен быть хелатор (пеницилламин, триентин). Однако необходимо учитывать, что в первые недели и месяцы лечебный купрурический эффект выражен максимально, экскреция меди с мочой может возрастать в ≥ 10 раз, что довольно часто приводит к резкому ухудшению состояния больных. Вероятно, это можно объяснить тем, что пеницилла-

мин вызывает усиленный выброс депонированной в печени свободной токсической меди в кровь и, следовательно, в головной мозг поступает избыточное количество ионов меди.

Возможно, этим объясняется и тот факт, что часть пациентов, поступивших в клинику Института неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины с диагнозом БВК и жалобами на ухудшение неврологического статуса, ранее уже получали пеницилламин в максимальной дозе (1,5–2 г/сут).

Для сведения к минимуму обострения в начале лечения пеницилламином нами использовался метод титрования низкими дозами хелатора под контролем выделение меди с мочой. Пациентам со впервые установленным диагнозом БВК на первом этапе пеницилламин начинали титровать с 62,5 мг/сут с постепенным добавлением по 62,5 мг/сут каждые 5–7 дней до достижения максимальной дозы в 500–750 мг/сут под постоянным контролем суточной экскреции меди с мочой. Суточную дозу пеницилламина разбивали на несколько приемов (например по 125 мг утром и вечером). Пеницилламин больным было предложено запивать 300–400 мл деминерализованной или слабоминерализованной водой, в которой отсутствуют ионы меди или содержится минимальное ее количество.

С учетом того что пеницилламин обладает выраженным токсическим влиянием, мы на пресимптомном этапе лечения (в основном родственников лиц с БВК) пациентов с уровнем церулоплазмينا в плазме крови < 20 мг/дл применяли монотерапию препаратами цинка (цинка сульфат по 124 мг 3–4 раза в сутки).

На этапе поддерживающей терапии, на наш взгляд, лучше применять комбинированное лечение пеницилламином в невысоких дозах (до 500–750 мг/сут) в сочетании с солями цинка (цинка сульфат по 124 мг 3–4 раза в сутки) с последующим переходом на монотерапию препаратами цинка. При плохой переносимости пеницилламина лучше сразу переходить на монотерапию препаратами цинка. По нашему опыту, признаками непереносимости пеницилламина являются: резкое повышение температуры до 40–41 °С в первые дни лечения, выраженный болевой синдром, катастрофическое ухудшение неврологической симптоматики в первые дни и недели приема препарата.

В процессе терапии с применением пеницилламина необходимо не только постоянно контролировать уровень церулоплазмينا и меди в плазме крови, суточную экскрецию меди с мочой, но и проводить клинический анализ крови, коагулограмму, ревмопробы, печеночные и почечные пробы.

При выборе стратегии лечения перед врачом всегда стоит вопрос: «Как отреагирует организм больного на токсическое влияние хелатора пеницилламина, особенно в первые дни и недели начала приема, и насколько эффективны для пациента соли цинка? К сожалению, до настоящего

времени маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию БВК, нет. Поэтому для снижения риска развития патологической реакции организма на пеницилламин необходимо при первом приеме применять минимальную дозу (начиная титровать с 62,5 мг/сут) с постепенным ее повышением до 500–750 мг/сут. При этом доктор обязан обращать пристальное внимание на состояние больного на момент начала терапии с целью предупредить возможные осложнения на начальном этапе. Наш многолетний опыт ведения пациентов с БВК показал, что у больных, которые на протяжении многих лет принимали пеницилламин, развиваются различные побочные реакции на препарат: снижение уровня тромбоцитов, лейкоцитов; различные остеопоротические и дегенеративные изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, особенно со стороны суставов (в частности бедренного и коленного). Нами отмечено, что длительный прием пеницилламина, особенно в высоких дозах (1,5–2 г/сут), приводил к интенсивному вымыванию кальция из костей и как следствие — к патологическим переломам у некоторых больных. Вымывание кальция подтверждалось данными лабораторных исследований по определению уровня биохимических маркеров в плазме крови: паратгормон, кальций, маркер резорбции костной ткани — С-концевые телопептиды коллагена I типа (b-CrossLaps).

