

УДК: 616.831- 007.17:616.36 – 004:546.56 – 056.7 – 07

Болезнь Вильсона: клинические рекомендации по диагностике и лечению

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: наследственные заболевания печени, болезнь Вильсона, нарушение обмена меди, церулоплазмин, Д-пеницилламин

Цель данных рекомендаций состоит в том, чтобы описать ряд общепринятых подходов к диагностике, профилактике и лечению болезни Вильсона. Рекомендации основаны на систематическом обзоре литературы в Medline, EMBASE и базы данных Кокрановской Библиотеки с обработкой материалов с 1966 по 2011 год.

К сожалению, нет ни одного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного при болезни Вильсона, имеющего оптимальный дизайн. Таким образом, нельзя присвоить высокое или даже среднее качество доказательств на любой из вопросов, рассматривающийся в этом практическом руководстве. Оценка в основном базируется на основе большой серии случаев, которые были зарегистрированы в последние десятилетия.

Этиология и патогенез

Болезнь Вильсона (син. гепатолентикулярная дегенерация) это наследственное заболевание, распространенное по всему миру, с частотой встречаемости мутантного гена 1:90-150 человек, заболеваемостью 1:30000, при котором дефектное выделение меди с желчью приводит к её накоплению, в частности в печени и головного мозга.

Болезнь Вильсона обусловлена мутациями гена АТР7В в 13 хромосоме, который кодирует транспортёры меди белок АТФазу Р-типа, находящийся в транс-сетях Гольджи гепатоцитов. Белок АТР7В отвечает за транспортировку меди в комплекс Гольджи с последующим выделением лизосомами в желчь, также встраивает ионы меди в церулоплазмин, тем самым обеспечивая их системный транс-

порт. Вследствие генетического дефекта обе эти функции инактивируются. Так как нормальное потребление и поглощение меди превышает метаболические потребности, и гомеостаз этого элемента поддерживается исключительно экскрецией меди с желчью.

С пищей за сутки в организм поступает 2-5 мг меди. Она всасывается в кишечнике, поступает в печень, где связывается с церулоплазмином, в связанном состоянии циркулирует в крови, откуда избирательно захватывается органами, которые в ней нуждаются, а экскретируется с желчью. С желчью также экскретируется до 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связывается с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонком кишечнике, что предотвращает энтерогепатическую циркуляцию меди и практически уравнивает соотношение между ее поступлением и выделением. Таким образом, в патогенезе болезни Вильсона ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди.

Клиническая манифестация

Первые проявления болезни Вильсона могут возникнуть любом возрасте, хотя у большинства пациентов болезнь проявляется в возрасте от 5 до 35 лет. Наиболее распространенными клиническими проявлениями являются поражение печени или психоневрологические нарушения. Возможно и бессимптомное течение, которое чаще всего обнаруживается с помощью семейного скрининга. Поражение печени всегда предшествует поражению других ор-

Табл. 1.

Клинические симптомы у пациентов с болезнью Вильсона, представленными с заболеваниями печени

Автор, страна, ссылка	Walshe, UK	Stremmel et al., Germany	Schilsky et al., USA	Scott et al., UK	Feren, Austrl
Количество пациентов с заболеваниями печени (из общего числа)	87 (>250)	n.a. (51)	20* (320)	17* (45)	30 (64)
Присутствующие симптомы					
Желтуха, анорексия, рвота (%)	44	14	15	41	37
Асцит/отеки (%)	26	14	50	24	23
Кровотечение из варикозов (%)	6		10	6	3
Геморрагический диатез (%)	8	-	-	-	3
Гемолиз (%)	20	10	5		10
Гепато-/спленомегалия %	16	49	15	29	17
ОПН (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	17
Бессимптомное течение % #		18	5		23

*Случаи хронического активного гепатита

повышение уровня АЛТ при рутинном обследовании, или случайное обнаружение цирроза или колец Кайзера-Флейшера

ганов и систем, однако только у 45–50% пациентов, как правило в детском возрасте, болезнь манифестирует клинически явными признаками поражения печени, у других 45–50% пациентов при наличии латентно протекающего поражения печени, манифестирует неврологической симптоматикой. Особенности клинического течения заболевания являются длительный бессимптомный период и выраженный полиморфизм течения.

