

Болезнь Вильсона и беременность (клиническая лекция)

А.К. Дуда, В.А. Бойко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В лекции представлены клинические, эпидемиологические данные и сведения о патогенезе болезни Вильсона – редко наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Приведены данные о диагностике и лечении, в том числе беременных.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, клиника, диагностика, лечение, лечение болезни Вильсона у беременных.

Болезнь Вильсона (БВ) представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется преимущественно в молодом возрасте и характеризует избыточным накоплением меди в организме и полиорганными поражениями.

Частота гомозиготных больных составляет 1 на 30 000 новорожденных. Несмотря на такую редкость, своевременность распознавания данного заболевания имеет большое значение, так как при отсутствии лечения оно всегда заканчивается летально. У всех пациентов моложе 30 лет с этиологически неуточненным поражением печени необходимо исключить БВ. Клинические признаки заболевания проявляются, как правило, в возрасте 6–25 лет. Первыми симптомами БВ могут быть особенности поведения и неврологические нарушения.

БВ опосредуется рецессивным геном, расположенным в 13-й хромосоме. Болезнь распространена повсеместно. В регионах, где существуют близкородственные браки, частота БВ возрастает. Охват гетерозиготных носителей составляет 1 на 90 человек.

Ген БВ был впервые изолирован в 1993 г. Первично он экспрессируется в печени, почках, плаценте. Продукт гена БВ представляет собой катионтранспортирующий Р-тип АТФазного протеина.

К настоящему моменту описано более 40 мутаций гена БВ, что объясняет различную степень нарушения транспорта меди и, соответственно, различия в клинической картине и биохимических показателях в семьях больных БВ.

У гетерозиготных носителей гена заболевание не развивается, хотя при биохимическом исследовании выявляются субклинические изменения метаболизма меди.

На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к развитию гепатита, цирроза печени (ЦП) или даже фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). На следующих стадиях избыток меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение. В патологический процесс вовлекается головной мозг, приводя к нервно-психическим изменениям.

В 1912 г. S. Wilson впервые описал несколько семейных случаев синдрома прогрессирующей лентиккулярной дегенерации у больных с циррозом печени. Патогенез заболевания был уточнен в 1948 г. Тогда впервые появились данные Куминга о повышенном уровне меди в печени и головном мозге пациентов с БВ. С этого времени достигнут значительный прогресс в понимании физиологической функции меди и механизмов ее гепатотоксичности в организме человека. Расшифрован генетический дефект БВ. Эффективная и своевременная лекарственная терапия, направленная на снижение содержания меди в организме, позволила отнести это за-

болевание к тем немногим метаболическим заболеваниям печени, которые поддаются лечению.

Содержание меди в обычной диете составляет 2–5 мг в день. К продуктам с высоким содержанием меди относятся: моллюски, шоколад, печень, почки, необработанная пшеница, бобы, горох и фасоль. В пищеварительном тракте медь активно транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, где до 40–75% меди, связанной со специфическим белком, остается в клетке и экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия. Другая часть, а это 25–60% – абсорбируется в систему воротной вены при участии специфического переносчика. Медь, связанная с белками и аминокислотами, транспортируется по воротной вене в печень. Здесь остается ее значительная часть – около 90%. Лишь небольшая часть альбумин-связанной меди (<50 мкг/сут), минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками.

В гепатоците медь включается в специфические металлоэнзимы. Экспорт меди осуществляется с помощью транспортного белка – церулоплазмينا (ЦПЛ), относящегося к $\alpha 2$ -фракции глобулинов. Включение в ЦПЛ происходит в аппарате Гольджи при участии продукта гена БВ – медь-транспортирующего АТФазного протеина Р-типа. Он, как предполагается, принимает активное участие в лизосомальной экскреции меди.

С желчью экскретируется до 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке, и таким образом предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди. Соотношение между ее поступлением и выделением становится практически равным.

