



УДК 616.36-002-831: 616-007.17: 616-07



МЕЛАНІЧ С.Л.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА: АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Резюме. Хвороба Вільсона — Коновалова — спадкове захворювання, що характеризується прогресуючим накопиченням міді з переважним ураженням печінки та головного мозку. Відноситься до рідкісних захворювань і часто діагностується на пізніх стадіях, але тепер зустрічається все частіше.

У статті розглядаються особливості клінічної симптоматики, діагностичного алгоритму встановлення діагнозу хвороби Вільсона — Коновалова. Висвітлено питання лікування, профілактики та прогнозу захворювання.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, діагностика, лікування.

Хвороба Вільсона — Коновалова (ХВК) або гепатолентикулярна дегенерація — рідкісне спадкове захворювання, що маніфестує переважно в молодому віці і характеризується надлишковим накопиченням міді в гепатоцитах, головному мозку, нирках і рогівці [1].

Розвиток захворювання пов'язаний із дефектом гена АТР7В ХІІІ хромосоми, яка кодує мідь-транспортну АТФазу Р-типу (АТР7В). Згідно з принципом автосомно-рецесивного типу успадкування ХВК проявляється тільки в гомозиготних носіїв мутації, яким дісталася по одному мутантному гену від кожного батька. Особи, які отримали мутантний ген лише від одного з батьків, є гетерозиготними носіями мутації та залишаються здоровими [2]. На сьогодні описано більше ніж 500 мутацій цього гена, для 380 з яких підтверджена роль у патогенезі хвороби [3].

Захворювання поширене в різних регіонах світу і в більшості популяцій відмічається частіше, ніж раніше. Частота зустрічальності ХВК у середньому становить 1 : 30 000 населення, при гетерозиготному носійстві патологічного гена — від 1 : 90 до 1 : 224 [1, 4, 5]. У деяких країнах (Китай, Японія, Сардинія) частота ХВК вища і досягає 1 : 10 000. При близькосторідних шлюбів частота цієї патології збільшується. У гепатологічних стаціонарах частка хворих, які страждають від ХВК, може становити від 1 до 7 % [6].

Хвороба Вільсона — Коновалова однаково часто зустрічається як у чоловіків, так і в жінок.

Початкові прояви ХВК можуть з'явитись у будь-якому віці, хоча найчастіше виникають у віці від 5 до 35 років. Близько 3 % пацієнтів становлять особи віком понад 40 років [7, 8]. Але захворювання не виключається і в більш старшому віці: найстарішому з пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ХВК було 80 років [9, 10].

В основі патогенезу [6] ХВК лежить генетично обумовлене порушення обміну міді. Гепатоцити є основним місцем захвату, накопичення та регуляції екскреції міді.

Дефект синтезу мідь-транспортуючої АТФази Р-типу, відповідальної за внутрішньоклітинний транспорт іонів міді, призводить до порушення включення міді в апоцерулоплазмін із наступним зниженням синтезу церулоплазміну, у результаті чого його рівень у сироватці крові різко знижується.

З іншого боку, недостатня екскреція міді з жовчю призводить до надмірного її депонування в гепатоцитах, накопиченню вільних радикалів і активації процесів перекисного окислення ліпідів із пошкодженням клітинних структур гепатоцитів. Утворений у результа-

© Меланіч С.Л., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ті цих процесів малоновий діальдегід стимулює синтез колагену. Ці порушення можуть проявлятися розвитком жирової дистрофії, пізніше — запальною реакцією в ділянці портальних трактів із некрозом гепатоцитів і розвитком мілковузлового цирозу.

Вивільняючись із пошкоджених гепатоцитів, вільна мідь, не пов'язана з церулоплазміном, надходить у кровоносне русло в надлишковій кількості. Пошкодження мембран і ферментних систем еритроцитів призводить до розвитку Кумбс-негативного внутрішньосудинного гемолізу.

Накопичення міді в структурах головного мозку (зубчастих і чечевицеподібних ядрах, хвостатому тілі, блідій кулі, мозочку та інших структурах) викликає в них дегенеративні зміни, що проявляється характерною неврологічною симптоматикою.

Після насичення міддю печінки, практично одночасно з ураженням центральної нервової системи, відбувається накопичення міді в рогівці у вигляді пігментації золотисто-коричневого і зеленуватого кольору по периферії рогівки (кільце Кайзера — Флейшера).

Збільшення екскреції міді із сечею призводить до її відкладення переважно в проксимальних відділах ниркових каналців, пошкодження їх епітелію та розвитку проксимальної каналцевої дисфункції — синдрому Фанконі.

Надалі спостерігається токсичне ураження серця, кістково-суглобової системи, шкіри та інших органів.

Клінічні прояви залежать від співвідношення акумуляції міді в тих чи інших органах.

Н.В. Коновалов (1960) виділив 5 форм захворювання:

- абдомінальну;
- аритмо-гіперкінетичну (ранню),
- дрижально-ригідну;
- дрижальну (пізню);
- екстрапірамідно-коркову.

Європейською асоціацією з вивчення хвороб печінки (EASL) була прийнята класифікація J.M. Walshe, M. Yealland (1992) [1, 11, 12], згідно з якою виділяють 4 форми:

- пресимптоматичну;
- абдомінальну (хронічний гепатит, цироз печінки, фульмінантний гепатит);
- церебральну;
- змішану.

Найбільш частими та ранніми є маніфестація абдомінальної форми (45 %), що проявляється порушенням функції печінки, та церебральної форми (23 %). Безсимптомних пацієнтів частіше виявляють при сімейному скринінгу [1, 13].

Абдомінальна форма

Захворювання печінки може передувати неврологічним проявам на 10 років, а більшість пацієнтів із неврологічними симптомами вже мають деякий ступінь ураження печінки.

Ознаки захворювання печінки є неспецифічними і можуть варіювати від патологічних змін біохімічних показників печінкового комплексу до розгорнутого

цирозу з портальною гіпертензією (гепатоспленомегалією, варикозним розширенням вен стравоходу та шлунка, набряково-асцитичним синдромом) і печінково-клітинною недостатністю, з симптомами вторинного гіперспленізму (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія).

Хвороба Вільсона — Коновалова з ураженням печінки може перебігати як гостра печінкова недостатність, хронічний гепатит та цироз.

Гостра печінкова недостатність унаслідок ХВК (раніше — блискавична форма ХВК) виникає в 4 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків [1]. Гостра печінкова недостатність зі швидким погіршенням стану може виникати в пацієнтів, які раніше отримували лікування, але раптово зупинили прийом ліків [1, 14]. Підозрювати гострий перебіг ХВК доцільно в пацієнтів із вираженою жовтяницею, низьким гемоглобіном, низькою холінестеразою на фоні незначно підвищених трансаміназ, низької лужної фосфатази і співвідношенні лужної фосфатази та білірубіну менше ніж 2 [15].

Більшість пацієнтів звертається з ознаками хронічного гепатиту, компенсованого або декомпенсованого цирозу. Маніфестація може не відрізнятися від інших форм хронічного активного гепатиту, з симптомами жовтяниці, гепатомегалії, загальної слабкості, змінами печінкових проб. Прояви захворювання можуть обмежуватись ізольованою спленомегалією [1].

