

Болезнь Вильсона у детей

А.А.Баранов, Б.С.Каганов, М.Э.Багаева, З.М.Зайнудинов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Болезнь Вильсона – редкое наследственное заболевание, протекающее длительное время латентно с появлением первых клинических симптомов после 5 лет жизни. Диагностика болезни Вильсона в детском возрасте затруднена, так как процесс у детей характеризуется в начальном периоде наличием клинической картины поражения печени, отсутствием неврологической симптоматики и кольца Kayser–Fleischer. Своевременное установление диагноза и раннее назначение патогенетической терапии сопровождается регрессом клинической симптоматики и предотвращением формирования цирроза печени. При развитии фульминантного гепатита или прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения единственным эффективным методом терапии является трансплантация печени.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона, фульминантный гепатит, цирроз печени, терапия, трансплантация печени

Wilson's disease in children

A.A.Baranov, B.S.Kaganov, M.E.Bagaeva, Z.M.Zaynudinov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences

Wilson's disease is a rare hereditary disorder that is latent for a long time, the first clinical symptoms presenting after 5 years of life. Recognition of Wilson's disease in childhood is hard, since at the initial stage the process in children is characterized by a clinical picture of hepatic involvement, absence of neurological symptoms and of the Kayser–Fleischer ring. An early diagnosis and administration of pathogenetic therapy promotes a regress of clinical symptoms and prevents the formation of liver cirrhosis. With the development of fulminant hepatitis or progressive hepatic failure in self-termination of therapy, the only effective method of treatment would be liver transplantation.

Key words: children, Wilson's disease, fulminant hepatitis, liver cirrhosis, therapy, liver transplantation

Историческая справка

Болезнь Вильсона – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в печени и ЦНС. Впервые заболевание было описано С. Westphal (1883) и А. Strümpell (1898) и названо *псевдосклерозом* (болезнь Вестфала–Штрюмпеля) из-за клинического сходства неврологической симптоматики при болезни Вильсона с рассеянным склерозом. В 1912 г. английский невропатолог S. Wilson дал описание клинической и патологоанатомической картины заболевания у молодых людей, сопровождающегося сочетанным поражением печени и мозга, нарастающим ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов, психических расстройств и названного *прогрессирующей лентиккулярной дегенерацией*. В 1921 г. Н.С. Hall объединил прогрессирующую лентиккулярную дегенерацию Вильсона и псевдосклероз Вестфала–Штрюмпеля в одно заболевание и ввел термин *гепатолентиккулярная дегенерация*. Учитывая, что изменения в мозге никогда не ограничиваются лентиккулярными ядрами и носят диффузный характер, Н.В. Ко-

новалов (1960) выделил различные формы этого заболевания (брюшная, аритмогиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная, экстрапирамидно-корковая) и предложил термин *гепатоцеребральная дистрофия*. Позже был установлен аутосомно-рецессивный характер наследования болезни [1–4].

В отечественной литературе это заболевание традиционно носит название болезни Вильсона–Коновалова. J. Walshe в 1983 г. предложил классификацию, построенную на клинических признаках болезни, последовательности их появления, сочетании поражения печени и мозга и включающую бессимптомную, печеночную, церебральную и смешанную ее формы. В последнее время, в соответствии с международной терминологией и МКБ-X это заболевание называется болезнью Вильсона [1–3].

В 1902 г. В. Kayser и 1903 г. В. Fleisher независимо друг от друга обнаружили пигментированное кольцо на роговице глаза у одного больного с множественным склерозом и у двух неврологических пациентов. В 1952 г. была определена связь болезни Вильсона с низким уровнем церулоплазмина в плазме, однако попытки ее лечения с помощью плазмы оказались безуспешными. С середины 1950-х гг. в терапии болезни Вильсона используют синтезированный J. Walshe пеницилламин – препарат, обладающий хелатирующим эффектом, т.е. связывающий медь в составе комплексов с последующим выведением их с мочой. Лечение больных с болезнью Вильсона препаратами цинка, препятствующего всасыванию меди в кишечнике, было начато с 1961 г. С конца

Для корреспонденции:

Каганов Борис Самуилович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий гепатологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119019, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Телефон: (095) 935-6238

Статья поступила 15.05.2004 г., принята к печати 12.10.2004 г.

1960-х гг. у больных с непереносимостью пенициллина применяют триэтилентетрамин гидрохлорид, усиливающий выведение меди с мочой [5–8].

Генетика

В 1986 г. было установлено, что ген, ответственный за развитие болезни Вильсона, находится на длинном плече 13-й хромосомы, и начался этап молекулярно-биологических методов исследования. В 1993 г. несколько независимых групп ученых сообщили об идентификации гена АТР7В, ассоциированного с развитием болезни Вильсона и состоящего из 7,5 тысяч гетероциклических оснований нуклеиновой кислоты. Установлено, что этот ген кодирует трансмембранный белок АТФазу7В, связывающую 6 атомов меди и переносящую медь внутри гепатоцита к лизосомам, осуществляющим ее дальнейший транспорт через канальцевую мембрану в желчный проток. АТФаза7В, расположенная в комплексе Гольджи, обеспечивает также встраивание меди в церулоплазмин ($\alpha 2$ -глобулин), транспортирующий медь в кровь. При болезни Вильсона дефектная АТФаза7В не способна транспортировать медь к церулоплазмину и к лизосомам, в связи с чем снижается уровень церулоплазмينا в сыворотке крови и нарушается экскреция меди через желчь [2, 9–10].

В настоящее время выявлено более 200 различных мутаций гена болезни Вильсона, наиболее распространенные из которых обнаружены в 14 и 15 экзоне 13-й хромосомы. Тот факт, что во всех исследованных популяциях болезнь Вильсона связана с маркерами 13-й хромосомы, предполагает, что различные мутации в этом локусе могут объяснять клиническое многообразие заболевания. Ген болезни Вильсона распространен по всему миру и обнаружен у всех рас, с частотой 1 случай на 30 000 человек. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. После клонирования гена АТР7В, вызывающего болезнь Вильсона, представление о генетической основе патологического процесса значительно расширилось [5, 11–14].