Патогенез

В патогенезе БВ ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У пациентов с БВ интестинальная абсорбция меди не изменена. Отмечается значительное снижение экскреции меди с желчью, в основном за счет лизосомальной фракции, что приводит к накоплению меди в гепатоците. Снижение экскреции меди связывается с дефицитом или полным отсутствием продукта гена БВ, определяющего транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение с лизосомами в желчь. При этом также нарушается включение меди в апоцерулоплазмин, что проявляется низким содержанием ЦПЛ в сыворотке крови, которое имеет диагностическое значение, но не патогенетическое.

Токсическое действие меди связано с несколькими механизмами. Выступая как прооксидант, медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению функции плазматической мембраны и мембран митохондрий, выходу лизосомальных энзимов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов – глутатиона и токоферола. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу.

Отмечается накопление меди в головном мозге, а именно – в хвостатом ядре и коре. Это приводит к появлению психи-

ческой и неврологической симптоматики. Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера–Флейшера (ККФ).

Клинические особенности

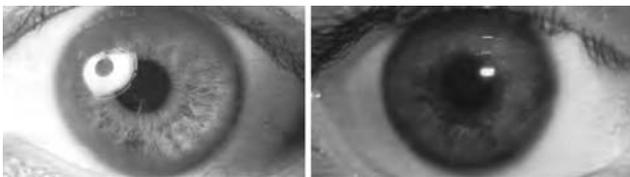
Недостаточная экскреция меди при БВ приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном БВ медь начинает накапливаться первоначально в печени. Поэтому у детей БВ обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени, которое клинически проявляется в возрасте старше 4–5 лет, хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень печеночных аминотрансфераз. Печеночная манифестация БВ является наиболее частой и отмечается у 42% больных.

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что приводит к нейропсихическим проявлениям, которые чаще всего развиваются на 2-м и 3-м десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются соответственно у 34% и 10% больных БВ. У некоторых пациентов происходит перекрест печеночной манифестации БВ с неврологической или психической.

У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Поэтому ККФ могут отсутствовать у детей и подростков с печеночной манифестацией БВ.

Другими органами и системами, которые поражаются при БВ в результате накопления меди, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы.



Кольцо Кайзера–Флейшера

Клинические манифестации

Острый гепатит. Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии. При биохимическом исследовании определяются положительные печеночные тесты. Указанные эпизоды самостоятельно разрешаются и наступает временное клиничко-биохимическое улучшение. Из-за острого начала, а также самостоятельного разрешения часто предполагается инфекционная этиология заболевания, хотя результаты серологических тестов оказываются отрицательными. Исследование на предмет исключения БВ в большинстве случаев не проводится. Обнаружение Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и низкий уровень мочевого кислоты должны настораживать в плане диагностики БВ. После клинического «выздоровления» печеночные тесты остаются измененными. При биопсии печени отмечаются отек гепатоцитов, единичные некрозы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Хронический гепатит. Хронический гепатит представляет собой наиболее частую манифестацию БВ у подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания. Поэтому в круг дифференциальной диагностики этиологических причин хронического гепатита у пациентов моложе 35 лет

должна включаться БВ. Исследование на БВ проводится при наличии неврологической или психической симптоматики, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, семейного анамнеза по БВ. У половины больных с хроническим гепатитом, обусловленным БВ, определяются ККФ.

При биопсии печени выявляются: баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, фиброз портальных трактов, гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, перипортальный стеатоз. Особенностью БВ является диссоциация между умеренным повышением уровня аминотрансфераз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов. Ответ этой группы больных на терапию медьхелатирующими препаратами обычно хороший.

Фульминантная печеночная недостаточность. Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) представляет собой редкую и одновременно наиболее неблагоприятную в прогностическом плане манифестацию БВ. Обычно развивается у подростков и молодых пациентов, приводя практически всегда к летальному исходу. Клиническая картина схожа с ФПН, вызванной инфекционными агентами или токсическими факторами, которые, как правило, предполагаются в первую очередь.

Характерным для ФПН при БВ является наличие Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, которая развивается при массивном высвобождении меди из печени. Другими биохимическими признаками, свидетельствующими о наличии БВ, являются: умеренное повышение уровня аминотрансфераз, нехарактерное для ФПН, вызванной другими причинами, и низкий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Наблюдается повышенное содержание сывороточной меди. Обнаружение ККФ имеет диагностическое значение, однако их отсутствие не исключает БВ. При биопсии печени определяются микровезикулярное ожирение, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментсодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори.