Наявність змін, характерних для аутоімунного гепатиту — гепатоспленомегалія, підвищення рівня загального білка, γ -глобулінів, імуноглобуліну G, наявність автоантитіл у низьких титрах при відсутності маркерів вірусних гепатитів, є підставою для встановлення помилкового діагнозу та призначення кортикостероїдної терапії [2].

Кумбс-негативна гемолітична анемія, що може бути як помірною, так і тяжкою внаслідок повторних кризів, може бути єдиним початковим симптомом ХВК і зазвичай асоціюється з тяжким ураженням печінки. Розпад гепатоцитів супроводжується викидом великої кількості депонованої міді, що посилює гемоліз. Гостре захворювання печінки з гемолізом як симптомом може статися під час пологів, імітуючи HELLP-синдром [16].

Церебральна форма. Неврологічні прояви

Приблизно в 40–50 % хворих ХВК проявляється неврологічною симптоматикою і маніфестує переважно на 2–3-му десятилітті життя [1, 2, 17, 18].

Хвороба Вільсона — Коновалова може проявлятися широким спектром неврологічних, поведінкових або психічних розладів, що можуть бути його першим клінічним проявом, з'являючись одночасно з печінковими знаками або на кілька років (до 10) пізніше.

Характерними є грубий тремор, нерегулярне проксимальне тремтіння за типом «биття крила» в положенні витягнутих уздовж тіла рук. Дистонія може бути вогнищевою, сегментарною або дуже тяжкою за участю всіх частин тіла, що призводить до серйозної контрактури. Дуже часто моторні порушення зачіпають

головний мозок, що призводить до появи симптомів дизартрії (мозочкової або провідної екстрапірамідної) аж до афонії, гіперсалівації або дистонії ротоглотки. Характерні прояви: гримаса на обличчі за типом псевдопомішки, відвисання нижньої щелепи, слинотеча, відведення губи. Зміна мовлення та слинотеча часто є ранніми неврологічними симптомами. При акінетично-ригідному синдромі (паркінсонізм неповнолітніх) треба запідозрити ХВК. Через зростання труднощів в управлінні рухами або прогресуючу дистонію пацієнти стають прикутими до ліжка. У кінцевому підсумку вони не в змозі піклуватися про себе [18–20].

Психіатричні прояви

Поведінкові та психічні симптоми є загальними, і деякі з них можуть передувати неврологічним або печінковим проявам. В одній третині пацієнтів захворювання проявляється психіатричними порушеннями. У молодих людей зниження інтелекту й психіки у вигляді зміни особистості, імпульсивності, лабільності настрою, неадекватної поведінки, труднощів засвоєння нового матеріалу, проблем з успішністю в навчанні на тлі ураження печінки дозволяють запідозрити ранню стадію ХВК [20, 21]. У літніх людей можна спостерігати психіатричні риси, подібні до параної, шизофренії або депресії, але поведінкові зміни є загальними.

Рідко (з частотою близько 1 %) ХВК починається позапечінковими вісцеральними ураженнями (ураження нирок, ендокринні порушення) [2, 13, 17].

Ураження нирок проявляється периферичними набряками, незначною протеїнурією, підвищенням концентрації креатиніну сироватки крові. Як ранній симптом може спостерігатися макро- та мікрогематурія. Характерні канальцеві ушкодження у вигляді синдрому Фанконі: ниркова глюкозурія, нирковий канальцевий ацидоз 2-го типу, фосфат-діабет, аміноацидурія й урикозурія. Порушення ацидифікації сечі в поєднанні з порушенням обміну кальцію часто призводить до розвитку нефрокальцинозу або сечокам'яної хвороби.

Ушкодження м'язово-скелетного апарату у вигляді артропатій із залученням великих (колінні, тазостегнові) і дрібних (зап'ясток, хребет) суглобів, з явищами остеопорозу, остеомалачії зустрічається у 25–50 % хворих.

Ендокринні порушення проявляються у вигляді затримки статевого розвитку, аменореї або дисменореї, безплідності або невиношування вагітності, гінекомастії, акромегалії, гіпопаратиреоїдизму.

Дерматологічні зміни проявляються гіперпігментацією шкіри, блакитними лунками в нігтьовому ложі, судинною пурпурою, *asantosis nigricans*.

З метою диференціальної діагностики ХВК з іншими патологіями повинні обстежуватися пацієнти з симптоматикою гострого гепатиту, фульмінантної печінкової недостатності, типовим аутоімунним гепатитом, що погано реагує на стандартну кортикостероїдну терапію, хворі з неалкогольною жировою хворобою печінки та стеатогепатитом.

У поле зору гастроентеролога частіше попадають хворі з абдомінальною або змішаною формою ХВК.

Діагностичний пошук (рис. 1) насамперед включає опитування та фізикальне обстеження пацієнта, вивчення сімейного анамнезу.

За даними різних дослідників [1], найчастіше хворі потрапляють до лікаря із гепатомегалією/спленомегалією (15–49 %), жовтяницею печінково-клітинного та гемолітичного походження, анорексією та блюванням (14–44 %), асцитом та набряками (14–50 %), кровотечею з варикозно розширених вен (3–10 %), Кумбс-негативною гемолітичною анемією (5–20 %), геморагічним діатезом (3–8 %), гострою печінковою недостатністю (17 %). Безсимптомний перебіг спостерігається в 5–23 % випадків.

Часто є вказівки на смерть родичів, частіше в молодому віці, від гострого гепатиту або цирозу печінки за відсутності шкідливих звичок.

Загальноклінічний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів та проба Кумбса дозволяють оцінити гематологічні порушення, визначити наявність Кумбс-негативної гемолітичної анемії. Загальний аналіз сечі охарактеризує роботу нирок.

Біохімічний аналіз крові з визначенням показників цитолізу (аланінова та аспарагінова трансамінази, білірубін), холестазу (лужна фосфатаза, γ -глутамілтранспептидаза), білкових фракцій, коагулограми, ниркового комплексу дає змогу оцінити ступінь біохімічної активності запального процесу в паренхімі печінки, ступінь печінково-клітинної недостатності.

Проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини визначає розміри та структуру печінки, селезінки, стан судин портальної системи, наявність асцитичної рідини, лімфаденопатії, додаткових утворень черевної порожнини. Проведення зсувнхвильової еластометрії дозволить отримати додаткові дані про жорсткість печінкової паренхіми та диференціювати стадію фіброзу [22]. Допплер судин черевної порожнини дозволить більш детально вивчити стан портального кровотоку.

Ендоскопічне дослідження верхніх відділів травного тракту допоможе виявити прояви портальної гіпертензії (варикозне розширення вен стравоходу, шлунка) та іншу супутню патологію гастродуоденальної зони.

Діагноз ХВК є діагнозом виключення. Негативні результати аналізу крові на **маркери вірусних гепатитів В, С, D, аутоімунних захворювань печінки**, виключення алкогольного чи медикаментозного ураження печінки, **гемохроматозу**, особливо в осіб молодого віку, повинні спонукати лікаря до проведення обстеження на ХВК.