Патогенез

Установлено, что патогенетической основой болезни Вильсона является нарушение метаболизма меди, а именно – снижение ее экскреции из гепатоцитов с желчью в кишечник, что приводит к избыточному отложению этого элемента в печени, головном мозге и других органах.

Медь – необходимый для организма элемент, который входит в состав многих ферментных систем и поступает в организм с пищей. Наиболее богаты медью такие продукты, как печень, почки, моллюски, шоколад, сушеные бобы, горох и необработанная пшеница. Кроме того, необходимо учитывать и медь, растворенную в воде (концентрация меди в питьевой воде до 2 мг/л считается допустимой).

В первые 6 мес жизни ребенка в организм с пищей должно поступать 80 мкг меди на кг массы тела в сут. Клинические проявления недостатка меди у новорожденных включают анемию, нейтропению, патологию костной ткани и могут быть обусловлены нарушением питания или хронической диареей. Диета с большим содержанием меди приводит к

развитию цирроза печени (индийский детский цирроз). В норме из ежедневно потребляемых с пищей 4 мг меди 2 мг всасывается в кишечнике и 2 мг выделяется с желчью, в результате чего обеспечивается ее баланс в организме [2, 15].

Невсосавшаяся медь (40–75%) находится в энтероцитах в связанном с металлотионеинами состоянии и удаляется через кишечник при десквамации реснитчатого эпителия (слизистый барьер абсорбции). Всосавшаяся медь (25–60%) связывается в крови с альбумином, гистицином и, возможно, с высокомолекулярным белком – транскупреином и поступает с портальным кровотоком в печень, где с помощью мембранного переносчика (hCTR1) проникает в гепатоцит (90%). Оставшаяся часть альбуминсвязанной меди, минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками. Внутри гепатоцита с помощью белка-переносчика (hAN1) медь доставляется к медьтранспортирующей АТФазе7В, обеспечивающей ее поступление в лизосомы с последующим выведением в желчь. Ионы меди в цитоплазме гепатоцита связаны с глутатионом или металлотионеинами, а во время транспортировки находятся в полимеризованном сульфидрильными связями состоянии, что предотвращает токсическое их действие [16, 17].

В патогенезе болезни Вильсона ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди, что связано с неспособностью гепатоцитов экскретировать медь с желчью, при не нарушенном всасывании ее в кишечнике. При этом заболевании экскреция меди с желчью составляет лишь 0,2–0,4 мг/сут, что приводит к избыточному ее накоплению в печени (несмотря на повышение выделения с мочой). При этом нарушается также перенос меди, необходимой для синтеза церулоплазмينا, в связи с чем уровень церулоплазмينا в крови снижается. Мутации гена болезни Вильсона могут в разной степени влиять на разные функции АТФазы7В, поэтому можно предположить, что у некоторых больных нарушается экскреция меди с желчью, но встраивание меди в церулоплазмин и, следовательно, его содержание в крови не изменяются [5, 18].

Установлено, что токсическое действие излишнего содержания меди приводит к генерации свободных радикалов и запуску процессов перекисного окисления липидов. В результате нарушаются функции плазматической и митохондриальной мембран, лизосомальные ферменты поступают в клетку, нарушается функционирование ДНК и белков, снижается содержание антиоксидантов – глутатиона и токоферола. Образующийся при перекисном окислении липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. На ранних стадиях заболевания структурные аномалии в эндоплазматической сети, митохондриях и ядре клеток печени в сочетании с уменьшением активности митохондриальных ферментов могут быть важным этапом патофизиологических изменений, ведущих к липидной перекисидации и накоплению триглицеридов в гепатоцитах [2, 19–21].

Клинические проявления

Начальные симптомы болезни Вильсона вариabельны и редко выявляются у больных до достижения ими 5-летнего возраста [5, 7]. Развернутая клиническая картина характе-

й цирроз).
г меди 2 мг
пчью, в ре-
зме [2, 15].
ероцитах в
ляется че-
гелия (сли-
-60%) свя-
зможно, с
поступает
дью мемб-
цит (90%).
уя печень,
1 почками.

ка (НАН1)
1ТФазе7В,
последую-
ие гепато-
ями, а во
ированном
твращает

играет на-
ией меди,
етировать
з в кишеч-
елчью со-
ыточному
э выделе-
меди, не-
чем уро-
гена бо-
а разные
, что у не-
эльчью, но
льно, его

го содер-
икалов и
липидов.
й и мито-
поступа-
1 белков,
а и токо-
липидов

ена, спо-
левания
и, мито-
ышением
ыть важ-
щих к ли-
з в гепа-

ельны и
-летнего
характе-

ризуется значительным разнообразием, обусловленным тем, что недостаточная экскреция меди приводит к ее накоплению в определенной последовательности в различных органах и системах. Первоначально медь накапливается в печени (бессимптомный период болезни), затем – в ЦНС, роговице глаза, почках, сердце, костях. В связи с этим преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста. Так, у детей до 10 лет, в основном, диагностируют нарушения функции печени (печеночная форма), на 2-м и 3-м десятилетиях жизни превалирует психоневрологическая симптоматика (нейропсихическая форма), но возможно и сочетание тех и других симптомов [2, 8, 22, 23]. Основные клинические проявления болезни Вильсона представлены в табл. 1.

Поражение печени

Проявления нарушения функций печени при болезни Вильсона у детей чрезвычайно вариабельны и имеют тенденцию к манифестации в более раннем возрасте (8-12 лет), чем неврологическая симптоматика. Обычно при обследовании выявляются симптомы хронического гепатита: умеренная желтуха, высокая активность трансаминаз, гипергаммаглобулинемия. Трудности диагностики болезни Вильсона в это время связаны с возможным отсутствием неврологических симптомов и кольца Кайзера–Флейшера и, нередко, с нормальной сывороточной концентрацией церулоплазмينا. Картина заболевания напоминает хронический гепатит любой иной этиологии, что обуславливает необходимость исключения болезни Вильсона у всех детей с подобными проявлениями, в том числе при подозрении на аутоиммунный гепатит [24, 25].