Пациенты с ФПН как манифестацией БВ не отвечают на терапию медьхелатирующими соединениями. Единственным эффективным способом лечения таких больных является трансплантация печени.

ФПН описана у пациентов с БВ, которые получали адекватное лечение медьхелатирующими средствами, но самостоятельно прекратили их прием на срок 9 мес и более. Последующее быстрое развитие печеночной недостаточности у этих больных делает неэффективным возобновление ранее проводившегося лечения, им необходима трансплантация печени.

Цирроз печени (ЦП) при БВ может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно. Однако он выявляется у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с БВ. Клинические проявления ЦП, его осложнения и результаты биохимических тестов не отличаются от таковых при другой этиологии циррозов. Исключать БВ у больных ЦП необходимо при наличии следующих признаков: молодой возраст пациентов, нейропсихическая симптоматика, Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, ККФ, семейный анамнез по БВ.

При биопсии печени выявляются ложные дольки с фиброзными тяжами вокруг них. Могут также наблюдаться: гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, отложение темного пигмента в отдельных гепатоцитах. У больных ЦП, обусловленным БВ, не отмечено увеличения частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Неврологические изменения. Обычно выявляются во 2–3-м десятилетии жизни. Начинаются незаметно с появления одного симптома, далее заболевание прогрессирует и присоединяются дизартрия, неуклюжесть, тремор, повышенная саливация, нарушение походки и маскообразное ли-

цо. Примерно у 6% больных отмечаются эпилептические припадки. Ригидность с явными признаками паркинсонизма, сгибательные контрактуры, большие эпилептические припадки и мышечная спастичность встречаются менее часто и преимущественно на поздних стадиях заболевания.

Познавательная функция остается обычно сохранной, несмотря на выраженную неврологическую симптоматику. При адекватной терапии медь-хелатирующими препаратами неврологическая симптоматика значительно уменьшается.

Психические изменения. Примерно у одной трети пациентов с БВ отмечаются психические симптомы. Психические изменения выявляются практически у всех пациентов с неврологической симптоматикой, обусловленной БВ. Тяжесть психических симптомов коррелирует с тяжестью неврологических изменений. Ранними симптомами являются:

- изменение поведения;
- снижение работоспособности;
- снижение способности к обучению, а у детей – отставание в освоении школьной программы.

Позднее присоединяются изменения личности, лабильность настроения, повышенная эмоциональность, импульсивное и антисоциальное поведение, депрессия, которая может вести к суицидальным попыткам, гиперсексуальность.

Шизоидоформный психоз, большая депрессия, патологический страх и нарушения познавательной деятельности при БВ развиваются редко. Всем пациентам с психическими симптомами, у которых наблюдаются признаки неврологических нарушений или заболевания печени, имеющим семейный анамнез по БВ или рефрактерным к традиционной терапии, рекомендуется проводить скрининг на БВ. Психическая симптоматика значительно уменьшается или полностью разрешается при проведении терапии медьхелатирующими препаратами.

Офтальмологические изменения. Кольца Кайзера–Флейшера (ККФ) представляют собой золотисто-коричневое или зеленоватое окрашивание лимба десцеметовой оболочки роговицы. Они состоят из электронно-плотных гранул, содержащих медь и серу. ККФ могут определяться при обычном осмотре, однако наиболее точным методом их диагностики является исследование в щелевой лампе. ККФ выявляются у 90% пациентов, имеющих неврологическую симптоматику БВ, и только у половины больных с заболеваниями печени, обусловленными БВ.

Гематологические изменения. Острый внутрисосудистый гемолиз часто ассоциирован с БВ и представляет собой манифестацию заболевания у 15% больных. Гемолиз обычно преходящий и может на несколько лет опережать печеночную манифестацию БВ. Поэтому всем подросткам и молодым пациентам с Кумбс-отрицательной гемолитической анемией рекомендуется проводить скрининг на БВ.

