

*Н. П. Волошина, І. К. Волошин-Гапонов, Е. А. Важова*

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА**

*Н. П. Волошина, І. К. Волошин-Гапонов, О. А. Важова*

**Алгоритми діагностики і ведення пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова**

*N. P. Voloshyna, I. K. Voloshyn-Gaponov, O. A. Vazhova*

**Algorithms of diagnostics and conducting of patients with Wilson's disease**

В работе на основании данных литературы и анализа собственных результатов обследования и лечения 100 больных болезнью Вильсона — Коновалова (БВК) предложен алгоритм диагностики и ведения пациентов с БВК. Показано, что в настоящее время нет ни одного метода, на основании лишь которого было бы возможно поставить диагноз БВК, поэтому диагностика БВК основывается только на результатах нескольких клинических и биохимических исследований.

На протяжении всей жизни, кроме приема хелаторов и солей цинка, в зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований, необходимо 1—2 раза в год проводить курсовую терапию с применением нейропротекторов, гепатопротекторов, вазоактивных и антиоксидантных препаратов.

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

У роботі на підставі даних літератури та аналізу власних результатів обстеження та лікування 100 хворих на хворобу Вільсона — Коновалова (ХВК) запропонований алгоритм діагностики та ведення пацієнтів з ХВК. Показано, що в даний час немає жодного методу, на підставі лише якого було б можливо поставити діагноз ХВК, тому, діагностика ХВК ґрунтується тільки на результатах декількох клінічних та біохімічних досліджень.

Протягом усього життя, крім прийому хелатора і солей цинку, залежно від клінічної картини і даних лабораторних досліджень, необхідно 1—2 рази на рік проводити курсову терапію із застосуванням нейропротекторів, гепатопротекторів, вазоактивних і антиоксидантних препаратів.

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

The algorithm of diagnostics and conducting of persons with Wilson's disease (WD), based on data of literature and analysis of own results of examination and treatment of 100 patients, is offered in this work. The absence of single method for reliable diagnostics of WD this time is shown. That is why diagnostics of WD should be based on results of several clinical and biochemical researches only.

It was made conclusion about necessity of lifetime repeated courses of therapy (once or twice per year depending on clinical picture and results of laboratory tests) with application of neuroprotectors, hepatoprotectors, antioxidants and vasoactive drugs (besides helators and zinc salts).

**Key words:** Wilson's disease, diagnostics, treatment

В последние годы внимание многих авторов вновь привлекают различные аспекты болезни Вильсона — Коновалова (БВК). Это обусловлено прежде всего затрудненной, а следовательно, поздней диагностикой заболевания, что обуславливает несвоевременную и недостаточно патогенетически обоснованную терапию. Все это приводит к ранней инвалидизации и гибели больных в молодом возрасте.

Болезнь Вильсона — Коновалова — относительно редкое хроническое заболевание, распространенное по всему миру. В среднем, частота гомозиготного носительства гена АТР7В составляет 1:200 тыс. населения [2, 31]. Однако, по данным других авторов, частота гомозиготного носительства значительно выше и достигает до 1:30 тыс. населения. Распространенность гетерозиготного носительства при этом на несколько порядков выше и составляет 1:200. В настоящее время общепризнано, что это заболевание встречается значительно чаще, чем оно диагностируется [9, 24].

Согласно последним данным, развитие болезни Вильсона — Коновалова определяет ген АТР7В, расположенный на длинном плече 13 хромосомы и кодирующий трансмембранный белок АТФ-азу Р-типа, который встраивает молекулу меди в апоцерулоплазмин и осуществляет элиминацию меди в желчь. Вследствие нарушения выделения меди происходит ее накопление не только в печени, но и в головном мозге, почках и других внепеченочных тканях. При этом клинические проявления БВК зависят от количества накопившейся свободной токсической меди в тели или иных органах [4, 26].

С учетом большого количества мутаций гена АТР7В (более 350) для БВК характерны как патоморфологический, так и клинический полиморфизм, а отсюда — и вы-

сокая неспецифичность как структурных изменений, так и клинических симптомов и синдромов заболевания.