Лабораторні дослідження показників обміну міді

Жодний тест, що характеризує метаболізм міді, не є специфічним, тому проведення лише комплексу досліджень дає адекватну оцінку стану [1].

Церулоплазмін сироватки крові

Церулоплазмін є основним носієм міді в крові. Концентрація церулоплазміну вимірюється методом кількісного ферментативного аналізу, варіює в лабора-

торіях у межах від 0,2–0,4 г/л. При ХВК рівень церулоплазміну, як правило, менший ніж 0,1 г/л.

Однак низький рівень церулоплазміну, крім ХВК, може бути при аутоімунному гепатиті, тяжкій печінковій недостатності при захворюваннях печінки, целиакії, сімейній ацерулоплазмінемії [23], недоїданні, значній нирковій або кишковій втраті білка, синдромі мальабсорбції, тяжкій стадії захворювання печінки будь-якої етіології [24] або в гетерозиготних носіїв мутацій АТР7В без проявів перевантаження міддю.

З іншого боку, запальні процеси в печінці або іншої локалізації можуть призвести до підвищення концентрації церулоплазміну до нормальних значень, що

характеризує його як білок гострої фази. Це також характерно для станів, пов'язаних із гіперестрогенемією: вагітність, лікування естрогенами.

Загальна і вільна мідь сироватки крові

Вміст загальної міді сироватки крові (у т.ч. міді, включеної в церулоплазмін) при ХВК зазвичай зменшується пропорційно до зниження церулоплазміну.

У випадках тяжкого ураження печінки, гострої печінкової недостатності при ХВК рівень міді сироватки крові може бути нормальним та навіть підвищеним через раптовий викид металу з тканини печінки в кров.

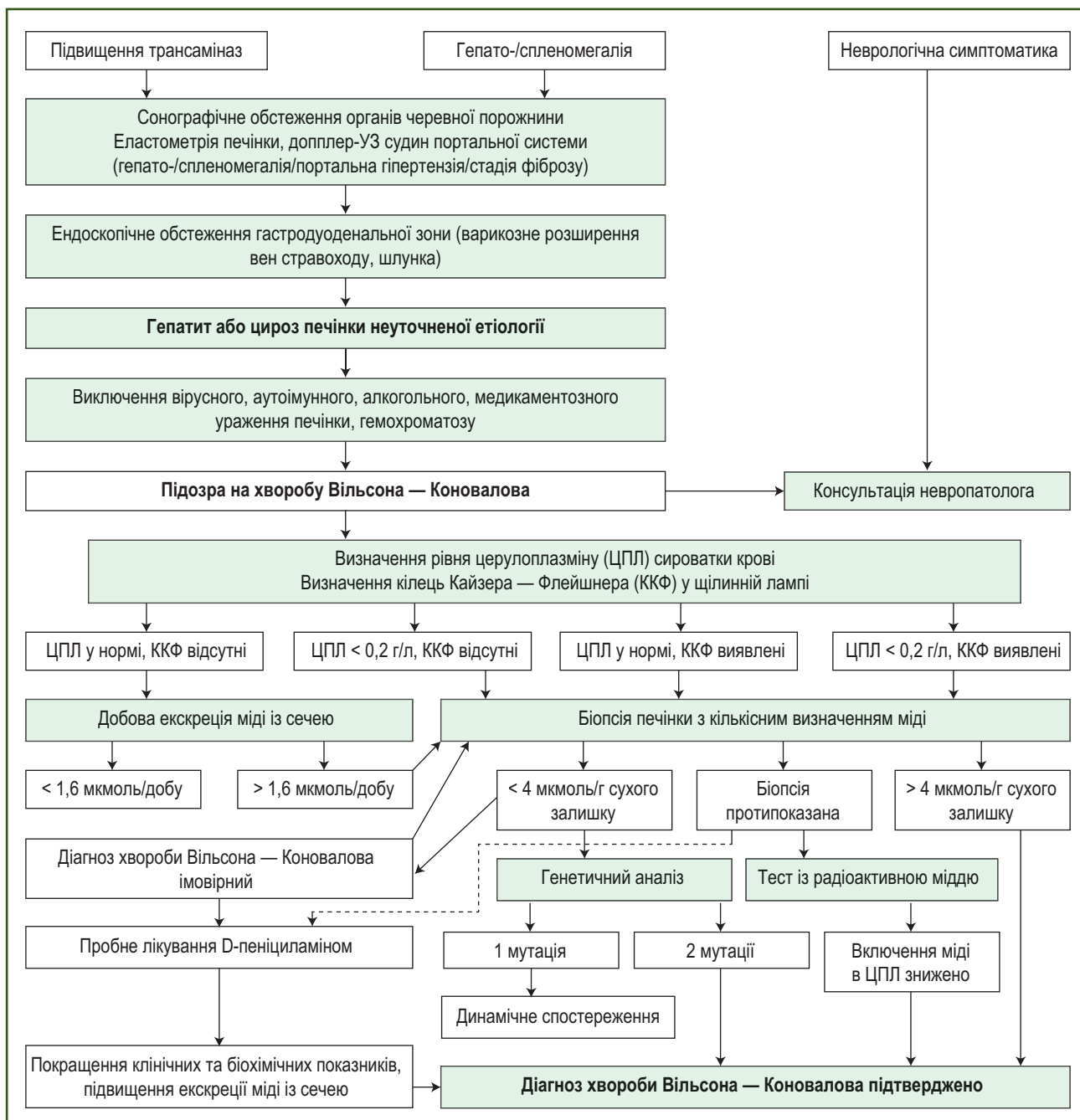


Рисунок 1 — Алгоритм діагностики хвороби Вільсона — Коновалова (за Steindl та Ferenci P. et al., зі змінами)

Нормальний або підвищений рівень загальної міді сироватки крові, особливо при зниженні рівня церулоплазміну, вказує на збільшення концентрації вільної міді — міді, що не пов'язана з церулоплазміном крові. Визначення вільної міді сироватки крові було запропоновано як важливий діагностичний тест ХВК [1]. Кількість вільної міді розраховується шляхом вирахування церулоплазмін-пов'язаної міді від загальної концентрації сироваткової міді [1].

Кількість вільної міді сироватки крові може бути підвищеною при гострій печінковій недостатності будь-якої етіології, при хронічному холестазі [1] та у випадках інтоксикації міддю.

Добова екскреція міді із сечею

Цей тест є корисним лабораторним методом діагностики ХВК та моніторингу лікування.

У нелікованих пацієнтів добова екскреція міді із сечею відображає кількість вільної міді. У нелікованих пацієнтів із проявами ХВК рівень базальної екскреції міді більше ніж 1,6 мкмоль/добу (100 мкг/добу) свідчить на користь ХВК [7]. Проте в 16–23 % хворих базальна добова екскреція міді із сечею може бути менше ніж 1,6 мкмоль/добу, особливо в дітей і безсимптомних братів і сестер [25].

Інтерпретація результатів добової екскреції міді із сечею може бути утрудненою через перехрест із проявами інших захворювань печінки, наприклад аутоімунного гепатиту, активного хронічного гепатиту або холестазу і гострої печінкової недостатності будь-якого походження. Для дослідження важливо використовувати одноразові, не забруднені міддю контейнери та виміряти точний добовий об'єм сечі. У разі ниркової недостатності дослідження не застосовується.

Консультація офтальмолога

Офтальмологічне обстеження з оглядом рогівки ока за допомогою щілинної лампи, або гоніоскопія, дозволяє виявити кільце Кайзера — Флейшера (золотаво-коричневого або зеленого кольору) або його уламки, що найбільш часто формується з двох точок на 6 і 12 год. Кільця Кайзера — Флейшера становлять собою осадження міді в десцеметовій оболонці (задній пограничній мембрані) рогівки. Ураховуючи, що кільця Кайзера — Флейшера з'являються досить пізно, вони виявляються лише в третини хворих з ізольованими печінковими проявами та в 95 % хворих із неврологічними порушеннями [6, 26]. Відсутність кілець Кайзера — Флейшера не виключає діагноз ХВК, навіть у пацієнтів із переважно неврологічною патологією [1, 11].

Біопсія печінки з морфологічним дослідженням біоптату та кількісною оцінкою міді в тканині печінки (1, 24)

При неоднозначних результатах лабораторних досліджень вдаються до пункційної біопсії печінки під УЗ-контролем із гістологічним дослідженням печінкових біоптатів за допомогою світлової мікроскопії.

Цей тест розглядається як стандартний критерій для діагностики ХВК. Біопсія печінки у хворих із нормальним вмістом церулоплазміну дозволяє виявити надлишкову кількість міді навіть на доклінічній стадії.

Перші гістологічні відхилення в печінці включають м'який стеатоз (як мікро-, так і макровезикулярний) з відкладенням глікогену в ядрах гепатоцитів, некрози одиничних гепатоцитів [27, 28]. Часто ці зміни помилково діагностуються як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖБП) або неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Біопсія печінки демонструє класичні гістологічні особливості аутоімунних гепатитів (так званий хронічний активний гепатит) із прогресивним пошкодженням паренхіми, фіброзом та цирозом. Близько половини пацієнтів на момент діагностики мають цироз [29].

Накопичення міді в тканині печінки є відмінною рисою ХВК (рис. 2). Проте специфічні плями, що містять мідь, забарвлені роданіном або орсеїном, виявляють менше ніж у 10 % пацієнтів, тому що вони забарвлюють мідні відкладення тільки лізосомної локалізації.

Ультраструктурний аналіз біоптатів печінки демонструє розвиток специфічних змін в мітохондріях на фоні стеатозу. Типові ознаки включають мінливість у розмірах і формі, щільності матеріалу матриці та численні вclusions, у т.ч. ліпідів і дрібних зерен міді. Найбільш помітні зміни стосуються збільшення простору між кристами та дилатації кінчиків крист, що створюють вигляд кіст. За відсутності холестазу ці зміни вважаються патогномонічними для ХВК [30]. На більш пізніх стадіях захворювання визначаються щільні відкладення в межах лізосом.

Кількісне визначення міді в біоптатах печінки є методом вибору для діагностики ХВК і проводиться за допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії, рентгенструктурного аналізу.

Біоптати для кількісного визначення міді мають бути довжиною не менше 1 см, що підвищує точність вимірювання [27], розміщені в сухому стерильному контейнері, що виключає забруднення. Парафінові блоки також можуть бути проаналізовані на вміст міді.

Кількість міді печінки > 4 мкмоль/1 г сухої ваги (або 250 мкг/1 г сухої ваги) вважається кращим біохімічним доказом ХВК. Зниження порогу від 4 мкмоль/1 г сухої ваги до 1,2 мкмоль/1 г сухої ваги покращило чутливість

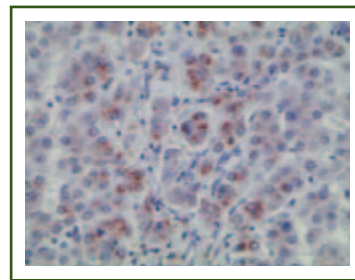


Рисунок 2 — Біопсія печінки пацієнта із ХВК. Забарвлення роданіном виявляє плями, характерні для осадження міді (Wilson Disease Treatment & Management / Richard K. Gilroy, MBBS, FRACP; Chief Editor Julian Katz, MD)

з 83,3 до 96,5 %, тоді як специфічність залишилася прийнятною (95,4 % проти 98,6 %) [29].

Основні проблеми при кількісному визначенні міді в паренхімі печінки — це недостатній обсяг матеріалу та неоднорідний розподіл міді в печінці на пізніх стадіях ХВК, що може призвести до помилкової оцінки. Потрібно відзначити, що біліарний цироз, атрезія жовчних ходів, а також холестаз будь-якої іншої етіології можуть викликати підвищення вмісту міді в гепатоцитах, до того ж рівень церулоплазміну може залишатися нормальним [2, 24, 31].

Тест із радіоактивною міддю

При неможливості проведення біопсії печінки через потенційні ускладнення вдаються до радіоізотопного дослідження поглинання печінкою радіоактивної міді — тест включення ізотопу міді (^{64}Cu або ^{67}Cu) у церулоплазмін. Кінетика радіоактивної міді дозволяє виявляти не тільки хворих на ХВК, але й гетерозиготних носіїв, а також диференціювати ХВК від гепатоцеребрального синдрому при інших захворюваннях печінки.

Кров збирають через 1, 2, 4, 24 і 48 годин після перорального прийому радіоактивно міченої міді з наступною оцінкою піку концентрації міді крові. Максимум концентрації радіоактивної міді в крові визначається упродовж перших 2 годин та через 48 год. Для хворих на ХВК характерна відсутність іншого піку.

Співвідношення радіоактивності печінки через 24 і 2 год після внутрішньвенозного введення ізотопу в нормі дорівнює 1,4/9, тоді як при ХВК це співвідношення становить 0,2/0,3. Гетерозиготні носії та хворі з «невільсонівськими» захворюваннями печінки мають співвідношення, що дорівнює 1 [2, 24, 31].

Консультація невропатолога є обов'язковою для оцінки пацієнтів із явною неврологічною симптоматикою до лікування або на початку лікування. Неврологічна оцінка повинна бути виконана також у пацієнтів із безсимптомною та абдомінальною ХВК.

Об'єктивізувати типові ураження центральної нервової системи при ХВК, у т.ч. за відсутності клінічної симптоматики, допомагає комп'ютерна (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, що дозволяє виявляти гіподенсивні вогнища переважно в базальних гангліях і лентиккулярному ядрі на тлі деякої атрофії кори (рис. 3) [24, 32].

КТ-сканування голови

Черепні ураження, що спостерігаються на КТ, як правило, двосторонні та класифікуються на 2 основні категорії: 1) добре визначені, як щілини, з вогнищами загасання за участю базальних гангліїв, зокрема в шкаралупі; 2) більш великі вогнища з низьким загасанням у базальних гангліях, таламусі або зубчастих ядрах.

Розширення лобових рогів бічних шлуночків головного мозку з дифузною мозочковою атрофією гістологічно корелюють з великою втратою нейронів [24, 32].

МРТ головного мозку

МРТ головного мозку вважається більш чутливим, ніж КТ, у виявленні ранніх проявів ХВК. МРТ голов-

ного мозку виявляє гіпоінтенсивні в T1- і гіперінтенсивні в T2-зображеннях вогнища розміром 3–15 мм у діаметрі, в базальних гангліях, таламусі та зубчастому ядрі — у вигляді «морди гігантської панди», розширення шлуночків, дифузну церебральну та мозочкову атрофію. При акінетико-ригідному синдромі характерна відсутність змін або незначне розширення шлуночків, при дистонії — білатеральне ураження шкаралупи, при інтенційному треморі та дисметрії — атрофічні або вогнищеві зміни в мозочку [33].

Інші методи нейровізуалізації, такі як однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) та транскраніальне УЗД тканини мозку, також можуть бути корисними для виявлення ранніх ушкоджень мозку при ХВК [32].

PET-сканування головного мозку

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) показує значне зменшення регіонального церебрального споживання глюкози в мозочку, стріатумі і меншою мірою у корі головного мозку та таламусі.

Аналіз ПЕТ пацієнтів із ХВК також продемонстрував помітне зниження активності допа-декарбоксілази, що свідчить про порушення функції нігостріатного дофамінергічного шляху. Ці порушення зменшуються при застосуванні хелатотерапії [24].

Генетична діагностика

Генетичні дослідження дозволяють установити остаточний діагноз і визначити ступінь ризику успадкування патології. Згідно з критеріями автосомно-ре-

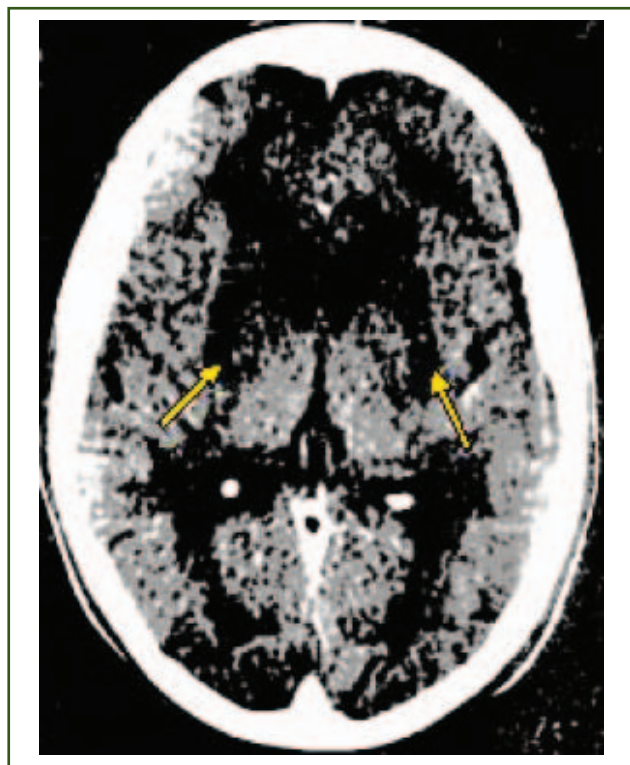


Рисунок 3 — КТ головного мозку показує гіподенсивні вогнища в базальних гангліях (хвостате ядро, шкаралупа, біда куля) [24]

цесивного успадкування ризик народження хворої дитини в клінічно здорових гетерозиготних носіїв мутації становить 25 %. Якщо один із батьків хворий на ХВК, а другий — гетерозиготний носій, ризик народження хворої дитини зростає до 50 % і становить 100 %, якщо обидва батьки хворі.

Пряма молекулярно-генетична діагностика утруднена через більше ніж 500 можливих мутацій. Комплексний молекулярно-генетичний скринінг займає кілька місяців, що робить цей метод непрактичним. Однак доцільно виконати молекулярний аналіз гена АТР7В у будь-якого пацієнта, у якого підозрюється ХВК, з метою як підтвердження, так і полегшення подальшого скринінгу членів сім'ї [1–3].

Критеріями встановлення діагнозу ХВК є [1, 11, 24]:

1. Зниження концентрації церулоплазміну плазми крові < 0,1 г/л, тобто більше ніж на 50 % від нижньої межі норми, є вірогідною ознакою ХВК.

2. Збільшення добової екскреції міді з сечею більше ніж 1,6 мкмоль/добу (100 мкг/добу).

3. Зниження вмісту загальної міді сироватки крові менше за 0,8 мг/л.

4. Збільшення концентрації вільної міді, не пов'язаної з церулоплазміном, більше ніж 1,6 мкмоль/л (0,15 мг/л).

5. Підвищення кількості міді в біоптатах печінки більше ніж 4 мкмоль/г сухої маси (250 мкг/г сухої маси).

6. Кільце Кайзера — Флейшера.

У випадках невідповідності усіх критеріїв встановлення діагнозу на 8-му Міжнародному з'їзді з хвороби Вільсона (Лейпциг, 2001) запропонована бальна система оцінки для діагностики ХВК, що включена до керівництва EASL із ХВК у 2012 р. [1, 34], (табл. 1).

Згідно з бальною шкалою діагноз ХВК встановлюється шляхом оцінки виявлених показників. При за-

гальній сумі 4 бали та більше діагноз ХВК не викликає сумнівів. 3 бали — діагноз ХВК імовірний, але потребує додаткових обстежень та спостереження в динаміці, 2 бали або менше — діагноз ХВК малоімовірний.

Лікування

Хвороба Вільсона — Коновалова — рідкісний приклад спадкового захворювання, для якого розроблені ефективні методи лікування. Навіть при наявності тяжкої симптоматики систематичне лікування зазвичай має позитивний ефект, здатне не тільки зупинити прогресування хвороби, а й сприяти його регресу. Пацієнти відновлюють соціальний статус: мають змогу обслуговувати себе, вести домашню роботу, вчитися, працювати за професією, створити сім'ю та народити дитину.

Пацієнти із ХВК повинні знаходитися під ретельним спостереженням сімейного лікаря, гастроентеролога, невропатолога.

Лікування має бути позитивним, спрямованим на обмеження надходження міді в організм, зменшення її запасів у внутрішніх органах, прискорення її виведення та відновлення негативного балансу.

Суворе дотримання дієти та модифікація окремих аспектів життя, особливо протягом першого року лікування, дозволяє обмежити надходження міді та покращити результати лікування.

Пацієнти повинні уникати споживання продуктів та води з високим вмістом міді — курятини, качатини, свинини, ковбас, риби (тріски), ракоподібних, грибів (печериць), какао, кави, капусти броколі, крес-салату, цибулі-порей, редису, чорносливу, персиків, каштанів, перцю та ін. Такі продукти, як баранина, печінка, м'язи, томати, соя, горох, боби, чечевиця, шпинат, щавель, гречнева, перлова, вівсяна та пшоняна крупи, жито, морепродукти, ікра, мед, горіхи та шоколад, Міжнародною асоціацією хворих на ХВК рекомендується повністю виключити з раціону.

Таблиця 1 — Бальна система оцінки хвороби Вільсона — Коновалова

Типові клінічні симптоми та знаки	Бали	Інші тести	Бали
Кільця Кайзера — Флейшера: — виявлені — відсутні	2 0	Мідь печінки (за відсутності холестазу): — > 5 N (> 4 мкмоль/г сухого залишку) — 0,8–4 мкмоль/г сухого залишку — у межах норми (< 0,8 мкмоль/г) — роданін-позитивні гранули*	2 1 –1 1
Неврологічна симптоматика або типові зміни головного мозку за даними МРТ: — виражена — помірною — відсутня	2 1 0	Мідь добової сечі (за відсутністю гострого гепатиту): — у межах норми — 1–2 N — > 2 N — у межах норми, але > 5 N після прийому D-пеніциламіну	0 1 2 2
Сироватковий церулоплазмін: — у межах норми (> 0,2 г/л) — 0,1–0,2 г/л — < 0,1 г/л	0 1 2	Генетичний аналіз мутацій: — мутації в обох хромосомах — мутації в 1 хромосомі — мутації не виявлено	4 1 0
Кумбс-негативна гемолітична анемія: — виявлена — відсутня	1 0		

Примітки: * — якщо немає можливості провести кількісне визначення міді печінки; N — кількість норм.

Пацієнтам із ХВК не рекомендується використовувати мідний посуд для зберігання води та харчових продуктів.

Застосування препаратів, що містять естрогени, підвищують рівень міді сироватки крові та її екскрецію, навіть з утворенням відкладень міді на рогівці ока в здорових жінок [1, 35]. Небажаним є використання внутрішньоматкових пристроїв, що містять мідь. Тому контрацепція жінок, хворих на ХВК, має проводитися тільки сперміцидними та бар'єрними контрацептивами та препаратами, що містять лише прогестерон [1, 36].

На сьогодні для лікування ХВК на світовому ринку доступний ряд препаратів:

- хелатоутворюючі препарати загальної дії, що викликають купурурію (D-пеніциламін, трієнтин);
- індуктори металотіонеїну, що блокують кишкове всмоктування (препарати цинку);
- хелатор подвійної дії (тетратіомолібдат).

Препаратом вибору є **D-пеніциламін** (купреніл) [1, 2, 24]. Препарат здатен утворювати хелатні комплекси з міддю та сприяти її екскреції, інгібувати синтез колагену і як імунодепресант зменшувати запальну реакцію. Численні дослідження свідчать про ефективність D-пеніциламіну в лікуванні ХВК, особливо на ранніх стадіях неврологічних, печінкових проявів, може призвести до практично повного нівелювання симптомів, а в більш пізні терміни — перешкоджати таким серйозним проблемам, як формування спастики, контрактур та епілептичних випадків.

D-пеніциламін доцільно застосовувати всередину за 1 год до прийому їжі, що покращує його всмоктування. Для покращення переносимості D-пеніциламіну лікування починають з малих доз у 125–250 мг/день із поступовим збільшенням дози на 250 мг кожні 4–7 днів до максимальних 1000–1500 мг у 2–4 прийоми. Застосування доз 1500 мг/день або вище може призвести до швидкого та часто необоротного погіршення неврологічної симптоматики. При досягненні рівня екскреції міді з сечею до 2000–5000 мкг/добу D-пеніциламін пожиттєво призначається в підтримуючому дозуванні 750–1250 мг/добу. Лікування хелатуючими препаратами не повинно припинятися під час вагітності: рекомендовані дози D-пеніциламіну (750–1000 мг/добу) не становлять небезпеки для плода.

Адекватність лікування необхідно контролювати шляхом вимірювання добової екскреції міді з сечею, що стає максимальною відразу після початку лікування та може перевищувати 16 мкмоль (1000 мкг)/добу з подальшим зниженням до 3–8 мкмоль/добу. Доказом ефективності терапії є зменшення екскреції міді після припинення прийому D-пеніциламіну $\leq 1,6$ ммоль/добу, нормалізація вільної міді сироватки крові.

У пацієнтів із печінковою симптоматикою відновлення синтетичної функції печінки та поліпшення клінічних ознак спостерігаються, як правило, протягом перших 2–6 місяців лікування, але подальше відновлення визначається протягом року. Недотримання терапії призводить до значного прогресування захворювання печінки і печінкової недостатності упродовж

1–12 місяців після припинення лікування. Поліпшення неврологічної симптоматики може спостерігатися після трьох років лікування.

Прийом D-пеніциламіну пов'язаний із численними побічними ефектами, що виникають через мобілізацію міді з депо (у цьому випадку дозу препарату знижують до 250 мг/добу). Ранні реакції гіперчутливості (протягом перших 1–3 тижнів) характеризуються лихоманкою та шкірними висипаннями, лімфаденопатією, нейтропенією або тромбоцитопенією, протеїнурією. Пізні реакції включають нефротоксичність. Тяжкі побічні ефекти, що вимагають відміни препарату, розвиваються приблизно в 30 % пацієнтів.

Протягом 2 перших місяців лікування загальний аналіз крові та загальний аналіз сечі (з оцінкою протеїнурії) проводять кожні 2 тижні, протягом наступних 6 місяців — щомісяця.

Ураховуючи, що D-пеніциламін викликає дефіцит вітамінів групи B, до терапії необхідно включати піридоксин по 25–50 мг/добу всередину.

При непереносимості D-пеніциламіну застосовується **трієнтин** (Siprin, Trientine), що, як і D-пеніциламін, сприяє виведенню міді із сечею [1, 2, 24].

Типові дозування трієнтину 900–2700 мг/добу у 2–3 прийоми за 1 год до або через 3 год після прийому їжі, з переходом на підтримуючу дозу 900–1500 мг/добу.

Застосування трієнтину є ефективним, навіть у хворих із початково декомпенсованим захворюванням печінки.

Найбільш тяжким побічним ефектом є сидеробластна анемія.

Погіршення неврологічної симптоматики на фоні лікування трієнтинем спостерігається рідше, ніж при застосуванні D-пеніциламіну.

Трієнтин є нестабільним при високій температурі, що потребує особливих умов зберігання. Також він зв'язує залізо, утворюючи токсичні комплекси, тому слід уникати одночасного його застосування з препаратами заліза.

Адекватність лікування контролюється шляхом вимірювання добової екскреції міді із сечею (після 2 днів припинення терапії) і шляхом вимірювання вільної міді.

При непереносимості, толерантності до двох попередніх препаратів застосовується альтернативний метод лікування солями цинку (сульфат, оксид, глюконат, ацетат цинку та ін.) (цинктерал, Galzin) [1, 2, 5, 24].

Механізм дії цинку відрізняється від пеніциламіну та трієнтину: він перешкоджає поглинанню міді з шлунково-кишкового тракту. Цинк індуктує металотіонеїн ентероцитів, цистеїнумісний білок, що є ендogenous хелатором металів. Металотіонеїн має більшу спорідненість до міді, ніж до цинку, і, таким чином, переважно зв'язує мідь, наявну в ентероциті, та інгібує його надходження в портальну циркуляцію. Цинк також може діяти шляхом індукції рівня печінкового металотіонеїну, таким чином, зв'язуючи надлишок токсичної міді, запобігає гепатоцелюлярному uszkodженню. У данному випадку мідь виводиться з калом.

Рекомендована доза солей цинку становить 150 мг елементарного цинку/день за 3 прийоми, приймають за 30 хв до їди.

Адекватність терапії цинком оцінюють за клінічним і біохімічним поліпшенням і за рівнем добової екскреції міді із сечею, що повинна бути меншою за 1,6 мкмоль/добу при постійному лікуванні. Крім того, при ефективному лікуванні знижується вміст вільної міді. Для оцінки комплайенсу час до часу проводять оцінку екскреції цинку із сечею [1].

Цинк має мало побічних ефектів. Подразнення шлунка є спільною проблемою і може залежати від використаної солі. Цинк може мати імунодепресантний ефект і знижувати хемотаксис лейкоцитів. Підвищення ліпази та/або амілази сироватки крові може виникнути без клінічних або рентгенологічних ознак панкреатиту. Неврологічне погіршення виникає рідко [1].

Хоча цинк на сьогодні зарезервованій для підтримуючої терапії, EASL він рекомендований як терапія першої лінії в неврологічних хворих. У хворих із безсимптомною або пресимптомною стадією достатньо лікування тільки препаратами цинку.

Проте, щоб запобігти погіршенню з боку печінки, перевагу надають хелатоутворювачам [37].

Амонію тетрагіомолібдат [1, 24] є дуже потужним хелатором. Механізм подвійної дії заснований на порушенні захвату міді в шлунково-кишковому тракті, що перешкоджає її абсорбції, та зв'язуванні міді в плазмі крові із блокуванням її проникнення в тканини. При низьких дозах тетрагіомолібдат видаляє мідь із металотіонеїну, а при високих дозах — утворює нерозчинний комплекс із міддю, що осідає в печінці. Тетрагіомолібдат залишається експериментальною терапією.

Побічні ефекти включають у себе депресію кісткового мозку, гепатотоксичність і надмірно агресивне видалення міді, що призводить до неврологічної дисфункції. Завдяки останнім властивостям він має антиангіогенний ефект [1].

Інші методи лікування

Антиоксиданти, в основному вітамін Е, можуть застосовуватись як додаткове лікування [38, 39]. Було виявлено, що при ХВК спостерігається недостатність сироваткового та печінкового вітаміну Е. На фоні прийому вітаміну Е визначалося симптоматичне поліпшення.

Куркумін є ідеальним антиоксидантом й ефективно поглинає активні форми кисню [1] і може діяти як хелатний агент міді. Клінічні дані в пацієнтів із ХВК ще не доступні.

У дослідженнях на тваринах амітриптилін зменшує мідь-індукований апоптоз гепатоцитів і тим самим збільшує виживаність АТР7В шурів [1].

Трансплантація печінки

Хвороба Вільсона — Коновалова зустрічається в 6–12 % усіх пацієнтів із гострою печінковою недостатністю, які потребують термінової трансплантації [14, 15].

У тяжких випадках ХВК, що не піддається консервативному лікуванню, при гострій печінковій недостатності, тяжкому декомпенсованому цирозі печінки повинна проводитися трансплантація печінки. При вдалому результаті операції хворий повністю одужує і не потребує подальшого прийому препаратів. В Україні такі операції проводяться в декількох центрах, головним з яких є Національний інститут хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України (м. Київ).

Прогноз захворювання сприятливий тільки в тих пацієнтів, яким ефективна терапія розпочата в латентній стадії до ураження печінки та нервової системи. Більшість пацієнтів гинуть від ускладнень цирозу печінки.

Н. Nazer et al. [40] та А. Dhawan et al. [41] розробили розрахункову прогностичну шкалу для хворих на ХВК (табл. 2).

Сума балів ≥ 11 асоційована з високою ймовірністю смерті за відсутності трансплантації печінки.

Хворі на ХВК підлягають ретельному спостереженню для оцінки клінічного та біохімічного стану пацієнта, прихильності до терапії, виявлення побічних ефектів. Регулярно, принаймні 2 рази на рік, хворим на ХВК показано визначення міді та церулоплазміну сироватки крові, біохімічних показників печінкового комплексу, міжнародного нормалізованого відношення, показників розгорнутого загального аналізу крові та сечі, а також фізичне, неврологічне та офтальмологічне обстеження [1, 11, 24].

Таблиця 2 — Прогностична шкала хвороби Вільсона — Коновалова

Показники	Бали			
	1	2	3	4
Білірубін (мкмоль/л)	100–150	151–200	201–300	> 300
АСТ (Од/л)	100–150	151–300	301–400	> 400
МНС	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

Примітки: АСТ — аспартатамінотрансфераза; МНС — міжнародне нормалізоване співвідношення.

Висновки

Діагностику хвороби Вільсона — Коновалова слід проводити в будь-якого пацієнта з невизначеною хворобою печінки в поєднанні з неврологічними або психоневрологічними розладами незалежно від віку.

Алгоритм обстеження хворих на ХВК, окрім загальноклінічних, біохімічних, сонографічних досліджень, має включати декілька тестів, що характеризують обмін міді, таких як визначення церулоплазміну крові, загальної та вільної міді сироватки крові, добової екскреції міді із сечею, кількісне визначення міді в тканині печінки, офтальмологічне обстеження.

Лікування має проводитись протягом усього життя аж до проведення трансплантації печінки.

Початкове лікування для пацієнтів із симптомами ХВК повинно включати хелатуючі препарати, як D-пеніциламін або тріентин.

Лікування пресимптоматичної форми або підтримуюча терапія церебральної форми ХВК може здійснюватись хелатуючими препаратами або препаратами цинку.

Пацієнти з декомпенсованим цирозом, гострою печінковою недостатністю та ті, які не відповідають на лікування хелатуючими препаратами, повинні бути спрямовані на трансплантацію печінки.

Список літератури

1. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease* // *Journal of Hepatology*. — 2012. — Vol. 56. — P. 671-685.
2. *Болезни печени и желчевыводящих путей*. — Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Весту, 2005. — 536 с.
3. *Wilson disease mutation database*. Available from: <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>
4. Reilly M. *An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland* / M. Reilly, L. Daly, M. Hutchinson // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1993. — № 56. — P. 298-300.
5. Brewer G.J. *Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management* / G.J. Brewer. — Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 2001. — 145 p.
6. *Клинические разборы: Внутренние болезни* / Под ред. Н.А. Мухина. — М.: Литтеппа, 2005. — 608 с.
7. *Late onset Wilson disease* / P. Ferenci, A. Czlonkowska, U. Merle et al. // *Gastroenterology*. — 2007. — № 132. — P. 1294-1298.
8. *Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children* / D.C. Wilson, M.J. Phillips, D.W. Cox, E.A. Roberts // *J. Pediatr.* — 2000. — № 137. — P. 719-722.
9. *Wilson in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis* / A. Ala, J. Borjigin, A. Rochwarger et al. // *Hepatology*. — 2005. — № 41. — P. 668-670.
10. Czlonkowska A. *Late disease onset Wilson's disease: therapeutic implications* / A. Czlonkowska, M. Rodo, G. Gromadzka // *Mov. Disord.* — 2008. — № 23. — P. 897-899.
11. Roberts E.A. *A practice guideline on Wilson disease* / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // *Hepatology*. — 2003 Jun. — Vol. 37(6). — P. 1475-1492.
12. Walshe J.M. *Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis* / J.M. Walshe, M. Yealland // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1992. — № 55(8). — P. 692-696.
13. Сухарева Г.В. *Гепатолентикулярная дегенерация* / Г.В. Сухарева // *Избранные главы клинической гастроэнтерологии* / Под ред. Л.Б. Лазебник. — М.: Анахарсис, 2005. — С. 199-209.
14. Walshe J.M. *Dangers of non-compliance in Wilson's disease* / J.M. Walshe, A.K. Dixon // *Lancet*. — 1986. — № 12. — P. 845-847.
15. *Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease* / C. Eisenbach, O. Sieg, W. Stremmel et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — № 13. — P. 1711-1714.
16. *Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases* / A. Czlonkowska, G. Gromadzka, J. Buttner, G. Chabik // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2009. — № 281. — P. 129-134.
17. Иванова-Смоленская И.А. *Болезнь Вильсона-Коновалова* / И.А. Иванова-Смоленская // *Нервы*. — 2006. — № 4. — С. 12-17.
18. Brewer G.J. *Neurologically presenting Wilson's Disease* / G.J. Brewer // *CNS Drugs*. — 2005. — № 19. — P. 185-192.
19. LeWitt P.A. *Wilson's disease* / P.A. LeWitt, A. Czlonkowska / R.P. Lisak, D.D. Truong, W.M. Carroll, R. Bhidayasiri, editors // *International neurology, a clinical approach*. — Oxford UK: Wiley-Blackwell, 2009. — P. 644-647.
20. *Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease* / M. Svetel, A. Potrebic, T. Pekmezovic et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2009. — № 15. — P. 772-775.
21. *Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease* / J. Seniyw, B. Mroziak, A. Czlonkowska, A. Jedryka-Goral // *Clin. Neuropsychol.* — 2004. — № 17. — P. 367-373.
22. Степанов Ю.М. *Современные методы верификации фиброза печени* / Ю.М. Степанов, В.И. Диденко // *Здоров'я України (тематичний номер «Гастроентерологія»)*. — 2013. — № 4(30). — С. 30-31.
23. Cauza E. *Plasma ceruloplasmin as screening test for Wilson's disease* / E. Cauza, T. Maier-Dobersberger, P. Ferenci // *J. Hepatol.* — 1997. — № 27. — P. 358-362.
24. Gilroy R.K. *Wilson Disease Treatment & Management* / R.K. Gilroy, J. Katz // <http://emedicine.medscape.com/article/183456-treatment#d9>
25. *A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood* / I. Sanchez-Albisua, T. Garde, L. Hierro et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1999. — № 28. — P. 186-190.
26. *Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades* / P.J. Gow, R.A. Smallwood, P.W. Angus et al. // *Gut*. — 2000. — № 46. — P. 415-419.
27. Ludwig J. *The liver biopsy diagnosis of Wilson's disease. Methods in pathology* / J. Ludwig, T.P. Moyer, J. Rakela // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1994. — № 102. — P. 443-446.
28. Strohmeier F.W. *Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases* / F.W. Strohmeier, K.G. Ishak // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1980. — № 73. — P. 12-24.
29. Azizi E. *Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease* / E. Azizi, G. Eshel, M. Aladjem // *Eur. J. Pediatr.* — 1989. — № 148. — P. 548-549.
30. Sternlieb I. *Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease* / I. Sternlieb // *Gastroenterology*. — 1968. — № 55. — P. 354-367.
31. *Нарушение обмена меди. Гепатоцеребральная дистрофия* // *Мед. журнал*. — Режим доступа: genmed.ru http://genmed.ru/med_b1_201_03.html
32. *Metabolic changes in 37 newly diagnosed Wilson's disease patients assessed by magnetic resonance spectroscopy* / B. Tarnacka, W. Szeszkowski, M. Golebiowski et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2009 Sep. — № 15(8). — P. 582-586.
33. Залялова З.А. *Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона* / З.А. Залялова, Э.И. Богданов // *Неврологический вестник*. — 2002. — Т. XXXIV, вып. 1-2. — С. 5-10.

34. *Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease / P. Ferenci, K. Caca, G. Loudianos et al. // Liver Int. — 2003. — № 23. — P. 139-142.*
35. *Garmizo G. Corneal copper deposition secondary to oral contraceptives / G. Garmizo, B.J. Frauens // Optom. Vis. Sci. — 2008. — № 85. — E802-E807.*
36. *Haimov-Kochman R. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease / R. Haimov-Kochman, Z. Ackerman, E.Y. Anteby // Contraception. — 1997. — № 56. — P. 241-244.*
37. *Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease / K.H. Weiss, D. Gotthardt, D. Klemm et al. // Gastroenterology. — 2011. — № 140. — P. 1189-1198.*
38. *Fryer M.J. Potential of vitamin E as an antioxidant adjunct in Wilson's disease / M.J. Fryer // Med. Hypotheses. — 2009. — № 73. — P. 1029-1030.*
39. *Shen L. Adjunctive vitamin E treatment in Wilson disease, suggestions for future trials / L. Shen, H.F. Ji // Hepatology. — 2010. — № 51. — P. 1864.*
40. *Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index / H. Nazer, R.J. Ede, A.P. Mowat, R. Williams // Gut. — 1986. — № 27. — P. 1377-1381.*
41. *Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation / A. Dhawan, R.M. Taylor, P. Cheeseman et al. // Liver Transplant. — 2005. — № 11. — P. 441-448.*

Отримано 28.09.15 ■

Меланич С.Л.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА: АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Резюме. Болезнь Вильсона — Коновалова — наследственное заболевание, которое характеризуется прогрессирующим накоплением меди с преимущественным поражением печени и головного мозга. Относится к редким заболеваниям и часто диагностируется на поздних стадиях, но в настоящее время встречается все чаще.

В статье рассматриваются особенности клинической симптоматики, диагностического алгоритма постановки диагноза болезни Вильсона — Коновалова. Освещены вопросы лечения, профилактики и прогноза заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, диагностика, лечение.

Melanich S.L.

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

WILSON — KONOVALOV DISEASE: DIAGNOSTIC ALGORITHMS AND APPROACHES TO TREATMENT

Summary. Wilson — Konovalov disease is a hereditary disease characterized by progressive accumulation of copper, mainly affecting liver and brain. It is a rare disease and is often diagnosed on later stages, but it is now becoming more common.

The article discusses the features of clinical symptoms, diagnostic algorithm for the diagnosis of Wilson — Konovalov disease. The points of treatment, prevention and prognosis are dwelt.

Key words: Wilson — Konovalov disease, diagnosis, treatment.