Изменения почек. С БВ ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина гломерулярной фильтрации, развиваются проксимальные тубулярные дефекты, которые связаны с токсическим действием меди на почечные тубулярные клетки и проявляются аминоацидурией, глюкозурией, урикозурией, гиперфосфатурией и гиперкальциурией. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз является фактором, предрасполагающим к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с БВ. Нефролитиаз, в свою очередь, дает высокую частоту микрогематурии у этих больных. Терапия медьхелатирующими препаратами у большинства пациентов приводит к улучшению почечной функции.

Изменения костно-суставной системы. Более чем у половины пациентов с БВ при обычном рентгенологическом исследовании наблюдается остеопения, обусловленная остеопорозом и/или остеопорозом. Артриты отмечаются у

25–50% пациентов, чаще в возрасте старше 20 лет. Вовлекаются и крупные суставы – бедренный и коленный, суставы запястья и позвоночника. При рентгенологическом исследовании определяются дегенеративные изменения: остеофиты, склероз, подхрящевые псевдокисты и фрагментация кости.

Сердечно-сосудистая система. Изменения на ЭКГ обнаруживаются у 34% больных. Они включают гипертрофию левого или обоих желудочков, синдром ранней реполяризации, изменение сегмента ST и зубца T, аритмии.

Эндокринная система. Отмечаются: отсроченное половое созревание, гинекомастия, высокая частота самопроизвольных аборт. Описаны случаи гипопаратиреоза, интолерантности к глюкозе.

Желчевыделительная система. ЦП и гемолиз при БВ создают предпосылки для развития холелитиаза, частота которого выше, чем в популяции.

Дерматологические проявления. Достаточно редкими, но характерными изменениями являются голубые лунки у ногтевого ложа. Описаны также гиперпигментация кожи и acanthosis nigricans.

Диагностика

Скрининг на БВ необходимо проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие признаки и симптомы:

- необъяснимое повышение активности аминотрансфераз при ФПН, хроническом гепатите, ЦП;
- неврологические изменения неустановленной этиологии: нарушение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия;
- психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени, а также рефрактерность к стандартной терапии;
- кольца Кайзера–Флейшера, определяемые при обычном исследовании;
- необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия;
- семейный анамнез по БВ.

Используемые диагностические тесты

Церулоплазмин (ЦП). Определение уровня ЦП используется как скрининг-тест, наряду с обнаружением ККФ, в диагностике БВ. Нормальная концентрация ЦП в сыворотке крови – 20–40 мг/дл. Сниженный уровень ЦП характерен, но не патогномоничен для БВ. У 15% пациентов с печеночной манифестацией БВ уровень ЦП остается в пределах нормы. Это объясняется тем, что ЦП является «реактантом острой фазы» и при выраженном воспалении в печени увеличивается его синтез. Уровень ЦП также снижается по отношению к исходному при проведении медьхелатирующей терапии.

Включение изотопа меди в ЦП. Тест не используют как скрининг, а проводят для подтверждения диагноза в сложных для диагностики случаях. Измеряют радиоактивность сыворотки через 1, 2, 4 и 48 ч после приема одного из изотопов меди: ^{64}Cu или ^{67}Cu .

У здоровых лиц и пациентов с заболеваниями печени другой этиологии (не БВ) выявляются два пика концентрации меди в крови: первый наступает в течение двух первых часов после приема препарата, затем концентрация снижается на несколько часов и снова повышается, достигая максимума через 48 ч. Второй пик отражает включение меди в ЦП и освобождение в циркуляцию. При БВ второй пик концентрации не наступает.

Суточная экскреция меди с мочой. Нормальные значения экскреции меди с мочой составляют менее 40 мкг/сут. У большинства больных с клиническими признаками БВ эти значения превышают 100 мкг/сут, а при ФПН составляют 1000 мкг/сут и более. У пациентов с бессимптомным те-

чением БВ экскреция меди с мочой соответствует норме. Тест не используется в качестве скрининга, однако пригоден для подтверждения диагноза и оценки эффективности проводимого лечения. В начале лечения экскреция меди с мочой значительно повышается и достигает уровня от 2000 до 5000 мкг/сут.