По мере накопления свободной меди в структурах головного мозга преневрологическая абдоминальная стадия заболевания переходит в неврологическую, с развитием различных неврологических и психопатологических симптомов и синдромов.

Такой выраженный клинический полиморфизм этого заболевания значительно затрудняет своевременную постановку диагноза, в то время как только ранняя диагностика позволяет проводить эффективную терапию.

Несмотря на то, что БВК является наследственно обусловленным заболеванием, диагноз устанавливают в основном не на основании генетического исследования, а на основании клинико-лабораторных исследований. Данная ситуация обусловлена тем, что генетический анализ весьма дорогостоящий и довольно трудоемкий из-за большого количества (более 350) мутаций гена АТР7В.

Диагностика БВК основывается на результатах нескольких, клинических и биохимических исследований. Однако каждое диагностическое исследование имеет свои ограничения, и только комбинация клинических, биохимических, инструментальных и генетических тестов обеспечивает функциональный и надежный инструмент для диагностики этого заболевания с выраженным клиническим полиморфизмом.

В настоящее время общепризнанным стандартом постановки диагноза БВК является наличие колец Кайзера — Флейшера, снижение церулоплазмينا в сыворотке крови ниже 0,200 г/л (норма: 0,200—0,600 г/л); увеличение экскреции меди с мочой более 60—100 мкг/сутки (норма: менее 60 мкг/сутки), концентрация меди в сухом остатке биоптата ткани печени — более 100 мкг/г.

Дополнительными методами диагностики являются генетические исследования, нейровизуализационные

методи (магнітно-резонансна томографія — МРТ, магніторезонансна спектроскопія — МР-спектроскопія), ультразвукове дослідження (УЗІ) органів брюшної порожнини, визначення рівня мочевої кислоти в сироватці крові [1, 8, 9, 26]. Однак, незважаючи на високу специфічність показателів общепризнанного стандарту, ні один з них не може мати самостійного діагностичного значення.

На обстеженні і лікуванні в клініці Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України знаходилися 100 пацієнтів з БВК. З них 32 чоловіки спостерігалися в динаміці від одного до п'яти років. Наша вибірка хворих є однією з найбільших в Європі і найбільшою в Україні.

З усіх 100 пацієнтів 45 були жінками, 55 — чоловіками. На період госпіталізації в клініку вік хворих знаходився в межах 5—55 років, в середньому —  $27,6 \pm 5,9$  років. Вік хворих на момент дебюту захворювання був від 1 року до 48 років, в середньому —  $21,5 \pm 3,2$  років.

Час від появи перших симптомів захворювання до встановлення остаточного діагнозу БВК, а відповідно — до початку етіопатогенетичної терапії, становило в середньому 2,6 року і коливалось в межах 0—7 років.

В залежності від клінічних проявів до прийняття в інститут, хворі лікувалися в медичних закладах різного профілю з різними діагнозами: хвороба Боткіна — 7, хронічний гепатит — 8, цирроз печінки — 6, хвороба Паркінсона — 7, енцефаліт — 12, розсіяний склероз — 3, торсіонна дистопія — 2, шизофренія — 1, дитячий церебральний параліч — 8.

Початок захворювання хворі зв'язують з різними психотравмуючими факторами, а 12 — з черепно-мозговими травмами. Первично діагноз БВК був встановлений у менше ніж половини хворих. У деяких хворих до встановлення діагнозу БВК, на протязі кількох років діагноз змінювався 3—4 рази.

В клініці інституту, крім контролю обміну міді, хворим була проведена МРТ і МР-спектроскопія головного мозку. З допомогою УЗІ вивчені структурні зміни печінки і нирок. Функціональний стан печінки оцінювали з допомогою таких показателів як загальний білірубін (прямий, непрямий), аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), щелочна фосфатаза (ЩФ) і гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ). Функціональний стан нирок оцінювали з допомогою таких показателів як швидкість клубочкової фільтрації і доброденний екскреція мочевої кислоти.

Усі хворі були оглянуті окулістом на предмет наявності у них кільця Кайзера — Флейшера. Для уточнення діагнозу 20 хворим БВК було проведено молекулярно-генетичне дослідження. При встановленні діагнозу за можливості проводилися сімейні скринінги.