При болезни Вильсона у детей могут отмечаться повышенная утомляемость, недомогание, артропатии. Лабораторные данные включают умеренное повышение сывороточных аминотрансфераз и значительное – уровня сывороточного IgG. У части больных обнаруживаются неспецифические аутоантитела (антинуклеарные и к гладкой мускулатуре). Цирроз печени при болезни Вильсона протекает длительное время бессимптомно, а затем проявляется спленомегалией, асцитом, портальной гипертензией, что также не отличается от симптомов цирроза печени другой этиологии. При соответствующей лекарственной терапии долгосрочная перспектива у пациентов с болезнью Вильсона достаточно благоприятна даже при наличии цирроза печени [17, 26].

Однако при этом заболевании возможны симптомы, характерные не только для хронического гепатита и цирроза печени, но и для фульминантного гепатита. Первыми его проявлениями, особенно у подростков и молодых людей обычно на фоне ранее недиагностированного цирроза печени, могут быть: прогрессирующая желтуха, асцит, печеночная и почечная недостаточность. Массивный выброс меди из разрушающихся клеток печени приводит к резкому повышению ее концентрации в крови и развитию гемолитической анемии [2, 27]. При отсутствии в семейном анамнезе указаний на поражение печени или ЦНС фульминантную печеночную недостаточность на фоне болезни Вильсона трудно дифференцировать от фульминантного гепатита иной этиологии.

Таблица 1. Клинические проявления болезни Вильсона

Вовлеченные в процесс органы и системы	Клинические симптомы
Печень	Проявления хронического гепатита, цирроза печени, фульминантного гепатита
ЦНС неврологические расстройства	Тремор кистей, снижение координации, спазмы лицевой мускулатуры, затруднение письма, дизартрия, непостоянная ригидность конечностей, нарушение глотания, амимичность лица
психические нарушения	Депрессии, фобии, антисоциальные поступки
Глаза	Кольцо Кайзера–Флейшера
Почки	Тубулярные нарушения, снижение гломерулярной фильтрации, нефролитиаз
Костно-мышечная система	Остеомалация, остеопороз, дегенеративные заболевания суставов
Кровь	Гемолиз, коагулопатии, тромбопения, лейкопения
Желудочно-кишечный тракт	Холелитиаз, панкреатит
Сердце	Кардиомиопатия, аритмия, нарушения проводимости
Эндокринная система	Задержка пубертатного развития, гинекомастия, аменорея

Клиническими признаками, указывающими на ассоциацию фульминантного гепатита с болезнью Вильсона, являются внутрисосудистый гемолиз, связанный с внезапным попаданием в кровь меди из некротизированных гепатоцитов, увеличение селезенки и кольцо Кайзера–Флейшера. При биохимическом исследовании крови выявляют относительно низкую активность трансаминаз, щелочной фосфатазы; уровень церулоплазмينا также обычно снижен, но может быть нормальным или даже повышенным. Для диагностики важна пункционная биопсия печени: при обнаружении у подростков или молодых пациентов с острым гепатитом гистологической картины цирроза и повышенного уровня меди в клетках печени следует думать о болезни Вильсона [7, 28].

Даже при своевременно установленном диагнозе прогноз при фульминантной печеночной недостаточности у пациентов с болезнью Вильсона крайне неблагоприятный: процесс протекает стремительно, часто заканчиваясь летальным исходом. Единственным эффективным способом лечения таких больных является трансплантация печени [2, 28].

Морфологические изменения в печени

Печень – основной орган, где откладывается медь при болезни Вильсона, что позволяет выявить характерные, но не патогномоничные, морфологические изменения: жировую инфильтрацию и многоядерность клеток печени, гликогеновую вакуолизацию их ядер, баллонную дистрофию, некроз гепатоцитов. При прогрессировании поражения печени происходит отложение коллагена и развитие фиброза. Характер морфологических изменений в печени при болезни Вильсона принципиально не отличается от таковых при аутоиммунном гепатите и хроническом гепатите иной этиологии [5, 29–31].

При отсутствии лечения у пациентов с болезнью Вильсона развивается цирроз печени, после формирования которого жировая дистрофия исчезает. Выявление меди в ткани печени основано на окрашивании полимеризованного металлотинина, накопленного в лизосомах в виде гранул. На ранних стадиях болезни, хотя в это время концентрация меди в печени максимальная, она расположена диффузно в

цитоплазме и часто не обнаруживается при окрашивании. На поздних стадиях, когда происходит перераспределение меди из цитоплазмы в лизосомы, где она связывается с белком-металлотионином и обнаруживается стандартными гистохимическими методами (окраска рубеоановой кислотой, орсеином) [2, 29].

В целом, для подтверждения или исключения болезни Вильсона гистохимические методы малоинформативны, необходимо количественное определение меди в ткани печени. Нормальное содержание меди в последней составляет до 50 мкг в одном грамме сухого вещества. У пациентов с болезнью Вильсона количество меди увеличивается до 250 мкг и более на грамм сухого вещества ткани печени [1, 7].

Поражение центральной нервной системы

Неврологические симптомы болезни Вильсона у детей наблюдались и в возрасте 6 лет, но, как правило, они появляются на втором-третьем десятилетии жизни и часто сочетаются с обнаружением кольца Кайзера–Флейшера. Иногда поражение ЦНС может быть основным клиническим проявлением заболевания [2, 8].

Неврологические изменения развиваются постепенно и без лечения неуклонно прогрессируют. Обычно наблюдаются тремор, дистония, нарушение координации и выполнения таких тонких и сложных манипуляций, как одевание и письмо. Лицо становится маскообразным, появляются слюнотечение, дизартрия, ригидность, нарушения походки. Так как интеллектуальная сфера обычно не страдает, у больного может развиться глубокая депрессия и моральная опустошенность. У более взрослых пациентов указанная выше симптоматика ошибочно трактуется как чисто психическое или неврологическое заболевание, например, рассеянный склероз или патология базальных ганглиев. У детей первым неврологическим проявлением болезни Вильсона может быть нарушение поведения в школе [32, 33].