Поражение печени протекает по трем основным вариантам: по типу хронического гепатита, по типу цирроза печени и по типу фульминантной печеночной недостаточности. Признаки заболевания печени неспецифичны, но любое заболевание печени неизвестного происхождения следует рассматривать как болезнь Вильсона, пока не доказано обратное. Возраст сам по себе не должен служить основанием для исключения диагноза болезни Вильсона-Коновалова (GRADE II-2, A, 1). Болезнь Вильсона входит в дифференциальный диагноз любого заболевания печени у молодых пациентов с острым гепатитом. Ее клиническое проявление может быть неотличимо от острого вирусного гепатита, протекающего с желтухой и дискомфортом в животе.

У 6–12% всех пациентов болезнь может начаться с острой печеночной недостаточности, и возникает преимущественно у молодых женщин (ж:м 4:1). Острая манифестация с быстрым ухудшением состояния может возникать и у пациентов, ранее получавших лечение, но самостоятельно его прекративших. Несмотря на то, что в большинстве случаев цирроз печени уже присутствует, клинические проявления острые и быстро прогрессируют в печеночную и почечную недостаточности, а при отсутствии лечения ведет почти в 95% к смертности. Подозрение на острую болезнь Вильсона должно быть особенно высоко у пациентов с тяжелой желтухой, с соотношением ЩФ/общий билирубин <4 и АСТ\АЛТ >2,2, что дает диагностическую чувствительность и

специфичность практически 100%.

Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия может быть единственным начальным симптомом болезни Вильсона. Явный гемолиз обычно ассоциируется с тяжелым поражением печени. Гемолиз низкого класса может быть связан с болезнью Вильсона, даже если болезнь печени не является клинически очевидной.

Кольца Кайзера-Флейшера, возникающие в результате осаждения меди в десцеметовой мембране роговицы, присутствуют у 95% пациентов с неврологическими симптомами и у более 50% пациентов без неврологических симптомов. Они не полностью специфичны для болезни Вильсона, так как могут быть найдены у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями, в том числе детей с неонатальным холестазом. Отсутствие колец Кайзера-Флейшера не исключает диагноза болезни Вильсона-Коновалова, даже у пациентов с преобладанием неврологической симптоматики (GRADE II-2, A, 1).

Болезнь Вильсона может проявляться впечатляющим спектром неврологических, поведенческих и психических расстройств, которые могут быть его первыми клиническими проявлениями, возникать одновременно с печеночными знаками или через несколько лет. Неврологическая симптоматика может быть чрезвычайно трудноуловимой, прерванной в течение многих лет, но может также развиваться очень быстро, что приводит в течение нескольких месяцев к полной инвалидности. Неврологические нарушения могут быть классифицированы как: (1) акинетико-ригидный синдром, похожий на болезнь Паркинсона, (2) псевдосклероз с преобладанием тремора, (3) атаксия, а также (4) дистонический синдром. Во многих случаях неврологические признаки очень трудно классифицировать, так как пациенты могут иметь более чем одну аномалию, каждую с разным уровнем сложности. Характерным является грубый тремор, нерегулярная прокси-