Однією з ведучих складових діагностики БВК є визначення рівня білірубину в сироватці крові. Однак, у нас, як і у інших авторів, цей показatelj у 15 хворих знаходився в межах норми [23, 26]. Діагностично низький рівень (менше 0,2 г/л) відзначено у 85 пацієнтів. В групу з нормальним рівнем білірубину в сироватці крові ввійшли хворі, у яких дебют захворювання був після 30 років, а само захворювання протікало доброякісно. Одна хвора з цієї групи прийшла

в клініку інституту після ортотопічної трансплантації печінки. Нормальний рівень білірубину може визначатися і при активному запальному процесі в печінці, так як він є реагентом гострої фази різних запальних процесів [9, 28].

Разом з тим необхідно врахувати і той факт, що низька концентрація білірубину в плазмі крові може бути не тільки при БВК. Низький рівень білірубину відзначається у хворих з гострим і хронічними гепатитами іншого походження, при спадковій гіпо- і ацирулоплазмії, а також у гетерозиготних носіїв єдиного мутантного гену і без клінічних проявів хвороби [6, 9, 10, 27].

Вміст міді в сироватці крові у наших хворих коливався від 1,5 мкмоль/л до 18,7 мкмоль/л і в середньому становив 6,16 мкмоль/л. Концентрація міді в сироватці крові нижче норми була відзначена у 87,8 % хворих, в межах норми концентрація міді була у 12,2 % хворих. Вище норми концентрації міді в сироватці крові не було ні у одного нашого хворого.

Що стосується такого діагностичного критерію як доброденний екскреція міді з мочою, більшість авторів вважають, що виділення міді з мочою підвищено практично у всіх пацієнтів з симптомами БВК, і що цей метод є важливим і доступним для діагностики даного захворювання [10, 23]. На фоні терапії препаратами з мідіелімінуючими властивостями (купренил) ступінь купрурії може зростати в декілька разів, а зниження кількості екскретуваної міді може слугувати маркером зменшення запасів міді в органах і тканинах [9, 27].

Однак, необхідно врахувати і той факт, що екскреція міді з мочою може бути підвищеною і при інших захворюваннях, в частині при холестазиїчних захворюваннях печінки — первинному біліарному цирозі печінки, первинному склерозуючому холангіті і др. [8].

Доброденний екскреція міді з мочою у наших хворих знаходилася в межах від 21,2 мг/добу до 830 мг/добу і в середньому становила 199,1 мг/добу. Доброденний виділення міді з мочою менше 60 мг було відзначено тільки у 8,5 % хворих, а у 91,5 % хворих міді з мочою виділялося в декілька разів більше, особливо після початку лікування хворих таким хелатором як купренил.

Золотим стандартом для діагностики БВК вважається такий тест як визначення вмісту міді в печінці. В нормі вміст міді в печінці рідко перевищує показatelj 50 мг/г сухої ваги [2, 7, 26]. Однак, в даний час немає єдиного висновку в стосносно величин порогового значення вмісту міді в печінці хворих БВК. Тем більше необхідно врахувати і той факт, що не завжди мідь розподіляється рівномірно по всій печінці, тому взятий біоптат не завжди може відображати дійсний вміст міді в печінці. Слід врахувати і те, що при цирозі печінки небажательно проводити біопсію з-за вираженої коагулопатії і тромбоцитопенії [8, 18, 26].

В діагностичний набір БВК обов'язково входить і такий тест як кільця Кайзера — Флейшера, які представляють собою відкладення міді в десцеметовій мембрані рогової оболонки ока. Частота наявності цих кільць залежить від форми захворювання, а також від якості і тривалості лікування. Більше часто вони зустрічаються у хворих з неврологічними формами,

чем у больных с абдоминальными формами заболевания [8, 9, 23]. Кольца Кайзера — Флейшера в нашей выборке были обнаружены у 78 больных из 100. У всех больных с абдоминальной формой заболевания кольца Кайзера — Флейшера отсутствовали. У одного больного годичный прием хелатора купренила привел к исчезновению колец.