При компьютерной томографии (КТ) головы у больных обнаруживают важные признаки болезни Вильсона: очаги пониженной плотности в сочетании с областями диффузной атрофии, которые могут выявляться как на фоне неврологических симптомов, так и в их отсутствие, а также при печеночных проявлениях. Изменения на КТ не коррелируют с тяжестью клинической картины [2, 17, 34].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) оказалась более чувствительным методом, чем КТ для выявления изменений в головном мозге при болезни Вильсона. При этом исследовании обнаруживают повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев, сочетающиеся с диффузной атрофией серого и белого вещества головного мозга, а также изменения мозжечка, чечевичных и зубчатых ядер. Эти изменения коррелируют с выраженностью клинических симптомов [1, 33].

Психические нарушения при болезни Вильсона у детей включают плохое поведение в школе, возбуждение, депрессию, навязчивые состояния, фобии, приступы агрессии, неврозы и даже психозы. Такие больные часто наблюдаются длительное время психиатрами с самыми различными диагнозами. Иногда трудно отличить симптомы, обусловленные избыточным отложением меди, от вторичной индивидуальной ре-

акции на длительное хроническое заболевание иной этиологии, что имеет значение при наблюдении за больными юношеского возраста. В таком случае необходима консультация психиатра [35].

Поражение глаз

Изменения глаз при болезни Вильсона заслуживают особого внимания, поскольку во многих случаях помогают установить диагноз до проведения лабораторных исследований. Цвет выявляемого при этом заболевании кольца Кайзера–Флейшера зависит от окраски радужной оболочки. Возможны золотисто-коричневая, зеленовато-желтая, бронзовая или серовато-желтая пигментация десцеметовой мембраны лимба роговицы. Кольцо образовано гранулами меди, однако, лишь ее незначительной частью, содержащейся в роговице. Основная часть меди откладывается в строме роговицы, но визуализируется только содержащаяся в десцеметовой мембране. Медь вначале выделяется в слезную жидкость и затем диффундирует в роговицу. Степень ее отложения определяется скоростью испарения слезной жидкости с поверхности роговицы: чем медленнее она испаряется, тем быстрее откладывается медь. Кольцо формируется вначале на верхнем, затем на нижнем полюсе роговицы. Во время лечения кольцо исчезает в обратном порядке [2, 5].

Как правило, кольцо Кайзера–Флейшера выявляют одновременно с неврологическими симптомами, но оно бывает и на фоне изолированных печеночных проявлений или даже в отсутствие всех клинических проявлений заболевания. Кольцо Кайзера–Флейшера не является патогномичным для болезни Вильсона и может встречаться также при первичном билиарном циррозе, внутрипеченочном холестазах, криптогенном хроническом гепатите и циррозе печени. Гораздо реже при болезни Вильсона встречается катаракта в виде «подсолнуха», практически всегда одновременно с кольцом Кайзера–Флейшера. В большинстве случаев катаракта не нарушает зрения и исчезает на фоне лечения [1, 24].

Поражение почек

В результате отложения меди в проксимальных отделах почечных канальцев появляются аминокацидурия, глюкозурия, повышенная экскреция мочевой кислоты и кальция, и снижается скорость фильтрации и почечного кровотока. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз предрасполагает к образованию камней, вызывающих, в свою очередь, у части пациентов микрогематурию [17].

Поражение костей

При болезни Вильсона наблюдается широкий спектр изменений опорно-двигательного аппарата: остеопороз, остеомаляция, спонтанные переломы, остеохондроз, остеоартрит, чаще всего развивается деминерализация костей, обусловленная гипокальциемией и гипофосфатемией, возникающими вследствие потерь кальция и фосфора через почки, а также дистонических контрактур и иммобилизации. Поражение костей может быть также результатом нарушения функции печени. В ряде случаев при биопсии отмечают повышенное содержание меди в хрящевой ткани [15].

Другие проявления заболевания

Гемолиз — хорошо известное осложнение болезни Вильсона. Он может предшествовать другим ее клиническим проявлениям (в 15% случаев), протекать остро или перманентно с развитием анемии. Считается, что гемолиз может быть обусловлен окислительным повреждением мембран эритроцитов вследствие токсического действия меди.

Хронический гемолиз и нарушения функции печени при болезни Вильсона способствуют развитию желчнокаменной болезни. При этом образуются камни смешанного типа, включающие холестерин и соли билирубина. Поэтому при этом заболевании необходимо исключить у пациентов камни в желчном пузыре. Напротив, выявление желчнокаменной болезни у детей служит основанием для проведения тестов, позволяющих диагностировать болезнь Вильсона [2, 35].

Поражение сердца

Несмотря на то, что болезнь Вильсона является системным заболеванием, изменениям сердца при ней посвящено относительно мало работ. У части больных выявляют изменения на ЭКГ, включающие гипертрофию левого желудочка, снижение сегмента ST, инверсию зубца T, синдром преждевременного возбуждения желудочков, синоаурикулярную блокаду и мерцательную аритмию [2].

Эндокринологические симптомы. У некоторых пациентов с болезнью Вильсона выявляют отставание в половом развитии, гинекомастию, аменорею [1, 5].

Естественное течение заболевания

В течении болезни Вильсона выделяют пять стадий:

- 1-я стадия характеризуется прогрессирующим накоплением меди в цитоплазме гепатоцитов, вплоть до полного насыщения всех участков связывания меди в печеночных клетках. Эта стадия клинически бессимптомна и обычно продолжается до 5-летнего возраста;

- на 2-й стадии медь в гепатоцитах перераспределяется из цитоплазмы в лизосомы и выделяется в желчные канальцы. Если это высвобождение происходит постепенно, больной не имеет явных признаков болезни. При быстром перераспределении возможен некроз гепатоцитов и появление печеночной симптоматики. Быстрый выход меди в кровь может привести также к развитию гемолитической анемии и фульминантной печеночной недостаточности, обуславливающей необходимость трансплантации печени. Однако, если эти осложнения разрешаются, выраженность симптомов заболевания может вновь уменьшиться;

- на 3-й стадии происходит дальнейшее накопление меди в лизосомах и развиваются фиброз и цирроз печени. В это время продолжается накопление меди в других органах: головном мозге, роговице, почках, костях. Больные могут годами не иметь выраженных симптомов, если накопление меди в печени и мозге происходит медленно;

- 4-я стадия сопровождается быстрым накоплением меди и прогрессированием симптоматики поражения печени и/или ЦНС в течение короткого периода времени;

- 5-я стадия отмечается у больных, получающих адекватную терапию: повышенная экскреция меди с мочой приво-

дит к уменьшению ее содержания в организме, восстановлению функций поврежденных органов и тканей, улучшению состояния больных [2, 17].

Диагностика

Диагноз болезни Вильсона основывается на тщательном анализе всего комплекса данных, включающих семейный анамнез, клинические проявления и специальные лабораторные исследования (табл. 2). При наличии классической триады клинических признаков — поражения печени, неврологических нарушений и кольца Кайзера-Флейшера диагноз не вызывает сомнений [7, 15].

Необходимым диагностическим исследованием при подозрении на болезнь Вильсона является определение сывороточного церулоплазмينا. Большинство детей и подростков с этим заболеванием имеют сниженный его уровень, однако, аналогичные изменения могут наблюдаться при нарушении синтетической функции печени, связанном с погрешностями в питании, экссудативной энтеропатией, нефротическим синдромом и врожденной гипоцерулоплазминемией, а также у детей первых 6 мес жизни. Так как церулоплазмин является белком острой фазы, у пациентов с болезнью Вильсона его уровень может быть в пределах нормальных показателей в периоде активного воспаления в ткани печени. Синтез церулоплазмينا стимулируется эстрогенами, поэтому во время беременности или лечения эстрогенами у больных может отмечаться нормальный его уровень. У 10% гетерозиготных носителей дефектного гена болезни Вильсона, при отсутствии ее клинических симптомов, выявляют сниженный уровень церулоплазмينا в сыворотке крови. В связи с этим, сывороточный церулоплазмин является важным, но не единственным критерием диагноза болезни Вильсона; необходимо проведение целого ряда дополнительных исследований [1, 5, 15, 36].

Так, при подозрении на болезнь Вильсона обычно проводят определение концентрации меди в крови, хотя это не имеет большого диагностического значения. При классическом течении заболевания уровень меди в сыворотке крови снижен, так же, как и уровень церулоплазмينا. Однако на некоторых стадиях болезни уровень меди может повышаться вследствие ее выброса из печени в свободной форме, то есть не связанной с церулоплазмином. Свободная медь, связанная с альбумином, аминокислотами или транскупреином, оказывает токсическое действие на мембрану эритроцитов и вызывает развитие гемолитической анемии. Уровень свободной меди в сыворотке крови вычисляется как разность между общим уровнем меди и меди, связанной с церулоплазмином (в 1 мг церулоплазмينا содержит-

Таблица 2. Лабораторные показатели при болезни Вильсона

Показатели	Норма	Болезнь Вильсона
Церулоплазмин (мг/дл)	17–40	< 17
Свободная медь в сыворотке крови (мкг/дл)	5–12	> 50
Суточная экскреция меди с мочой (мкг/сут)	< 40–50	100–1000
Суточная экскреция меди с мочой в пробе с Д-пеницилламином (мкг/сут)	600–800	1000–3000
Количественное содержание меди в ткани печени (мкг/г сухого веса)	15–55	> 250

ся 0,047 мкг меди). У пациентов с болезнью Вильсона уровень свободной меди до начала терапии составляет обычно более 50 мкг/дл [7, 37].

В отличие от содержания сывороточной меди уровень ее экскреции с мочой служит важным диагностическим критерием. В норме суточная экскреция меди с мочой составляет менее 50 мкг. При болезни Вильсона она превышает 100 мкг, хотя на доклинической стадии обычно не выше 70 мкг. У гетерозиготных носителей патологического гена она может достигать 65 мкг, а при фульминантном течении – быть выше 5000 мкг. Определение экскреции меди с мочой после приема Д-пенициллина служит хорошим показателем контроля эффективности проводимой терапии. При болезни Вильсона на фоне этой пробы экскреция меди по отношению к базальному уровню увеличивается в 10 и более раз. Однако, надо иметь в виду, что повышение суточной экскреции меди может наблюдаться также при первичном билиарном циррозе, фульминантном гепатите и холестазах [3, 29].

Большое диагностическое значение имеет кольцо Кайзера–Флейшера, выявляемое с помощью щелевой лампы. Оно встречается у 50% пациентов с симптомами поражения печени и у 95% – с неврологическими или психическими нарушениями. Состояние кольца Кайзера–Флейшера в динамике лечения может также служить показателем соблюдения больным схемы рекомендованной терапии, так как при адекватности лечения интенсивность окраски может уменьшаться, а при нарушении режима терапии – вновь усиливаться [1, 38].

Количественное определение концентрации меди в биоптате печеночной ткани остается «золотым стандартом» диагностики болезни Вильсона. В норме концентрация меди в ткани печени не превышает 50 мкг, при болезни Вильсона – находится на уровне 1000 мкг на грамм сухого вещества этого органа. На доклинической стадии заболевания, особенно у детей, количество печеночной меди не всегда превышает 250 мкг/г, у гетерозигот может быть в пределах 150–200 мкг/г. Нормальный уровень содержания меди в печени исключает болезнь Вильсона, тогда как повышенный – подтверждает диагноз при соответствующих клинических данных [9].

У больных с неврологической или психиатрической симптоматикой для установления диагноза болезни Вильсона достаточно обнаружения кольца Кайзера–Флейшера, снижения уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, повышения суточной экскреции меди с мочой. Если же кольцо Кайзера–Флейшера отсутствует, уровень церулоплазмينا нормальный, а суточная экскреция меди с мочой повышена, то проводится пункционная биопсия печени с количественным определением меди в биоптате [5, 7].

При хроническом заболевании печени, особенно при отсутствии маркеров вирусных гепатитов и признаков аутоиммунного гепатита, рекомендуется провести исследование роговицы со щелевой лампой с целью обнаружения кольца Кайзера–Флейшера, определение уровня церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, в том числе – в пробе с Д-пенициллинами, количественное определение меди в ткани печени. В сомнительных случаях проводится генетическое исследование.

Важно подчеркнуть, что любое хроническое заболевание печени в детском возрасте может трактоваться как болезнь Вильсона, пока не доказано обратное.

Родственники пациентов с болезнью Вильсона должны быть обследованы несмотря на отсутствие у них выраженных клинических симптомов заболевания. Обследование включает осмотр окулиста с помощью щелевой лампы, определение сывороточной концентрации церулоплазмينا и меди, активности аминотрансфераз и суточной экскреции меди с мочой. Если отклонений этих параметров от нормы нет, то болезнь Вильсона можно исключить. Однако, если хотя бы в одном из названных выше тестов обнаружены изменения, то желательно проведение биопсии печени и определение содержания меди в печеночной ткани. У siblings больного ребенка, имеющих нормальный уровень суточной экскреции меди с мочой, анализ повторяют через несколько лет, так как при болезни Вильсона с возрастом содержание меди в организме увеличивается, что повышает ее экскрецию с мочой. Проявлением болезни Вильсона может быть гемолиз. В сомнительных случаях может быть применен генетический анализ для выявления мутаций гена ATP7B, ассоциированного с развитием болезни Вильсона. Учитывая высокую стоимость генетического анализа и разнообразие мутаций, в настоящее время это исследование производится лишь в тех случаях, когда (при подозрении на болезнь Вильсона) клинико-биохимические методы не дают определенного ответа. Ранняя диагностика этого заболевания имеет принципиальное значение для своевременного начала патогенетической терапии [2, 24, 39, 40].

Лечение

Терапию при болезни Вильсона следует начинать с диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм, для чего исключаются продукты с высоким ее содержанием. Если питьевая вода по месту жительства больного содержит значительное количество меди, то используется деионизированная или дистиллированная вода [15].

Препаратом выбора при болезни Вильсона является **Д-пеницилламин**. Этот препарат представляет собой аминокислоту (производное пенициллина), содержащую молекулы серы. Препарат переводит внутриклеточную медь в неактивное состояние путем образования с нею хелатных комплексов, которые выделяются из организма с мочой. Прием Д-пенициллина приводит к исчезновению или снижению выраженности печеночных, неврологических и психических расстройств у пациентов с болезнью Вильсона. Препарат принимают *per os* за 30–45 мин до еды или через 2 ч и более после приема пищи перед сном 4 раза в день. Для детей и подростков суточная доза составляет 20 мг/кг, для взрослых – 1–2 г/сут. Лечение начинают с небольших доз. Начальная доза препарата составляет 250–500 мг/сут (в 4 приема), затем количество его постепенно увеличивают до 1–2 г/сут (каждые 7 дней на 250 мг до достижения суточной дозы). Учитывая то, что Д-пеницилламин является антагонистом пиридоксина, для предотвращения недостаточности последнего, его рекомендуют добавлять к терапии в дозе 25 мг 3 раза в нед [1, 41, 42].

На фоне непрерывного приема Д-пенициллина выделение меди с мочой достигает 1000–3000 и до 5000 мкг/сут.

затем
сколько
баться
терапии
четкой
психиче
прогно
шера и
жаются
концен
стояни
заболе
до 600
450–60
На с
печен
портал
общае
ком с
Вильсо
Д-пени
практи
биопси
избеж
ствует
ния пе
Син
ниции
кими
чения
чество
ловно
симпт
шить
чивати
терап
Пос
даютс
Возм
копен
нежел
астен
тии т
време
ляют
на (2
препа
20–30
зу Д-
предн
выра
препа
Ес
лечен
лечен
состс
летал
ками
ние а

затем экскреция меди постепенно уменьшается и через несколько месяцев или лет после начала лечения может колебаться в пределах 600 мкг/сут. Через несколько лет на фоне терапии улучшается состояние больных: речь становится четкой, тремор и ригидность уменьшаются, нормализуется психический статус, восстанавливается почерк (хороший прогностический признак) исчезает кольцо Кайзера-Флейшера или уменьшается интенсивность его окраски, приближаются к норме показатели печеночных тестов, снижается концентрация меди в ткани печени. Когда клиническое состояние пациента стабилизируется и выраженные симптомы заболевания исчезают, а экскреция меди с мочой снижается до 600 мкг/сут и ниже, дозу Д-пенициллина уменьшают до 450–600 мг/сут.

На фоне лечения улучшается гистологическая картина в печеночной ткани: уменьшается выраженность фиброза портальных трактов, воспаления и некроза. В литературе сообщается о клиническом наблюдении за 10-летним ребенком с циррозом печени, развившимся в исходе болезни Вильсона, у которого через 27 мес после начала лечения Д-пеницилламином при повторной биопсии обнаружена практически нормальная гистологическая картина, причем биопсию брали при лапаротомии из нескольких участков, во избежание ошибки. Это необычное наблюдение свидетельствует о возможности полного обратного развития поражения печени при болезни Вильсона [2].

Синдром ухудшения состояния после начала приема Д-пенициллина наблюдается у 20% пациентов с неврологическими симптомами заболевания. Полагают, что на фоне лечения Д-пеницилламином высвобождается большое количество печеночной меди, которая может откладываться в головном мозге, провоцируя или усиливая неврологическую симптоматику. В этих случаях необходимо вначале уменьшить прием Д-пенициллина до 250 мг/сут, а затем увеличивать дозу на 250 мг/сут каждые 4–7 дней до достижения терапевтической [5, 7].

Побочные реакции при приеме Д-пенициллина наблюдаются у 20% пациентов в течение первых 3 нед лечения. Возможны лихорадка, кожная сыпь, лимфоаденопатия, лейкопения и тромбоцитопения. Реже возникают более поздние нежелательные реакции – протеинурия, нефротический, миастенический, волчаночноподобный синдромы. При развитии тяжелых побочных эффектов прием Д-пенициллина временно прекращают, и, после их исчезновения, возобновляют лечение, начиная с минимальной дозы Д-пенициллина (250 мг/сут). За 2–3 дня перед повторным применением препарата рекомендуется назначение преднизолона в дозе 20–30 мг/сут (0,5 мг/кг). В течение последующего месяца дозу Д-пенициллина повышают, постепенно снижая дозу преднизолона до полной его отмены. При сохраняющейся выраженной непереносимости Д-пенициллина назначают препараты цинка [5, 10, 29].

Если больной, состояние которого улучшилось на фоне лечения Д-пеницилламином, самостоятельно прекращает лечение, это может сопровождаться резким ухудшением его состояния вплоть до развития фульминантного гепатита с летальным исходом в течение 6–8 мес. Начальными признаками рецидива заболевания служат постепенное повышение активности сывороточных трансаминаз, нарастание би-

лирубинемии, гипоальбуминемии, повышение уровня свободной меди в сыворотке крови и суточной экскреции ее с мочой. Д-пеницилламин образует с медью нетоксичный комплекс, но при прекращении лечения происходит быстрая диссоциация этого комплекса и высвобождение меди в больших количествах, что приводит к поражению клеток печени и печеночной декомпенсации [2, 8]. При постоянном приеме Д-пенициллина суточная экскреция меди с мочой редко превышает 1000 мкг, но при самовольной его отмене, а затем при повторном назначении препарата она может достигать 2000 мкг [2, 5, 20].

Цинк (оксид, сульфат, ацетат) подавляет всасывание меди в кишечнике и применяется как альтернативное средство при болезни Вильсона. В 1946 г. было обнаружено отрицательное влияние цинка на баланс меди у крыс, в 1954 г. – снижение концентрации меди в печени у овец на фоне диеты, богатой цинком. Основой действия цинка считается индукция синтеза металлотионинов (медьсвязывающих белков) в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах, что препятствует абсорбции меди в портальную циркуляцию, улучшая ее выведение с калом и обеспечивая ее переход в нетоксичное состояние [15, 43, 44].

Препарат принимают внутрь в перерывах между приемами пищи. Рекомендуемая доза цинка у взрослых составляет 50 мг 3 раза в день, у детей и беременных – вдвое меньшая (25 мг 3 раза в день). Эффективность лечения оценивают по суточной экскреции меди с мочой. Так как при лечении цинком медь выводится через кишечник, то экскреция ее с мочой отражает содержание в организме: при недостаточном ответе экскреция остается повышенной (более 125 мкг в сут). Клинический эффект от применения препаратов цинка развивается достаточно медленно (для стимуляции синтеза металлотионинов в кишечнике необходимо 1–2 нед), поэтому в начале лечения у больных с выраженными клиническими проявлениями болезни Вильсона обычно применяют Д-пеницилламин, затем переходят на цинк, так как в качестве поддерживающей терапии он менее токсичен. Использование цинка рекомендуется у пациентов, не имеющих выраженных клинических симптомов, при непереносимости Д-пенициллина, у беременных женщин с болезнью Вильсона [45, 46].

Вероятность побочных реакций (головные боли, желудочно-кишечные расстройства) можно уменьшить использованием оксида, а не сульфата цинка. Отмечающееся иногда при лечении цинком повышение уровня сывороточной амилазы и липазы может быть обусловлено его влиянием на синтез этих ферментов, но не повреждением поджелудочной железы. Не выявлено синергетического эффекта цинка в комбинации с хелатирующими препаратами, и, следовательно, отсутствует основа для их совместного применения [47].

В 1969 г. J. Walshe в качестве альтернативы Д-пеницилламину впервые применил **триентин** (триэтилен тетрамин дигидрохлорид) у больного с иммунокомплексным нефритом, развившимся на фоне лечения Д-пеницилламином. Это препарат не менее эффективно, чем Д-пеницилламин, связывает и выводит медь с мочой при болезни Вильсона. В большинстве случаев все побочные эффекты Д-пенициллина после его отмены проходят и не возобновляются при приеме

триентина. Суточная доза препарата составляет 1–2 г в три приема. На фоне лечения триентином, особенно у женщин, может развиваться железодефицитная анемия, которая корригируется препаратами железа [9, 47].

Кроме того, при болезни Вильсона применяют **тетратио-молибдат аммония**, который связывает медь в кишечнике, подавляет ее всасывание, образует комплекс с медью и альбумином в сыворотке крови и препятствует поступлению меди в гепатоциты. Препарат назначается из расчета 600–1000 мг в сут в два приема [45, 46]. Однако тиомолибдаты подавляют функции костного мозга, в связи с чем они пока не рекомендованы для применения у детей. До настоящего времени триентин и тетратиомолибдат аммония в Российской Федерации не зарегистрированы [48, 49].

Трансплантацию печени при болезни Вильсона выполняют при следующих показаниях:

- развитию фульминантной печеночной недостаточности;
- неэффективности терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;
- возникновении тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения;
- прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях [20, 50–52].

Прогноз у больных после трансплантации печени благоприятный. В течение 1–2 мес после операции улучшается состояние пациентов, регрессируют клинические симптомы, нормализуются лабораторные показатели (уровень церулоплазмина и меди в сыворотке крови, суточная экскреция меди с мочой). В ряде случаев отмечено уменьшение выраженности неврологических проявлений и даже полное восстановление неврологических функций. Все это подтверждает, что нарушение метаболизма меди ассоциировано с процессами, происходящими в печени [5, 53, 54].

Таким образом, болезнь Вильсона представляет собой наследственное заболевание, длительное время протекающее латентно. Первые клинические симптомы появляются обычно после 5 года жизни ребенка. Начальный период заболевания у детей характеризуется симптомами поражения печени, отсутствием неврологических проявлений и кольца Кайзера–Флейшера, что затрудняет диагностику. Выполнение комплекса лабораторных и морфологических исследований позволяет своевременно установить диагноз болезни Вильсона. Раннее назначение патогенетической терапии, как правило, сопровождается регрессом клинических проявлений и предотвращает формирование цирроза печени. У ряда больных консервативное лечение неэффективно, что обуславливает необходимость проведения операции трансплантации печени.

Литература

1. Gollan J.L., Gollan T.J. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998; 28(1): 28–36.
2. Chitkara D.K., Pleskow R.G., Grand R.J. Wilson disease. Clinical manifestations and management of the liver. 2000; 1171–84.
3. Надирова К.Г., Аринова А.А. Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта. 2001; 128.
4. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медицина. 1960.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина, 1999.
6. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Медицина, 1998.
7. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: ООО «М-Вести», 2002: 416.
8. Багаева М.Э., Каранов Б.С., Готье С.В. и др. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2004; 3(5): 13–8.
9. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine* 1999; 71(3): 139–64.
10. Brewer G.J. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223(1): 39–46.
11. Loudianos G., Dessi V., Angius A., et al. Wilson disease mutations associated with uncommon haplotypes in Mediterranean patients. *Human Genetics* 1996; (6): 640–2.
12. Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I., et al. Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; (5): 344–50.
13. Schilsky M.L. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin. Liver Dis* 1996; 16: 83–95.
14. Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M., et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327–37.
15. Надинская М.Ю. Болезнь Вильсона. *Болезни органов пищеварения* 2001; 3(2).
16. Shah A.B., Chernov I., Zhang H.T., et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61(2): 317–28.
17. Tanner M.S. Wilson' disease. Specific diseases of the liver. *Comprehensive Clinical Hepatology* 2000; 21.1–21.12.
18. Palsson R., Jonasson J.G., Kristjansson M., et al. Genotype-phenotype interactions in Wilson's disease: insight from an Icelandic mutation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 433–6.
19. Scheinberg I.H., Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 842–5.
20. Gollan J.L., Zucker S.D. Wilson' disease: diagnosis, clinical, course and therapy. *Acute and chronic liver diseases: molecular biology and clinics, Falk Symposium* 87. 1995: 178–91.
21. Ferenci P. Wilson disease. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20(suppl 1): 71–8.
22. Sternlieb I. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4(1): 229–39.
23. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23(3): 139–42.
24. Pandit A., Bavdekar A., Bhawe S. Wilson's disease. *Indian J Pediatr* 2002; 69(9): 785–91.
25. Schilsky M.L., Shneider B. Population screening for Wilson's disease. *J Pediatr* 2002; 140(5): 499–501.
26. Richard V.S., Harris V.K., Shankar V., et al. Clinical manifestations and survival pattern of Wilson's disease. *Natl Med J Ind* 2000; 13(6): 301–3.
27. Walshe J.M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(8): 692–6.
28. Zoubek A., Tritwein G., Kager L., et al. Akute intravaskuläre Hämolyse und fulminantes Leberversagen als erstmanifestation eines morbus Wilson. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 1996; 144: 409–12.
29. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М.: Гэотар Медицина. 1999; 252–61.
30. Stromeyer W.F., Ishak K.G. Histology of liver in Wilson's disease. *Am J Clin Pathol* 1980; 73(1): 12–22.

31. Knodell R.G., Ishak K.Q., Black W.L., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
32. Вельтищев Ю.Е., Темина П.А. Наследственные болезни нервной системы: Руководство для врачей. М., 1998; 486.
33. Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В., Овчинников И.В. и др. Современные подходы к ранней диагностике гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона-Коновалова). Проблемы нейрогенетики, ангионеврологии, нейротравматологии: сб. научных работ. 1999; 43-8.
34. Paul A.C., Varkki S., Yohannan N.B., et al. Neurologic deterioration in a child with Wilson's disease on penicillamine therapy. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22(3): 104-5.
35. Stremmel W., Meyerrose K.W., Niderau C. Wilson's disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115: 720-6.
36. Wilson D.C., Phillips M.J., Cox D.W., et al. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000; 137(5): 719-22.
37. Sternlieb I. Diagnosis of treatment of Wilson's disease. *Gastroenterol* 1978; 74: 787-9.
38. Walshe J.M. Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease. *Lancet* 1988; 2; 2 (8608): 435-7.
39. Schilsky M.L., Shneider B. Population screening for Wilson's disease. *J Pediatr* 2002; 140(5): 499-501.
40. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-9.
41. Walshe J.M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med* 1956; 21: 487-95.
42. Brewer G.L. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. *Mov Dis* 1999; 14: 551-4.
43. Brewer G.J., Dick R.D., Johnson V.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001; 137(3): 191-8.
44. Brewer G.J. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2(9): 1473-7.
45. G.J., Jonson V.D., Dick R.D., et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31(2): 364-70.
46. Sternlieb I. The outlook for Wilson's disease. *J Hepatology* 1993; 17: 263-4.
47. Schilsky M.L. Treatment of Wilson's disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3(1): 54-9.
48. Brewer G.J., Merajver S.D. Cancer therapy with tetrathiomolybdate: antiangiogenesis by lowering body copper - a review. *Integr Cancer Ther* 2002; 1(4): 327-37.
49. Brewer G.J., Hedera P., Kluin K.J., et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 379-85.
50. Schilsky M.L., Scheinberg I.H., Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994; 19: 583-7.
51. Mehrotra P., Yachha S.K. Need for liver transplantation in Indian children. *Indian Pediatr* 1999; 36(4): 356-61.
52. Готье С.В., Ерамишанцев А.К., Цирульников О.М. и др. Ортопедическая трансплантация печени при болезни Вильсона-Коновалова. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии* 1995; 2(прил. 5): 89-92.
53. Sokal E.M. Quality of life after orthotopic liver transplantation in children. An overview of physical, psychological and social outcome. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 171-5.
54. Sutcliffe R.P., Maguire D.D., Muesan P., et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment. *Transplantation* 2003; 75(7): 1003-6.

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ
УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И
БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ,
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И
ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ

СУППОЗИТОРИИ И МАЗЬ

ВИФЕРОН®

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2

Препарат официально разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей

Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний
и хорошо совместим с другими лекарствами

Эффективность подтверждена ведущими клиницистами

Производитель ООО «ФЕРОН»

Лицензия № 24/062/2001
Регистрационный номер Р 000017/01-2000

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, корп. А
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи РАМН
Тел./факс: (095) 193-3060, 193-5558, 190-7656
E-mail: viferon@rol.ru www.viferon.com

Официальный дистрибьютор

Тел./факс: (095) 193-4332, (812) 327-5213
E-mail: biointer@mtu-net.ru