Рутинные тесты для диагностики болезни Вильсона

Тест	Типичные находки	«Ложно-отрицательный»	«Ложно-положительный»
Сывороточный церулоплазмин	Снижение на 50% ниже нормального значения (диапазон нормы 22-58 мг/дл)	Нормальный уровень у пациентов с манифестированным воспалением печени; при беременности, при терапии эстрогенами; гипероценка иммунологическими анализами	Низкий уровень при: *мальабсорбции *ацерулоплазминемии * у гетерозигот по гену ATP7B
24-часовая медь в моче	>1.6 $\mu\text{mol}/24 \text{ ч}$ >0.64 $\mu\text{mol}/24 \text{ ч}$ у детей	Нормальный: * неправильный сбор * дети, без поражения печени	Увеличение: * гепатоцеллюлярный некроз * холестаз * контаминация мочи
Свободная сывороточная медь	>1.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$	Нормальный, если уровень церулоплазмينا завышен иммунологическим анализом	
Медь печени	>4 $\mu\text{mol}/\text{g}$ сухого веса	-У пациентов с активным заболеванием печени *У пациентов с регенеративными узлами	Холестатический синдром
Кольца Кайзера-Флейшера при исследовании щелевой лампой	Присутствуют	Отсутствуют *у 50% пациентов с печеночной формой болезни Вильсона * у большинства бессимптомных пациентов	Могут присутствовать при первичном билиарном циррозе

мальная дрожь по внешнему виду напоминающая «биение крыла». Очень часто в моторные нарушения вовлекаются черепные области, и проявляется клинически дизартрией, приводящей к афонии, слюнотечением или дистонией ротоглотки, гримасами лица, бегущей слюной и втягиванием губ. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени, неврологические симптомы могут быть неправильно приняты за признаки печеночной энцефалопатии. У детей с болезнью Вильсона наблюдается снижение выполнения школьных заданий, изменение подчерка, изменение личности, импульсивность, лабильность настроения, сексуальный эксгибиционизм и неадекватное поведение. Эти симптомы часто неправильно диагностируются как поведенческие проблемы, связанные с половым созреванием.

Медь накапливается и в других органах, вызывая поражения почек (синдром Фанкони, почечный тубулярный ацидоз), кожи (гиперпигментация, голубые лунки у ногтевого ложа), сердца (кардиомиопатии), опорно-двигательной системы (артропатии, остеопатии), эндокринной системы (гипопаратиреоз, олиго- и аменорея, гирсутизм).

повышение уровня АЛТ при рутинном обследовании, или случайное обнаружение цирроза или колец Кайзера-Флейшера

Методы диагностики

Как правило, сочетание колец Кайзера-Флейшера с низким уровнем церулоплазмينا в сыворотке (<0,1 г / л) достаточно чтобы установить диагноз.

Когда нет колец Кайзера-Флейшера (что обычно при печеночных проявлениях болезни Вильсона-Коновалова), уровень церулоплазмينا не всегда надежен, поскольку он может быть низким по иным причинам, чем болезнь Вильсона (например, аутоиммунный гепатит, тяжелая печеночная недостаточность в поздних стадиях заболевания печени, целиакия, семейная ацерулоплазминемия) или у гетерозиготных носителей мутации гена ATP7B, у которых перегрузка меди клинически не проявляется. С другой стороны, воспаление в печени или в другом месте может привести к повышению концентрации церулоплазмينا до нормального уровня, что отражает его как белок острой фазы. Это также верно и для лечения эстрогенами. Таким образом, для многих пациентов может быть необходима комбинация тестов, отражающих нарушенный метаболизм меди, т.к. ни один тест сам по себе не является специфичным (табл. 2). Уровень сывороточного церулоплазмينا в пределах нормы не обязательно исключает диагноз (GRADE II-2, A, 1).

Визуализация головного мозга

Магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головного мозга может выявить структурные аномалии в базальных ганглиях. Наиболее частые находки повышенные плотности при КТ или гиперинтенсивности в режиме T2 при МРТ в области базальных ганглиев. МРТ может быть более чувствительной в обнаружении этих повреждений. Аномальные результаты не ограничены только областью базальных ганглиев,

Балльная система, разработанная на 8-м Международном совещании по болезни Вильсона-Коновалова, Лейпциг 2001 г.