Несмотря на то, что генетический анализ — дорогостоящий и довольно трудоемкий из-за большого количества мутаций гена АТР7В, в последнее время молекулярно-генетические исследования стали чаще применяться и в клинической практике. В настоящее время предпочтение отдается прямому анализу мутаций. Интерпретация результатов остается довольно сложной, так как большинство пациентов являются гетерозиготами с различными мутациями в каждой аллели. Наиболее ценен этот метод в очерченных популяциях, которые обладают ограниченным спектром мутаций АТР7В. К таким популяциям относятся испанцы, корейцы, японцы. В восточной Европе также имеются популяции, в которых преобладает мутация Н1069QGln [19, 33].

По данным российских авторов, у половины больных БВК выявляется одна и та же мутация в 14-м экзоне гена, приводящая к замене в 1069-м положении аминокислоты гистидина на глутамин [3—5, 8].

В Украине молекулярно-генетические исследования пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова до настоящего времени не проводились. Анализ проведенного нами молекулярно-генетического обследования 20 больных БВК показал, что мутации выявлены у 14 из 20 больных (70 %). У всех 14 пациентов в гене АТР7В была выявлена лишь мутация His1069 Gln. Две другие мутации (DelC3402 и Gly1667 Arg) не были обнаружены ни у одного из наших больных. Мутация His1069 Gln гена АТР7В была найдена у 7 больных (50 %) в гомозиготном состоянии и у 7 больных (50 %) — в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Как дополнительные методы диагностики у 32 больных БВК были использованы РТ и МР-спектроскопия. У 87,5 % больных были выявлены патологические изменения на МР-томограммах в области подкорковых узлов полушарий головного мозга, что характерно для этого заболевания. МР-спектроскопически у 77 % больных было выявлено наличие нейродегенеративного процесса в базальных ганглиях полушарий мозга.

Ультразвуковые исследования органов брюшной полости показали, что у всех больных с неврологическими формами БВК имеются структурные патологические изменения в печени. У 58 % пациентов изменения соответствуют таковым при хронических гепатитах, а у 42 % — при циррозе печени.

Такие относительно специфические показатели функционального состояния печени как АЛТ, АСТ и ГГТ у большинства наших больных находились близко к верхней границе нормы и лишь у 28 % пациентов эти показатели несколько превышали норму.

Болезнь Вильсона — Коновалова — одно из немногих наследственных заболеваний, которое поддается лечению. Несмотря на то, что более чем за 55 лет в мире накоплен большой опыт лечения БВК такими хелаторами как купренил и триентин, а также солями цинка, и в настоящее время нет единого мнения о том, когда и какой препарат предпочтительнее применять больным с той

или иной формой и симптоматикой заболевания, а также об алгоритме ведения и реабилитации этих больных на протяжении всей жизни.

Медь является незаменимым микроэлементом, необходимым для жизнедеятельности человека. Среднестатистический рацион питания человека обеспечивает избыточное поступление меди в организм (2—5 мг/день), в то время как потребность составляет лишь 0,9 мг/день.

С учетом того, что с пищей в организм поступает меди почти в 5 раз больше от потребности в ней, естественно, при этом заболевании основные лечебные мероприятия должны быть направлены на ограничение поступления меди в организм и на ускоренное ее выведение для предотвращения накопления и осаждения свободной токсической меди в печени, мозге и почках.

Когда в 1948 году была обоснована роль меди в патогенезе болезни Вильсона, Cumings J. N. (1948) предположил, что такой хелатообразователь как британский антилюизит (БАЛ) может быть использован для лечения этого заболевания [14]. В 1951 году Denny-Brown and H. Porter подтвердили эффективность внутримышечного введения БАЛ при лечении болезни Вильсона [15].

В 1956 году J. M. Walshe предложил в качестве хелатирующего агента для удаления меди из организма пеницилламин (купренил) [32]. Данный препарат оказался более эффективен и менее токсичен, чем БАЛ. Важно и то, что он был не инъекционным, а таблетированным пероральным препаратом.

За более чем 55 лет в мире накоплен большой опыт лечения БВК этим препаратом. Доказаны как его большая эффективность, так и нередкие осложнения при его применении [20, 23]. К хелаторам относится и триентин, который несколько менее эффективен чем купренил, но реже дает осложнения.