Помимо лечебных мероприятий, направленных на снижение адсорбции меди из кишечника, необходимым условием нормализации обмена меди является снижение поступления меди с пищей. Поэтому рацион пациентов с БВК не должен содержать таких продуктов с высоким содержанием меди, как печень, орехи, шоколад, икра, морепродукты, кофе и др.

При БВК расстройство обмена меди вызывает нейродегенеративный процесс с целым каскадом других метаболических нарушений, поэтому лечебные и реабилитационные мероприятия должны быть направлены не только на нормализацию обмена меди, но и на протекцию мозга и печени, а также на нормализацию других нарушенных функций.

С учетом того что пеницилламин является антагонистом витамина В₆, те больные, которые принимают этот хелатор, должны получать также комплекс витаминов группы В. При применении нейропротекторов, особенно в терапии пациентов с выраженными гиперкинезами и в состоянии психомоторного возбуждения, следует учитывать потенциальное стимулирующее влияние некоторых препаратов. Помимо того, в комплекс лечебных мероприятий мы включали гепатопротекторы и детоксиканты (адеметионин, L-орнитин-L-аспартат, аргинин). Для улучшения функции кишечника применяли сироп лактулозы.

Согласно результатам наших исследований, при БВК развиваются как структурные, так и функциональные нарушения в системе церебральной гемодинамики,

поэтому в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий необходимо включать и вазоактивные препараты (мельдоний, гемодериват телячьей крови), вентоники (препараты диосмина). Для улучшения детоксикации больным рекомендованы энтеросорбенты, метаболики (препараты янтарной кислоты) и антиоксиданты (токоферола ацетат).

С учетом того что многие больные, получающие терапию пеницилламином, предъявляют жалобы на болевые ощущения в области суставов, в таком случае им рекомендовано принимать хондропротекторы (хондроитин сульфат, диацерин), а также препараты кальция.

15 (19,2%) пациентам с БВК с выраженной неврологической симптоматикой и циррозом печени, у которых медикаментозная терапия была неэффективной, проведено по 5 сеансов плазмафереза, после чего эффективность медьэлиминирующей терапии повысилась.

4 (5,1%) больным с дрожательно-ригидной формой БВК и выраженными нарушениями функций печени проведена трансплантация эмбриональных клеток печени и нервной ткани. После трансплантации у всех 4 пациентов отмечалось некоторое улучшение функции печени, несколько уменьшился тремор рук и улучшилась речь.

У 1 (1,3%) женщины с дрожательно-ригидной формой БВК развилось фульминантное течение вильсоновского цирроза печени. В связи с этим ей была произведена ортотопическая трансплантация трупной печени. В послеоперационный период состояние пациентки несколько улучшилось. Такие показатели функционального состояния печени, как уровни АлАТ, АсАТ и ГГТ в плазме крови, нормализовались, равно как и уровень церулоплазмина. Однако со стороны неврологического статуса улучшения не наступило. С помощью медикаментозной терапии удалось уменьшить выраженность болезненных судорог в конечностях, несколько улучшить походку и достичь некоторого улучшения психоэмоционального состояния. Однако через год после трансплантации печени больная умерла.

Анализ эффективности проведенного лечения 78 лиц с БВК показал, что у 51 (65,4%) пациента наступило улучшение со стороны неврологического статуса: значительно уменьшились тремор и гиперкинезы, улучшилась походка, нормализовался мышечный тонус, улучшилась речь и когнитивные функции. Согласно международной шкале оценки (МШО) для БВК тяжесть состояния больных в результате лечения снизилась на 10–25 баллов (из 56 возможных). Однако нормализации неврологического статуса не зафиксировано ни у одного больного.

По данным УЗИ, отмечено улучшение гемодинамики головного мозга. Также выявлена положительная динамика при лечении и в отношении печеночной гемодинамики, однако структурные изменения печени нивелировались лишь у 3 (3,8%) больных. Уровень печеночных энзимов

и билирубина в плазме крови нормализовался у 40 (51,3%) пациентов.