Типичные клинические симптомы и признаки	
Кольца К-Ф присутствуют	2
отсутствуют	0
Неврологические симптомы тяжелые	2
умеренные	1
отсутствуют	0
Сывороточный церулоплазмин нормальный уровень (>0.2 g/L)	0
$0.1-0.2$ g/L	1
<0.1 g/L	2
Кумбс-негативная гемолитическая анемия присутствует	1
отсутствует	0
Другие тесты	
медь печени (при отсутствии холестаза)	2
$> 5x$ ULN (>4 $\mu\text{mol/g}$)	1
$0.8-4$ $\mu\text{mol/g}$	*1
< 0.8 $\mu\text{mol/g}$	1
роданин-положительные гранулы *	
Медь в моче (при отсутствии острого гепатита)	0
норма	1
$1-2x$ ULN	2
$>2x$ ULN	2
норма, но $> 5x$ ULN после D-пенициллина	
Генетический анализ мутаций	4
Мутация в обеих хромосомах	1
Мутация в одной хромосоме	0
Отсутствие мутаций	
Общий балл 4 и более	Диагноз установлен
Общий балл 3	Диагноз возможен, требуется больше тестов
Общий балл 2 и менее	Диагноз очень маловероятен

были описаны и другие нарушения. Другие методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная спектроскопия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) могут быть полезными для выявления ранних повреждений мозга при болезни Вильсона, а не только в перспективе оценки и лечения двигательных нарушений. Транскраниальное УЗИ паренхимы мозга (TCS) обнаруживает гиперэхогенность лентиккулярного ядра даже тогда, когда на МРТ аномалий не наблюдается, но оно должно быть подтверждено в дальнейших исследованиях.

Генетическое тестирование

Прямая молекулярно-генетическая диагностика затруднена из-за более 500 возможных мутаций. Целесообразно выполнять молекулярный анализ гена АТР7В у любого пациента, который имеет предварительный диагноз болезни Вильсона, как для подтверждения заболевания, так и для облег-

чения последующего скрининга членов семьи (у братьев и сестёр риск развития заболевания составляет 25%, у потомков 0,5%). Хотя этот риск невелик, анализ мутации гена АТР7В у детей обозначенных пациентов оправдан, учитывая потенциально разрушительное течение болезни Вильсона. Полезно проведение аллель-специфических проб, которые позволяют провести прямое определение мутации, при условии, что мутация происходит у достаточной частоты популяции (напр. Н1069Q в центральной Европе, -441/-427 del в Сардинии, R778L на Дальнем Востоке).

Рабочей группой на 8-м Международном совещании по болезни Вильсона-Коновалова в Лейпциге в 2001г были предложены диагностические оценки на основе всех доступных тестов (Табл. 3). Балльная оценка болезни Вильсона обеспечивает хорошую диагностическую точность.

Гистологическое исследование печени

Биопсия печени в целях диагностики требует только в том случае, если клинические признаки и неинвазивные тесты не позволяют поставить окончательный диагноз или если есть подозрение на другую или дополнительную патологию печени. Самые ранние гистологические отклонения в печени включают умеренный стеатоз (как микро-везикулярный и макровезикулярный), гликогенированные ядра в гепатоцитах и очаговые гепатоцеллюлярные некрозы. Часто эти изменения ошибочно диагностируются как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Биопсия печени может выявить классические гистологические особенности аутоиммунных гепатитов (картину так называемого «хронического активного гепатита»). Обнаружение меди в гепатоцитах обычными гистохимическими методами очень вариабельно. На ранних стадиях заболевания, медь в основном представлена в цитоплазме связанная с металлотioneином и гистохимически не обнаруживается. Отсутствие гистохимической идентификации меди не исключают болезнь Вильсона. Содержание меди в паренхиме печени > 4 ммоль/г сухой массы обеспечивает необходимую диагностическую информацию. У нелеченных пациентов, нормальное содержание меди в печени ($< 0.64-0.8$ ммоль / г сухой массы), почти всегда исключает диагноз болезни Вильсона-Коновалова (GRADE III, B, 2).

Лечение

Для лечения болезни Вильсона в настоящее время доступен ряд препаратов D-пеницилламин, триентин, цинк, тетратиомолибдат и димеркапрол. После установления диагноза лечение пожизненное и оно не должно быть прекращено до осуществления трансплантации печени (GRADE II-1, B, 1).

Пациенты должны избегать приема пищи и воды с высокой концентрацией меди, особенно в течение первого года лечения (GRADE II-3, B, 2).

Д-пеницилламин

Эффективность D-пеницилламина для лечения болезни Вильсона подтверждается многочисленными исследованиями. Основной эффект D-пеницилламина заключается в содействии экскреции меди. Поддерживающая доза, как правило, 750-1500 мг/сут, назначается в два или в три приема за один час до еды. Дозировка у детей составляет 20 мг/кг/сутки, округляется до ближайших 250 мг и вводятся в два или три приема. При приеме D-пеницилламина необходим дополнительный прием пиридоксина.

Для контроля адекватности терапии 24-часовую экскрецию меди в моче на лечении и через 2 дня после прекращения терапии следует оценивать по крайней мере раз в год. Оценка свободной меди (не связанной с церулоплазмином) может быть дру-

гим полезным параметром для контроля терапии (GRADE II-3, B, 1). Для документирования терапевтической эффективности лечения, экскреция меди через 2 дня после отмены D-пеницилламина должна быть $\leq 1,6$ ммоль/24 часа. Значения мочевой экскреции меди $> 1,6$ ммоль/24 ч после двух дней прекращения приема D-пеницилламина может указывать на несоблюдение терапии.

У пациентов с симптоматическим заболеванием печени, восстановление синтетической функции печени и улучшение клинических признаков происходит обычно в течение первых 2-6 месяцев лечения, но дальнейшее восстановление может произойти в течение первого года лечения. Несоблюдение терапии приводит к значительному прогрессированию заболевания печени и возникновению печеночной недостаточности в течение 1-12 месяцев после прекращения лечения. У пациентов с неврологическими проявлениями болезни Вильсона, улучшение симптоматики происходит медленнее и может сохраняться даже после трех лет лечения. У 10-50% пациентов было зафиксировано ухудшение неврологической симптоматики.

Тяжелые побочные эффекты, требующие необходимость прекращения приема препарата встречаются примерно у 30% пациентов. Реакции ранней чувствительности характеризуются лихорадкой и кожными высыпаниями, увеличением лимфатических узлов, нейтропенией или тромбоцитопенией, протеинурией и могут возникнуть в течение первых 1-3 недель. К поздним реакциям относятся нефротоксичность, волчаночноподобный синдром, синдром Гудпасчера, прогерические изменения в коже, пемфигоидные поражения, красный плоский лишай и афтозный стоматит. Тяжелая тромбоцитопения и нефротоксичность служат поводом для отмены препарата. Очень поздние побочные эффекты редки и включают миастению гравис, полимиозит, потерю вкуса, депрессию иммуноглобулина А и серозный ретинит.

Триентин

Триентин был введен в 1969 году как альтернатива D-пеницилламину при его непереносимости. Механизм действия: способствует экскреции меди. Потенциал триентина как хелатора меди по сравнению с D-пеницилламином является спорным. Типичные дозы триентина: 900-2700 мг/сут в два или три приема на старте, 900-1500 мг/сут для поддерживающей терапии. У детей обычно используемая доза составляет 20 мг/кг/сутки, округляется до ближайших 250 мг и принимается в два или три приема за 1 час или через 3 часа после еды. Неврологическое ухудшение после начала лечения триентином появляется реже, чем при приеме D-пеницилламина. Триентин является хелатом железа, поэтому следует избегать совместного назначения триентина и железа, поскольку в комплексе с железом он является токсичным. Истинная частота побочных эффектов триентина неизвестна, по-

скольк, поскольку он назначался не deNovo, а после применения D-пенициллина. Адекватность лечения контролируется таким же образом, как и при применении D-пенициллина.

Тетратиомолибдат (ТМ)

ТМ в желудочно-кишечном тракте препятствует поглощению меди, а также делает циркулирующую медь недоступной для поглощения клетками. Таким образом, вышеупомянутый препарат быстро создает отрицательный баланс меди в организме пациента. ТМ остается экспериментальной терапией, и она еще не доступна в продаже. Возможные побочные эффекты включают в себя депрессию костного мозга, гепатотоксичность и чрезмерно агрессивное удаление меди, что приводит к неврологической дисфункции. ТМ также обладает анти-ангиогенезным эффектом, что связано с его обширным эффектом де-омеднения.

Цинк

Цинк был впервые использован для лечения болезни Вильсона Schouwink в Голландии в начале 1960-х. Механизм действия: цинк препятствует поглощению меди из желудочно-кишечного тракта путем индуцирования металлотионеина энтероцитов, который является эндогенным хелатором металлов. Металлотионеин имеет большее сродство к меди, чем к цинку и, таким образом, преимущественно связывает медь, присутствующую в энтероцитах, и подавляет ее вступления в циркулирующий пул. После связывания медь не поглощается, а выводится с фекальным содержимым, а энтероциты сбрасываются в обычный оборот. Цинк может также действовать посредством индуцирования уровня гепатоцеллюлярного металлотионеина, тем самым связывая избыток токсичной меди для предотвращения гепатоцеллюлярного повреждения. Используются различные соли цинка (сульфат, ацетат, глюконат). Рекомендуемая доза составляет 150 мг элементарного цинка/день (для детей <50 кг в дозе 75 мг) вводится в три приема за 30 минут до еды. Об адекватности лечения цинком можно судить по клиническому и биохимическому улучшению и измерению 24-часовой экскреции меди, которая должна быть менее 1,6 мкмоль/24 ч при стабильном лечении. Кроме того, при эффективном лечении должна снизиться нецерулоплазмин связанная медь (свободная медь). Для провер-

ки комплаенса время от времени можно измерять экскрецию цинка.

Цинк имеет мало побочных эффектов. Один из них раздражение желудка, но он может зависеть от применяемой соли цинка. При использовании цинка необходим тщательный мониторинг трансаминаз и требуется изменение хелатора, если эти лабораторные показатели растут (GRADE C1) Неврологическое ухудшение при приеме препаратов цинка встречается редко.

Хотя в настоящее время цинк зарезервирован для поддерживающей терапии, он также используется в качестве терапии первой линии, чаще всего у бессимптомных пациентов, у бессимптомных братьев и сестер, у пациентов с неврологической симптоматикой, но с большой осторожностью его необходимо назначать пациентам с печеночными проявлениями заболевания.

Текущие рекомендации говорят о том, что все симптоматические пациенты с болезнью Вильсона, должны получать хелатообразователи (D-пеницилламин или триентин) (GRADE II-1, B). Цинк может играть определенную роль в терапии первой линии у больных с неврологическими проявлениями (GRADE II-2).

Должен проводиться регулярный (2 раза в год) мониторинг: сывороточной меди и церулоплазмينا, активности печеночных ферментов и международного нормализованного отношения, функциональных параметров печени, анализ крови и анализ мочи, а также физикальное и неврологическое обследование (GRADE II-2, B, 1).

Другие виды лечения

Определенную роль в качестве дополнительного лечения могут играть антиоксиданты, в основном, витамин Е, т.к. были установлены его низкие сывороточный и печеночный уровни при болезни Вильсона. Сообщалось о симптоматическом улучшении при добавлении витамина Е в схему лечения, но тщательных исследований не проводилось.

Данные на животных свидетельствуют о роли амитриптилина в предотвращении развития печеночной недостаточности при болезни Вильсона, так как он снижает медь-индуцированный апоптоз клеток печени, и тем самым повышает выживаемость АТР7В-дефицитных крыс. Тем не менее, данные об его использовании у человека, пока недоступны.

In vitro, лечение 4-фенилбутиратом и куркуми-

Табл. 4

Прогностические индексы при болезни Вильсона, модифицированный Dhawan с соавт.

	1*	2*	3*	4*
Сывороточный билирубин (μmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
МНО	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
Лейкоциты (109/л)	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Альбумин г/л	34-44	25-33	21-24	<21

*баллы шкалы.

ном частично восстанавливает экспрессию белка из большинства мутантных генов АТР7В и может открыть новые стратегии лечения болезни Вильсона. Кроме того, куркумин является идеальным антиоксидантом и эффективным поглотителем активных форм кислорода и может выступать в качестве медь-хелатообразователя. Клинические данные у пациентов с болезнью Вильсона еще не доступны.

Трансплантация печени

Ортоотопическая трансплантация печени (ОТП) необходима для пациентов с острой печеночной недостаточностью (при оценке 11 и выше по пересмотренной шкале Королевского колледжа) или пациентам с декомпенсированным циррозом печени, не реагирующим на лечение хелатами (GRADE II-2, B, 1). Согласно проанализированным данным о 55 ОТП, медиана выживаемости была 2,5 года, самая длинная продолжительность жизни после ОТП была 20 лет, а выживаемость в течение 1 года составила 79%.

Беременность и лактация

Лечение болезни Вильсона должно быть продолжено во время беременности, но рекомендуется снижение дозы для D-пенициллина и триентина (GRADE II-3, B, 1). Кормление грудью при лечении хелатами не рекомендуется, хотя есть сведения, что дети, вскормленные грудью матери при лечении D-пенициллинамином, не имели никаких проблем.

Контрацепция

Хотя контрацепция является важным вопросом, детальные исследования до сих пор не проводились. Эстрогены могут способствовать снижению экскре-

ции меди с желчью. У здоровых женщин, принимающих противозачаточные средства, увеличивалась сывороточная медь и экскреция меди с мочой, даже наблюдалось отложение меди в роговице. Многие внутриутробные устройства содержат медь. Таким образом, только спермициды, барьерные контрацептивы и прогестерон могут быть предписаны как безопасные.

Прогноз

Болезнь Вильсона универсально фатальна, при этом большинство пациентов умирают от болезней печени и меньшинство от осложнений, связанных с прогрессированием неврологического заболевания. При лечении хелатными соединениями, применении трансплантации печени длительное выживание стало нормой, хотя смертность не была оценена в перспективе. В целом, прогноз выживаемости зависит от тяжести заболевания печени и неврологического заболевания, и от приверженности к лечению. Прогностический индекс был разработан, а затем изменен Dhawan и др. Оценка больше 11 всегда заканчивается смертельным исходом при отсутствии трансплантации печени.

Верхняя граница нормы для АСТ = 20 МЕ / мл (в Королевском колледже).

Оценка по шкале 11 связана с высокой вероятностью смерти без трансплантации печени.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease, *Journal of Hepatology* 2012 vol. 56 . — P. 671– 685.

Хвороба Вільсона: клінічні рекомендації рекомендації по діагностиці та лікуванню

І.Л. Клярітська, Ю.С. Работягова

У статті представлені стандарти діагностики та лікування хвороби Вільсона на основі клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки 2012 г.

Wilson's disease: clinical diagnosis and treatment recommendations

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova

The article presents the standards for diagnosis and treatment Wilson disease based on the guidelines of European Association Study Liver 2012.