Для нормализации количества меди в организме есть два пути: один — это ускоренное выведение меди из организма, а другой путь — это ограничить поступление меди в организм. Купренил и триентин, являясь хелаторами, ускоряют выведение свободной токсической меди из организма с мочой через почки. Для ограничения поступления меди в организм применяются препараты цинка.

Цинк вмешивается в захват меди из желудочно-кишечного тракта. Он индуцирует металлотионин (эндогенный хелатор), который связывает медь в энтероцитах тонкого кишечника и гепатоцитах печени и замедляет ее выход в портальную циркуляцию. Таким образом, поступившая с пищей и связанная в кишечнике медь не адсорбируется и выводится из организма с фекалиями [13, 26, 28]. Препараты цинка действуют несколько слабее и медленнее, но при этом мягче тиоловых соединений и обладают минимальной токсичностью [11].

В настоящее время начинает применяться комбинированная терапия с использованием цинка в сочетании с хелаторами. При этом, наряду с блокированием захвата меди, происходит удаление ее излишков из организма [7, 25, 26].

Новым эффективным медегонным препаратом, который в настоящее время применяется для лечения БВК в некоторых зарубежных клиниках, является тетрамолибдат аммония. Этот препарат действует на оба основных звена обмена меди. Он уменьшает адсорбцию меди в желудочно-кишечном тракте, а также связывает

прочной связью свободную токсическую медь крови с альбуминами, превращая таким образом свободную медь в неактивную, нетоксичную форму, которая через почки удаляется с мочой.

В последние годы обсуждается вопрос о показаниях и противопоказаниях применения такого радикального метода лечения БВК как пересадка печени. Schilsky M. L. et al. (1994) и Egthesad B. et al. (1999) считают, что ортотопическая трансплантация печени показана больным БВК, если у них имеется острая или прогрессирующая печеночная недостаточность, не поддающиеся консервативному лечению [16, 28]. Такого же мнения придерживаются Kassam N. et al. (1998), Emre S. et al. (2001) и Четкина Т. С. (2011) [11, 17, 20].

В работах Bax R. T. et al. (1998), Egthesad B. et al. (1999) и Schumacher G. et al. (1997), Sorbello O. et al. (2011) пересадка печени рекомендуется и больным БВК, у которых отсутствует печеночная недостаточность, но не эффективна медикаментозная терапия психоневрологических проявлений болезни. Свои рекомендации они обосновывают тем, что у больных после пересадки печени отмечается улучшение психоневрологического статуса. Однако в работах не приведен катамнез этих больных, не указано, сколько месяцев или лет они прожили после пересадки печени и каково дальнейшее качество жизни этих больных [12, 16, 29, 30].

На основании анализа результатов лечения нами 100 больных мы также считаем, что препаратом выбора начала лечения неврологических форм БВК должен быть такой хелатор как купренил или триентин. Однако необходимо учитывать, что в первые недели и месяцы лечебный купрурический эффект выражен максимально и экскреция меди с мочой может возрасти в 10 и более раз, что довольно часто приводит не к улучшению, а к резкому ухудшению состояния больных. Для сведения к минимуму периода обострения в начале лечения купренилом мы использовали метод титрования малыми дозами хелатора под контролем выделения меди с мочой.

С учетом того, что купренил обладает выраженным токсическим влиянием, мы на предсимптомном этапе лечения пациентов (в основном родственников больных), у которых в сыворотке крови содержание церулоплазмина было менее 20 мг/дл применяли монотерапию препаратами цинка (цинктерал по 124 мг 3—4 раза в день).

На этапе поддерживающей терапии, на наш взгляд, лучше применять комбинированное лечение небольшими дозами купренила (до 2—3-х таблеток в сутки) в сочетании с солями цинка (цинктерал по 124 мг 3—4 раза в сутки) с последующим переходом на монотерапию цинком. При плохой переносимости купренила лучше сразу переходить на монотерапию препаратами цинка. Наш опыт ведения больных БВК показал, что признаками непереносимости купренила являются резкое повышение температуры до 40—41 градуса в первые дни приема купренила, выраженный болевой синдром, выраженное ухудшение неврологической симптоматики.

Прием купренила необходимо постоянно мониторировать лабораторными и инструментальными методами исследования и определять не только содержание церулоплазмина в сыворотке крови и меди в моче, но и проводить клинический анализ крови, коагулограмму, ревмопробы, печеночные и почечные пробы.