Генетическое исследование. Использование ДНК-маркеров позволяет с высокой точностью установить диагноз БВ. Однако генетическое исследование имеет значительные ограничения, в числе которых высокая стоимость методики и значительная вариабельность мутаций гена БВ. В настоящее время это исследование проводится у детей, чьи близкие родственники страдают БВ, и когда стандартные тесты не дают однозначного ответа, подтверждающего или отрицающего диагноз БВ.

Биопсия печени. При обычном морфологическом исследовании специфические изменения не определяются. В качестве диагностического метода используется определение содержания меди в печени. Нормальное содержание меди в ткани печени 15–55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВ эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. Тест является дополнительным в диагностике БВ.

Лечение

Диета. Назначают диету, направленную на уменьшение поступления меди в организм:

- исключаются продукты с высоким содержанием меди;
- используется деионизированная или дистиллированная вода, если питьевая вода содержит значительные количества меди;
- исключается использование нетестированной и немягченной воды.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза БВ или обнаружения гомозиготного носительства дефектного гена и является залогом увеличения выживаемости. Необоснованное прекращение лечения может привести к необратимым изменениям и летальному исходу.

D-пеницилламин (DPA). Используется в лечении БВ с середины 50-х годов. До сих пор этот препарат остается средством выбора и «золотым стандартом» в лечении БВ. Механизмы действия D-пеницилламина: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние. Препарат рекомендуется принимать натощак за 30 мин до еды, так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая то, что D-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/л внутрь.

Схема лечения:

Первый этап – начальная фаза лечения. Начальная доза DPA составляет 250–500 мг/сут, ее делят на 4 приема. Дозу постепенно увеличивают до 1–2 г/сут каждые 7 дней на 250 мг, пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000–5000 мкг/сут.

После достижения клинического улучшения, которое наступает через несколько месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой переходят на поддерживающую терапию. В течение двух первых месяцев лечения клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно.

Второй этап – поддерживающая терапия. Поддерживающие дозы DPA составляют 0,75–1,25 г/сут. Экскреция меди с мочой уменьшается до 500–1000 мкг/сут. Ежегодно проводится исследование ККФ в целевой лампе. При адек-

ватном лечении происходит уменьшение и полное исчезновение ККФ у 80% больных через 3–5 лет после начала лечения.

Побочные эффекты при лечении DPA делятся на ранние, появляющиеся в начальной фазе лечения, и поздние, развивающиеся во время поддерживающей терапии.

Ранние побочные эффекты DPA. В течение первого месяца терапии у 20% больных наблюдается появление или ухудшение неврологической симптоматики. Это связано с мобилизацией меди из печени, повышением ее концентрации в ЦНС. В этой ситуации необходимо снизить дозу до 250 мг/сут и постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то DPA заменяют другим медьхелатирующим препаратом. Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать с прогрессированием самого заболевания при применении низких доз DPA.

В течение первого месяца лечения у 20% больных развиваются реакции гиперчувствительности – лихорадка, кожный зуд, сыпь и редко – лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. Терапию DPA возобновляют в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 20–30 мг/сут. В течение месяца дозу DPA увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Поздние побочные эффекты DPA. Развиваются у 5–7% пациентов и обычно манифестируют после года лечения. Наиболее частыми из них являются кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, acantosis nigricans, lichen planus, elastosis perforans serpiginosa.

У 3–5% больных развиваются синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями: с синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой, миастенией. При развитии этих осложнений, а также при появлении значительной протеинурии (более 1 г/сут) DPA отменяют и назначают триентин.

Триентин. Используется как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, интолерантных к DPA, с 1969 г. При переходе на триентин большинство побочных эффектов DPA исчезает. Дозы триентина составляют 1–2 г в сутки, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Цинк. Использование цинка при БВ основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из пищеварительного тракта и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг в день, разделенных на 2–3 приема. Препарат назначают между приемами пищи. Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны пищеварительного тракта и головная боль. Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами. Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется.

Тетратиомолибдат. Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в пищеварительном тракте и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем DPA и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата. Суточная доза составляет

120–200 мг. В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

Лечение БВ во время беременности

Беременность пациентки, страдающей БВ, при успешном лечении ДРА не является большой редкостью. Медицинские противопоказания для беременности при данном заболевании отсутствуют при условии, что у больной перед зачатием нормализовался обмен меди. Одно время гепатологи рекомендовали таким пациенткам полностью прекратить прием ДРА в первые 3 мес беременности. С учетом последних современных данных подходы к терапии в данных случаях изменились. Считается целесообразным продолжить прием ДРА во время беременности. Рекомендуются дозы ДРА, составляющие 0,75–1 г/сут, не представляют риска для плода. Если планируется кесарево сечение, то за 6 нед до родоразрешения и на весь срок до заживления послеоперационной раны дозу ДРА необходимо снизить до 250 мг/сут.

Трансплантация печени

Показаниями к трансплантации печени при БВ являются:

- ФПН, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией;
- прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

Показатель однолетней выживаемости после проведенной трансплантации печени составил порядка 80%.

Генная терапия

В последние годы обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена БВ нормальным. Ввиду значительных технических трудностей этот вопрос является пока предметом дискуссии и не нашел практического решения.

Хвороба Вільсона і вагітність (клінічна лекція)

А.К. Дуда, В.А. Бойко

У лекції представлені клінічні, епідеміологічні та дані патогенезу хвороби Вільсона – рідкісного спадкового захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Наведені дані про діагностику та лікування, в тому числі і вагітних.

Ключові слова: хвороба Вільсона, клініка, діагностика, лікування хвороби Вільсона у вагітних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита /Пер. с нем. – М.: Издательский дом ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 421 с.
2. Шерлок Ш., Джулли Дж. Болезнь Вильсона / В кн.: «Заболевания печени и желчных путей /Пер. с англ. – М., 1999. – С. 476–485.
3. Brewer G.J. Oral zinc therapy for Wilson's disease / Brewer G.J., Hill G.V., Prasad Z.T. [et al] // Ann. Intern. Med. – 99 (1983). – P. 314–320.
4. Houwer R.H.J. DNA markers for the diagnosis of Wilson's disease / Houwer R.H.J., Roberts E.A., Thomas G.R [et al] // J. Hepatol. – 17 (1993). – P. 269–276.
5. Nazer H. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognosis index / Nazer H., Ede R.G., Mowat A.P. [et al] // Gut., 27 (1986). – P. 1377–1380.
6. Oder W. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesion / Oder W., Player L., Grimm G [et al] // Nature. – 43 (1993). – P. 120–126.
7. Schoen R.E. Clinical aspects of Wilson's disease/ Schoen R.E., Sternlieb I. // Am.J. Clin. Nutr. – 63 (1996). – P. 842–845.
8. Schilsky M.L. Prognosis Wilson's chronic active hepatitis / Schilsky M.L., Scheinberg H., Sternlieb I. // Gastroenterology. – 100 (1991). – P. 762–767.
9. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease //Hepatology. – 12 (1990). – P. 1234–1239.
10. Walshe J.M. Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease // Lancet. – 11 (1988). – P. 435–437.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖЕНЩИНЫ С ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ИМЕЮТ ВЫСОКИЙ РИСК СУИЦИДА

Женщины, инфицированные вирусом *Toxoplasma*, который передается при контакте с домашними животными, а также через плохо приготовленное мясо или немытые овощи, отличаются повышенной склонностью к самоубийству. Вывод сделали ученые, которое изучили данные более 45 000 женщин в Дании.

"Мы не можем с уверенностью сказать, что именно вызывает у женщины желание убить себя, но мы нашли определен-

ную связь между инфекцией и попытками самоубийства в более позднем возрасте. Мы планируем продолжать наши исследования этой связи", - говорят исследователи.

Примерно одна треть населения земного шара инфицирована паразитами, которые проживают в клетках мозга и мышцах, часто без определенных симптомов. Инфекция, которая называется токсоплазмоз, была связана с психическими забо-

леваниями, такими как шизофрения, а также изменениями в поведении. Самоубийство является критически важным вопросом психического здоровья. Около 1 миллиона человек совершают самоубийства и еще 10 млн. совершают попытки самоубийства по всему миру каждый год. Потому ученые решили изучить один из устранимых факторов суицида.

Источник: Medicalxpress