У 22 (28,2%) участников исследования на фоне проводимого лечения достигнута стабилизация течения БВК без видимого улучшения со стороны неврологического статуса. У 5 (6,4%) больных, несмотря на проводимую терапию, болезнь продолжала медленно прогрессировать: ухудшились когнитивные функции, речь (вплоть до полного отсутствия), походка, акт глотания, увеличилась амплитуда гиперкинезов, нарастал мышечный тонус, усиливалась выраженность психоорганического синдрома.

Выводы

Восстановительное лечение пациентов с неврологической стадией БВК необходимо проводить в течение всей жизни с учетом формы и стадии болезни, а также клинической картины и данных лабораторных исследований.

Хелаторы пеницилламин и триентин являются препаратами выбора в начале лечения неврологической стадии БВК, при этом начинать применение пеницилламина следует с низких доз и под контролем выделения меди с мочой. На этапе поддерживающей терапии лучше применять комбинированное лечение пеницилламином в невысокой дозе и солями цинка (цинка сульфат). При лечении пеницилламином необходимо дополнять терапию витаминами группы В.

Соли цинка можно считать препаратом выбора при пресимптомной стадии болезни, а также на этапе поддерживающей терапии как монопрепарат или в комбинации с пеницилламином. С учетом того что лечение БВК пожизненное, весьма важным является доступная стоимость препаратов цинка.

Трансплантация печени при БВК показана лишь пациентам с острой или прогрессирующей печеночной недостаточностью, которая не поддается консервативному лечению.

На протяжении всей жизни из рациона лиц с БВК следует исключить продукты с высоким содержанием меди.

В зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований, желательно 1–2 раза в год проводить курсовую терапию с применением нейропротекторов, гепатопротекторов, энтеросорбентов, антигипоксантов, метаболиков, вазоактивных и антиоксидантных препаратов, а также лечебно-реабилитационные мероприятия.

Список использованной литературы

Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. (2000) Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение. НГМА, Нижний Новгород, НГМА, 32 с.

Морозов С.Г., Усанова М.П., Полещук В.В. и др. (2001) Аутоантитела к белкам нервной ткани при гепатолентикулярной дегенерации. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 10: 37–39.

Полещук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. (2012) Случай гепатолентику-

лярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет. Неврные болезни, 2: 40–44.

Рахимова О.Ю. (2005) Варианты поражения почек при болезни Вильсона — Коновалова. Дис. ... канд. мед. наук, 14.00.05 — внутренние болезни, Московская медицинская академия, Москва, 107 с.

Сухарева Г.В. (2005) Гепатолентикулярная дегенерация. В кн.: Л.Б. Лазебник (ред.). Избранные главы клинической гастроэнтерологии. Анахарсис, Москва: 199–209.

Четкина Т.С. (2011) Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз. Дис. ... канд. мед. наук, 14.01.08 — педиатрия, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, 27 с.

Anderson L.A., Hakojarvi S.L., Boudreaux S.K. (1998) Zinc acetate treatment in Wilson's disease. Ann. Pharmacother., 32(1): 78–87.

Aoki T. (2005) Genetic disorders of copper transport — diagnosis and new treatment for the patients of Wilson's disease. No To Hattatsu, 37(2): 99–109.

Bax R.T., Hässler A., Luck W. et al. (1998) Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. Neurology, 51(3): 863–865.

Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al. (2006) 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., 63(4): 521–527.

Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M. (1987) Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. Arch. Neurol., 44(5): 490–493.

Brewer G.J. (2001) Wilson's disease, a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. KluwerAcademic, 190 p.

Chang H., Xu A., Chen Z. et al. (2013) Long-term effects of a combination of D-penicillamine and zinc salts in the treatment of Wilson's disease in children. Exp. Ther. Med., 5(4): 1129–1132.

Cummings J.N. (1948) The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. Brain, 71(Pt. 4): 410–415.

Czlonkowska A., Gajda J., Rodo M. (1996) Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. J. Neurol., 243(3): 269–273.

Denny-Brown D., Porter H. (1951) The effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). N. Engl. J. Med., 245(24): 917–925.

Eghtesad B., Nezakatgoo N., Geraci L.C. et al. (1999) Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. Liver Transpl. Surg., 5(6): 467–474.

Emre S., Atillasoy E.O., Ozdemir S. et al. (2001) Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. Transplantation, 72(7): 1232–1236.

Hoogenraad T.U. (2006) Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. Brain Dev., 28(3): 141–146.

Kassam N., Witt N., Kneteman N, Bain V.G. (1998) Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease. Can. J. Gastroenterol., 12(1): 65–68.

Koizumi M., Fujii J., Suzuki K. et al. (1998) A marked increase in free copper levels in the plasma and liver of LEC rats: an animal model for Wilson disease and liver cancer. Free Radic. Res., 28(5): 441–450.

Kusuda Y., Hamaguchi K., Mori T. et al. (2000) Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson disease. J. Hum. Genet., 45(2): 86–91.

Li M., Zhang Y.H., Qin J. (2003) Treatment of Wilson's disease with penicillamine and zinc salts: a follow-up study. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 41(2): 119–122.

Lorincz M.T. (2010) Neurologic Wilson's disease. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1184: 173–187.

Lowette K.F., Desmet K., Witters P. et al. (2010) Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.*, 22(5): 564–571.

Marcellini M., Di Ciommo V., Callea F. et al. (2005) Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J. Lab. Clin. Med.*, 145(3): 139–143.

Merle U., Schaefer M., Ferenci P., Stremmel W. (2007) Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*, 56(1): 115–120.

Pellecchia M.T., Criscuolo C., Longo K. et al. (2003) Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience. *Eur. Neurol.*, 50(1): 48–52.

Roberts E.A., Schilsky M.L.; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) (2008) Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47(6): 2089–2111.

Schumacher G., Platz K.P., Mueller A.R. et al. (1997) Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin. Transplant.*, 11(3): 217–224.

Shimizu N., Fujiwara J., Ohnishi S. et al. (2010) Effects of long-term zinc treatment in Japanese patients with Wilson disease: efficacy, stability, and copper metabolism. *Transl. Res.*, 156(6): 350–357.

Sinha S., Taly A.B. (2008) Withdrawal of penicillamine from zinc sulphate-penicillamine maintenance therapy in Wilson's disease: promising, safe and cheap. *J. Neurol. Sci.*, 264(1–2): 129–132.

Sorbello O., Riccio D., Sini M. et al. (2011) Resolved psychosis after liver transplantation in a patient with Wilson's disease. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.*, 7: 182–184.

Stremmel W., Meyerrose K.W., Niederau C. et al. (1991) Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann. Intern. Med.*, 115(9): 720–726.

Tsvikovskii R., Eisses J.F., Kaplan J.H., Lutsenko S. (2002) Functional properties of the copper-transporting ATPase *ATP7B* (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells. *J. Biol. Chem.*, 277(2): 976–983.

Walshe J.M. (1956) Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am. J. Med.*, 21(4): 487–495.

Walshe J.M., Yealland M. (1993) Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *Q. J. Med.*, 86(3): 197–204.

Weiss K.H., Gotthardt D.N., Klemm D. et al. (2011) Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology*, 140(4): 1189–1198.

Zaman A. (2009) Zinc monotherapy in Symptomatic Wilson disease. *NEJM* (<http://www.jwatch.org/jg201001080000002/2010/01/08/zinc-monotherapy-symptomatic-wilson-disease>).

Відновне лікування пацієнтів із неврологічними формами хвороби Вільсона — Коновалова

I.K. Волошин-Гапонов

Резюме. Хвороба Вільсона — Коновалова (ХВК) — одне з небагатьох спадкових захворювань, яке піддається лікуванню. Незважаючи на те що за >55 років у світі накопичений великий досвід лікування ХВК такими хелаторами, як пеніциламін і триєнтин, а також солями цинку, досі немає єдиної думки про те, коли і який препарат краще застосовувати пацієнтам із тією чи іншою формою і симптоматикою захворювання. У роботі на підставі аналізу результатів терапії 78 осіб із ХВК показано, що відновне лікування пацієнтів із неврологічними формами захворювання необхідно проводити протягом усього життя з урахуванням стадії та клінічної картини, а також даних лабораторних досліджень. Хелатори (наприклад пеніциламін, триєнтин) є препаратами вибору на початку лікування неврологічної стадії хвороби. Курс терапії пеніциламіном слід починати з низьких доз у поєднанні з вітамінами групи В і під контролем виділення міді з сечею. На етапі підтримувальної терапії можна застосовувати комбіноване лікування пеніциламіном у невисокій дозі та солями цинку. На пресимптомній стадії хвороби препаратом вибору є солі цинку. Вони ж можуть застосовуватися у ролі монотерапії на етапі підтримувальної терапії. Періодично необхідно проводити курси нейро- і гепатопротекції та інші лікувально-реабілітаційні заходи. Крім того, слід виключити з раціону продукти з високим вмістом міді.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, лікування, пеніциламін, солі цинку.

Restorative treatment of patients with neurologic forms of Wilson's disease

I.K. Voloshyn-Gaponov

Summary. Wilson's disease is one of few treatable hereditary diseases. Despite the fact that world has a long experience in treating Wilson's disease during >55 years with such chelators as penicillamine and trientine, and zinc salts, there is still no consensus about when and how the drug should preferably be used in patients with a specific form and symptoms of the disease. In this paper, based on the analysis of the results of therapy 78 patients with Wilson's disease, it is shown that rehabilitation treatment of patients with neurological forms of the disease should be carried out throughout the life stage and taking into account the clinical picture and laboratory data. Chelators (eg., penicillamine, trientine) are the choice preparations in early neurological stage. Penicillamine therapy should start with small doses in combination with vitamins B and under the control of the excretion of copper in the urine. At the stage of supporting therapy combined treatment with penicillamine in small doses and zinc salts can be used. At the presymptomatic stage of disease a choice preparation are zinc salts. They can be applied as monotherapy at the stage of supporting therapy too. The courses of neuro- and hepatoprotection and other medical and rehabilitation measures are periodically applicable. Furthermore, products with a high content of copper would be excluded from the diet.

Key words: Wilson's disease, treatment, penicillamine, zinc salts.

Адрес для переписки:

Волошин-Гапонов Іван Константинович
61068, Харків, ул. Академіка Павлова, 46
ГУ «Інститут неврології, психіатрії
і наркології НАМН України»
E-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

Получено 19.11.2013

Реферативна інформація

Мультивітамінні добавки знижують ризик виникнення катаракти

Ученые из Гарвардской медицинской школы (Harvard Medical School) сообщают, что прием мультивитаминных добавок может помочь снизить риск катаракты. Эти данные получены после анализа исследования «Physicians' Health Study», в котором катаракта и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) были вторичными конечными точками. Проведено наблюдение за 11 497 мужчинами, которым назначили мультивитаминные добавки (n=5736) или плацебо (n=5761). Риск ВМД оценивали у 14 233 мужчин, также принимавших витамины (n=7111) или плацебо (7122).

Медиана периода наблюдения составила 11,2 года. За этот период зарегистрировано 1817 случаев катаракты и 538 — ВМД. Согласно результатам, прием витаминов достоверно снижал риск катаракты на 9% по сравнению с группой плацебо (относительный риск (ОР) 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; p=0,04). У лиц старшего возраста отмечали более существенное снижение риска. Достоверных

различий относительно ВМД между группами не выявлено, однако отмечена тенденция к повышению риска при приеме мультивитаминных добавок (ОР 1,19; 95% ДИ 0,94–1,50; p=0,15).

Хотя витамины снижают риск катаракты лишь на 9%, глобально прием витаминов может предотвратить развитие этого заболевания у внушительного количества людей.

Также В. Кристен подчеркивает, что отсутствие связи между приемом витамином и ВМД не находит своего подтверждения в других работах. В недавних исследованиях продемонстрирована связь между развитием ВМД и приемом антиоксидантов, включая витамин С, Е, β-каротин и цинк. Эти данные получены у лиц с высоким риском ВМД.

Christen W.G., Glynn R.J., Manson J.E. et al. (2013) A multivitamin supplement and cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology*, November 21 [Epub ahead of print].

Hand L. (2013) Daily multivitamin may lower risk for cataracts. *Medscape*, December 2 (<http://www.medscape.com/viewarticle/815253>).

Виталий Безшейко