Кроме лечебных мероприятий, направленных на снижение адсорбции меди из кишечника, необходимым условием нормализации обмена меди является и снижение поступления меди в кишечник с пищей. Поэтому, диета этих больных должна исключать такие продукты с высоким содержанием меди как печень, орехи, шоколад, икра, морепродукты, кофе и др.

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

С учетом того, что купренил является антагонистом витамина В<sub>6</sub>, в систему лечебных мероприятий у больных, принимающих этот хелатор, должен быть включен комплекс витаминов группы В (Мильгамма, Нейрорубин, Нейробион).

Так как БВК относится к нейродегенеративным заболеваниям, необходимо учесть тот факт, что у больных этой группы нервная система характеризуется ограниченной способностью к репарации, регенерации и предотвращению гибели клеток [22]. Поэтому в терапевтическую стратегию лечения пациентов БВК необходимо вводить препараты, обладающие широким спектром нейротрофических факторов. Таким плейотропным многофакторным характером действия на нервную систему обладает церебролизин.

Также нейропротекторное, ноотропное и антиоксидантное воздействие на мозг оказывает Кортексин. Так как эти препараты оказывают и стимулирующее действие на мозг, то нежелательно применять их больным с выраженными гиперкинезами, а также в состоянии психомоторного возбуждения.

В комплекс лечебных мероприятий мы обязательно включали гепатопротекторы и детоксиканты Гепа Мерц, Гептрал, Гепасол Нео 8 %, а также глутаргин 40 %.

Согласно нашим исследованиям, у больных БВК имеются как структурные, так и функциональные нарушения в системе церебральной гемодинамики, поэтому в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий необходимо включать и вазоактивные препараты — актовегин, милдронат и др.

Таким образом, на основании данных литературы и собственных данных, необходимо отметить, что в настоящее время нет ни одного метода, на основании лишь которого было бы возможно поставить диагноз БВК. Кроме того, у многих врачей нет должной настороженности в отношении этого редкого наследственного заболевания и больные часто годами наблюдаются с другими диагнозами, что ведет к неуклонному прогрессированию заболевания с развитием необратимых изменений в клетках печени и структур головного мозга.

Это обусловлено тем, что при БВК имеется полиорганный, полисистемный и полиморфный проявление заболевания. Поэтому для раннего получения достоверного диагноза необходимо использовать алгоритм — систему правил последовательного выполнения диагностического процесса.

Необходимо в клинической практике обращать внимание на ранние симптомы и синдромы, пусть и не совсем специфические, но часто встречающиеся

при этом заболевании. В частности, больные должны подлежать обследованию на предмет БВК во всех случаях неустановленной причины поражения печени как с выраженными, так и минимальными нарушениями биохимических показателей функциональных проб печени, а также с различной патологической морфологической картиной поражения печени.

Как показали наши исследования, для больных неврологическими формами БВК характерна полиморфная неврологическая симптоматика, в составе которой нет симптомов, специфичных только для этого заболевания. Однако, при наличии у больного в неврологическом статусе гиперкинезов типа "*risus sardonicus*" и типа "*flepping*" — «взмаха крыла птицы», а также специфического подкоркового типа моторной афазии, необходимо заподозрить БВК и проверить уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, содержание меди в моче и наличие колец Кайзера — Флейшера. В тоже время, при постановке диагноза необходимо учесть, что у больных БВК почти не встречаются нарушения таких специфических корковых функций как моторная афазия Брока и сенсорная афазия Вернике.

Говоря о таком важном диагностическом критерии БВК как уровень церулоплазмينا, необходимо подчеркнуть, что чрезвычайно низкий уровень сывороточного церулоплазмينا (менее 0,1 г/л) можно рассматривать в качестве убедительного доказательства диагноза БВК. Незначительный субнормальный уровень церулоплазмينا должен предполагать дальнейшее уточнение диагноза. Уровень церулоплазмينا в нормальном диапазоне не исключает диагноза болезни Вильсона — Коновалова.

Для ранней диагностики БВК весьма эффективным является скрининг семьи. Родственники первой степени родства любого пациента, которому поставлен диагноз БВК, должны быть обследованы на это заболевание. В систему скрининга необходимо включать краткую историю болезни, связанную с заболеванием печени, наличием желтухи, возможными признаками неврологических и психических нарушений. Лабораторные исследования должны включать определение в сыворотке крови содержания церулоплазмينا и меди, функционального состояния печени, включая уровень аминотрансферазы, альбумина, связанного и не связанного билирубина; учет количества меди, выделяемой с мочой за сутки. С помощью щелевой лампы определять наличие колец Кайзера — Флейшера, а с помощью ультразвукового обследования брюшной полости определять структуру печени и почек. Если имеются какие-либо сомнения, то для подтверждения диагноза БВК показано проведение биопсии печени, а при возможности — и молекулярно-генетическое исследование мутантного гена АТР7В.

При выборе стратегии лечения перед врачом всегда стоит вопрос: «Как отреагирует организм больного на токсическое влияние хелатора купренила и насколько эффективны для больного соли цинка?». К сожалению, до настоящего времени таких маркеров нет. Поэтому, для уменьшения риска развития патологической реакции организма на купренил, необходимо при первом его назначении больному применять минимальную дозу, с постепенным ее увеличением. При лечении солями цинка эффективность контролировать функциональным состоянием печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), количеством меди в суточной моче и анализом качества жизни больного.

При первом назначении купренила перед врачом встает еще один весьма важный вопрос «Появившееся ухудшение состояния больного является временным и оно обусловлено увеличенной мобилизацией и выбросом с мочой свободной токсической меди, или это ухудшение обусловлено непосредственным токсическим влиянием самого купренила?». При первом варианте необходимо снизить дозировку препарата, а затем постепенно, в течение месяца, под контролем суточного выделения меди с мочой, увеличивать дозу купренила. При втором варианте купренил сразу же должен быть заменен на соли цинка.

Больные БВК на протяжении всей жизни должны исключать из рациона питания продукты с высоким содержанием меди. В зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований, необходимо 1—2 раза в год проводить курсовую терапию с применением нейропротекторов, гепатопротекторов, вазоактивных и антиоксидантных препаратов. Пациентам, получающим купренил, необходимо регулярно, не реже 1 раза в месяц, проводить полный анализ крови и мочи.

#### Список литературы

1. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей / [Багаева М. Э., Каганов Б. С., Готье С. В. и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — № 5. — С. 13—18.
2. Залялова З. А. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова — Вильсона / З. А. Залялова, Э. И. Богданов // Неврол. вестник. — 2002. — Т. XXXIV, вып. 1—2. — С. 5—10.
3. Иванова-Смоленская И. А. Болезнь Вильсона — Коновалова / И. А. Иванова-Смоленская // Нервы. — 2006. — № 4. — С. 12—15.
4. Иллариошкин С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / [Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д.] — М., 2002 — С. 250—261.
5. Карунас А. С. Молекулярно-генетическое изучение болезни Вильсона-Коновалова в Башкортостане : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / А. С. Карунас. — М., 1998.
6. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер ; пер. с нем. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. — С. 252—261.
7. Полещук В. В. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет / Полещук В. В., Федотова Е. Ю., Иванова-Смоленская И. А. // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 458. — С. 39—42.
8. Розина Т. П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона — Коновалова : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Т. П. Розина ; Московская медицинская академия. — М., 2005 — 25 с.
9. Сухарева Г. В. Гепатолентикулярная дегенерация / Г. В. Сухарева // Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — М., 2005. — С. 199—209.
10. Шулуток Б. И. Болезни печени и почек / Б. И. Шулуток. — СПб.: РЕНКОР, 1995. — 480 с.
11. Четкина Т. С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук / Т. С. Четкина. — М., 2011.
12. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation / [Bax R. T, Hässler A., Luck W. et al.] // Neurology. — 1998. — Vol. 51. — P. 863—865
13. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy / [Brewer GJ, Terry C. A., Aisen A. M., Hill G. M.] // Arch Neurol. — 1987. — Vol. 44. — P. 490—493.
14. Cumings J. N. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration / J. N. Cumings // Brain — 1948. — Vol. 71. — P. 410—415.
15. Denny-Brown D. The effect of BAL (2,3-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) / D. Denny-Brown, H. Porter // N. Engl. J. Med. — 1951. — Vol. 245, № 24. — P. 917—925.
16. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience / [Eghtesad, B., Nezakatoog N., Geraci L. C., et al.] // Liver Transpl. — Vol. 1991. — 5 (6). — P. 467—474.

17. Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease: A single centre experience / [Emre S., Atillasoy E. O., Ozdemir S. et al.] // *Transplantation*. — 2001. — Vol. 72. — P. 1232—1236.
18. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease / [Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W., et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2005. — Vol. 3. — P. 811—818.
19. Common mutations of ATP7B in Wilson disease patients from Hungary / [Firniesz G., Lakatos P. L., Szalay F., et al.] // *Am J. Med Genet*. — 2002. — Vol. 108. — P. 23—28.
20. Kassam N. Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease / Kassam N., Witt N., Kneteman N. // *Can. J. Gastroenterol*. — 1998. — Vol. 12, № 1. — P. 65—68.
21. Wilson's disease: long-term follow-up of a cohort of 24 patients treated with D-penicillamine / [Lowette K. G. Lowette K. F., Desmet K. et al.] // *Eur J. Gastroenterol Hepatol*. — 2010 — Vol. 22, № 5. — P. 564—71.
22. Masliah E. The pharmacology of neurotrophic treatment with cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders / E. Masliah, E. Díez-Tejedor // *International neurological journal*. — 2014. — Vol. 1, № 63. — P. 101—120.
23. Merle U. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study / U. Merle, M. Schaefer, P. Ferenci // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 115—120.
24. Owen C. A. Inherited copper toxicosis in Bedlington terriers Wilson's disease / C. A. Owen, I. Ludwig // *Amer. J. Path.* — 1982. — Vol. 106. — P. 432—434.
25. Clinical presentation and treatment of Wilson's disease: a single-centre experience / [Pellecchia M. T., Criscuolo C, Longo K. et al.] // *Eur. Neurol*. 2003. — Vol. 50, № 1. — P. 48—52.
26. Roberts E. A. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *Hepatology Baltimore, Md.* — 2008. — Vol. 47, № 6. — P. 2089—2111.
27. Scheinberg I. H. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis / I. H. Scheinberg, I. Sternlieb // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996. — Vol. 63. — P. 842—845.
28. Schilsky M. L. Wilson disease: current status and the future / M. L. Schilsky // *Biochimie*. — 2009. — Vol. 91, № 10. — P. 1278—1281.
29. Schumacher, G. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease /

[Schumacher G., Platz K. P., Mueller A. R., et al.] // *Clin. Transplant*. — 1997. — Vol. 11. — P. 217—224.

30. Resolved psychosis after liver transplantation in a patient with Wilson's disease / [Sorbello O., Riccio D., Sini M., et al.] // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. — 2011. — Vol. 7. — P. 182—184.

31. Sternlieb I. Wilson's disease / I. Sternlieb // *Clin. Liver Dis*. — 2000. — Vol. 4, № 1. — P. 229—239.

32. Walshe J. M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease / J. M. Walshe // *Am. J. Med*. — 1956. — Vol. 21. — P. 487—495.

33. Mutation analysis of Taiwanese Wilson disease patients / [Wan L, Tsai CH, Tsai Y. et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2006. — Vol. 345, № 2. — P. 734—738.

*Надійшла до редакції 17.12.2014 р.*

**ВОЛОШИНА Наталья Петровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»), г. Харьков; e-mail: omo.inpn@mail.ru

**ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Иван Константинович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихокрибернетики ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

**ВАЖОВА Елена Александровна**, врач-нейроофтальмолог отдела функциональной нейрохирургии с группой патоморфологии ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков

**VOLOSHYNA Natalia**, Doctor of Medical Science, Professor, the Head of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis; State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv; e-mail: omo.inpn@mail.ru

**VOLOSHYN-GAPONOV Ivan**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocrybernetics of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

**VAZHOVA Olena**, Physician-neuroophthalmologist of Department of functional neurosurgery with a group of pathomorphology of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv