

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ (ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА)

Стаття присвячена аналізу різних лікувальних підходів, котрі використовуються при терапії гепатоцеребральної дегенерації (хвороби Вільсона).

Ключові слова: хвороба Вільсона, мідь, терапія, хелати, дієта, трансплантація печінки

Статья посвящена анализу разных лекарственных подходов, используемых в терапии гепатоцеребральной дегенерации (болезни Вильсона).

Ключевые слова: болезнь Вильсона, медь, терапия, хелаты, диета, трансплантация печени

The article is dedicated to different therapeutic approaches, used in management of hepatocerebral degeneration (Wilson's disease).

Key words: Wilson's disease, copper, therapy, chelates, diet, liver transplantation

1. Вступ

Хвороба Вільсона (гепато-церебральна дегенерація) – відносно рідкісний автосомно-рецесивний генетичний розлад, який є наслідком хронічної інтоксикації міддю з переважним ураженням головного мозку та печінки. Вона спричинена мутаціями в гені АТР7В, котрий залучений у регуляцію виділення цього металу з жовчю. Нездатність організму здійснити екскрецію надміру міді призводить до накопичення останньої до токсичних меж. У таких хворих зазвичай виявляють печінкові чи неврологічні розлади на другій-третьій декаді життя, хоча діапазон віку перших проявів досить широкий (5–60 років).

У пацієнтів із печінковими проявами цієї патології можуть бути виявлені рецидивуючий гепатит, цироз або печінкова недостатність, у хворих з неврологічними ознаками – рухові розлади, часто з дизартрією, дисфагією, дискоординацією, тремором та дистоніями в найрізноманітніших комбінаціях. Нерідко перед розвитком картини неврологічних уражень наявні психіатричні порушення – депресія, зниження емоційного контролю, нездатність зосередитися, розгальмування, химерні поведінкові патерни.

Скринінгові тести включають вимірювання міді у 24-годинній сечі, виявлення кілець Кайзера-Флейшера у світлі щілинної лампи та оцінку рівня церулоплазміну і міді в сироватці. Точний діагноз ставиться лише з допомогою черезшкірної біопсії печінки з кількісним вимірюванням міді. Аналіз мутацій загалом малоефективний. Після постановки діагнозу всім рідним братам та сестрам хворого включно з ним слід провести генотипування на предмет порівняння гаплотипів.

2. Специфічна консервативна терапія

2.1. Препарати, що застосовуються при хворобі Вільсона

2.1.1. Пеніциламін

Пеніциламін став доступний набагато раніше порівняно з іншими середниками і тому набагато відоміший для лікарів. Проте він має серйозні токсичні побічні ефекти і нині його заміняють іншими, ефективнішими та менш токсичними середниками. Пеніциламін – відновний хелат, він діє шляхом мобілізації міді з печінкових та інших депо і стимуляції її виділення з сечею. Звичайна доза становить 1,0 г/добу в режимі прийому 500 мг двічі на день чи 250 мг чотири рази на день. Кожну дозу слід приймати принаймні за півгодини до їди або через 2 після неї. У пацієнтів, котрих тільки-но почали лікувати цим препаратом, часто спостерігають виділення міді із сечею на рівні 5-10 мг/добу (норма 20-50 мкг/добу, при нелікованій хворобі Вільсона цей показник коливається в діапазоні 100-1000 мкг/добу). Із продовженням терапії пул доступної міді зменшується і виділення металу з сечею зменшується до величин 750-2000 мкг/добу. Для уникнення гіповітамінозу піридоксину цей вітамін слід постійно приймати пацієнтам, що йдуть на пеніциламіні, в дозі 25 мг/добу.

Пеніциламін цілком ефективний при хворобі Вільсона при адекватній комплаєнтності пацієнта. Останню оцінюють з допомогою моніторингу вмісту міді у 24-годинній сечі, хоча цей показник іноді й важко інтерпретувати, оскільки при хелатній терапії він є наслідком як дії препарату, так і самого захворювання. Кращим засобом моніторингу є дослідження не-церулоплазмінової міді плазми. Для цього рівень міді плазми (чи сироватки) визначають одномоментно із вмістом церулоплазміну. Кожен мг/дл останнього містить 3 мкг/дл міді. Це просто віднімається від величини міді у плазмі, вираженої у мкг/дл. Наприклад, якщо мідь плазми дорівнює 40 мкг/дл, а мідь церулоплазміну – 10 мг/дл, то $10 \times 3 = 30$. Віднявши друге від першого, будемо мати 10. Нормальна величина становить 10–15, а при нелікованій хворобі Вільсона часто досягає 30–50. Її підтримка на рівні нижче 25 вказує на адекватний контроль. Частоту моніторингу для оцінки ефективності терапії подано в таблиці 1.

Побічні ефекти пеніциламіну досить численні і часто серйозні. Існує первинна посилена чутливість, що виникає у 20–25% хворих. До інших гострих та підгострих побічних ефектів належать міелосупресія і протеїнурія. Довготерміновими побічними ефектами є аутоімунні захворювання, наприклад, системний червоний вовчак і синдром Гудпасчера, імуносупресивні впливи препарату призводять до підвищеного ризику інфекцій, його дія на шкіру стимулює утворення зморщок, крім того, він несприятливо діє на колаген судин. Частота моніторингу на предмет токсичності представлена у таблиці 1.

При застосуванні пеніциламіну як ініціальної терапії у неврологічних пацієнтів існує високий ризик (до 50%) погіршення функцій нервової системи. У половини таких хворих загальний стан ніколи не поліпшується до того рівня, який був у них перед початком використання препарату. Імовірний механізм, що лежить в основі таких змін, – мобілізація міді з печінки з подальшим підвищенням її рівня в головному мозку. Тобто пеніциламін ніколи не слід застосовувати як ініціальну терапію пацієнтам із неврологічними проявами захворювання, оскільки сьогодні існують безпечніші терапевтичні альтернативи.

**Запропонований моніторинг ефективності та токсичності терапії
при хворобі Вільсона**

Препарат	Моніторинг ефективності	Моніторинг токсичності
А. Пеніциламін чи трієнтин	Вимірювання міді у 24-годинній сечі і не-церулоплазмінової міді плазми на 1, 3, 6, 12, 18 і 24 місяць лікування, далі раз на рік	Загальний аналіз крові та сечі, печінкові аналізи, визначення креатиніну раз на тиждень протягом 1 місяця, далі раз на 2 тижні протягом 2 місяців, далі раз на місяць протягом 3 місяців, далі раз на 6 місяців протягом 2 років, далі раз на рік
В. Цинк	Вимірювання міді і цинку в 24-годинній сечі кожні 3 місяці протягом 6 місяців, далі кожні 6 місяців протягом 2 років, далі раз на рік	Не існує потреби в якихось лабораторних обстеженнях, хоча загалом рекомендується проводити раз на рік загальний аналіз крові та сечі, печінкові аналізи, визначення креатиніну; при появі побічних реакцій провести їх треба негайно
С. Тетратіомолібдат (при умові проведення 8-16 тижнів ініціюючої терапії)	Щотижнева оцінка неврологічного статусу (можна по телефону)	Загальний аналіз крові і печінкові аналізи раз на 2 тижні

2.1.2. Трієнтин

Трієнтин був упроваджений і затверджений Адміністрацією з ліків та харчових продуктів (FDA) США у 1982 році як альтернативний препарат у хворих з хворобою Вільсона, які не переносили пеніциламіну. Він також належить до хелатів і діє аналогічно до пеніциламіну, хоч і дещо м'якше. Дозування і режим вживання стосовно прийому їжі також ідентичні з пеніциламіном. Проте кількість міді у сечі при його застосуванні знижується набагато повільніше, можливо, в діапазоні 1,0-3,0 мг/добу для пацієнтів, котрих тільки-но почали лікувати.

Так само трієнтин цілком ефективний при хворобі Вільсона в разі повної комплаєнтності з боку хворого. Останню оцінюють за показниками міді ідентично до того, як і при терапії пеніциламіном, при цьому визначення не-церулоплазмінової міді плазми є кращим маркером, ніж мідь у 24-годинній сечі. Запропонований підхід до моніторингу ефективності трієнтину наведено в таблиці 1.

Цей препарат демонструє ті самі побічні ефекти, що і пеніциламін, але з набагато меншою частотою. Найпоширенішою є протеїнурія (2–5% хворих). Запропонований підхід до моніторингу токсичності трієнтину подано в таблиці 1А. Ризик погіршення неврологічних функцій при початковому застосуванні цього препарату менший порівняно з пеніциламіном і становить близько 20%.

2.1.3. Цинк

Цинк був схвалений FDA для підтримуючої терапії хвороби Вільсона у 1997 році. Він має специфічний механізм дії – індукує металотіонеїн клітин кишківника і пригнічує поглинання міді. Доза становить 150 мг/добу на три прийоми, причому кожен з останніх має бути в інтервалі не менше ніж година перед прийомом їжі чи після нього.

Ефект цинку прямо пропорційний комплаєнтності хворого. Моніторинг останньої набагато кращий порівняно з пеніциламіном і трієнтинном. Це пояснюється тим, що виділення міді з сечею при терапії цинком пов'язане лише з депо “вільнодоступної” міді і не має нічого спільного з безпосередньою терапевтичною дією препарату. Таким чином, при підтримуючому лікуванні слід домагатися величин міді 50–125 мкг/добу в сечі, а будь-який прогресуючий підйом вище цього рівня має викликати тривогу щодо правильності режиму застосування цинку. Це не означає абсолютну необхідність зміни препарату, але з хворим треба детально обговорити всі аспекти його застосування. Як бонус можна виміряти рівень цинку у 24-годинній сечі – його величини понад 2,0 мг/добу свідчать про добру комплаєнтність. Рекомендації щодо моніторингу ефективності терапії цинком подано в таблиці 1В.

Цей середник має першокласний профіль безпеки. Єдиним токсичним ефектом є явища подразнення шлунка (у 5–10% хворих). Часто дозою, яка сприймається найважче, є ранкова, але для уникнення побічних впливів її реально змістити на дещо пізніший час. У складних випадках доцільно приймати препарат із невеликою кількістю білка (шматком м'яса або джемом).

Препаратом, схваленим FDA, є цинк ацетат під торговою назвою “Галзин”. Також існують фармацевтичні і нефармацевтичні форми у вигляді сульфату, глюконату цинку та інших солей.

2.1.4. Тетратіомолібдат (ТМ)

ТМ ще не став комерційно доступним, однак так триватиме недовго. Він має цілком відмінний механізм дії, формуючи трикомпонентний комплекс із білком та міддю. При прийомі з їжею ТМ зв'язується з останньою, а також із ендогенно секретованою міддю та перетворює цей комплекс на неабсорбований. Таким чином, вищезгаданий препарат швидко створює негативний баланс міді в організмі пацієнта. При прийомі без їжі ТМ поглинається у кровоплин і формує комплекс із вільною міддю та альбуміном. Така мідь більше не доступна для клітинного метаболізму і, отже, її токсичний пул можна швидко відтитрувати.

ТМ використовували при ініціальній терапії неврологічних форм хвороби Вільсона, а нині досліджують і при печінкових різновидах останньої. Його доза становить 120 мг/добу, 20 мг тричі на день разом з їжею і 60 мг на ніч, тривалість курсу 8 тижнів одночасно із цинком. Мірою ефективності залишається відсоток

хворих із погіршенням неврологічних функцій на фоні терапії, котрий при застосуванні препарату становить менше 5% (порівняно з 50% для пеніциламіну і менше 20% для трієнтину). Запропоновану схему моніторингу токсичності ТМ подано в таблиці 1С.

2.2. Стратегії специфічної консервативної терапії при хворобі Вільсона

2.2.1. Ініціальна терапія – хворі з ураженням печінки

Рекомендований вибір препаратів для різних печінкових форм хвороби представлено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Вибір специфічних препаратів для ініціальної терапії при печінкових формах захворювання

Тип хворого	Вибір препарату		Експериментальна терапія
	1-го ряду	2-го ряду	
Підвищення рівня трансаміназ, відсутність печінкової недостатності	Цинк	Трієнтин	ТМ + цинк
Наявний цироз, відсутність печінкової недостатності	Цинк	Трієнтин	
Печінкова недостатність ^a			
Легка чи помірна	Трієнтин + цинк	Пеніциламін + цинк	
Важка	Трансплантація печінки	Трієнтин + цинк	

^aДив. таблицю 3 щодо класифікації печінкової недостатності.

Якщо у пацієнта наявне лише підвищення рівня трансаміназ чи поєднання останнього з цирозом, але без ознак декомпенсації печінки (низький рівень альбумінів, підвищений – білірубін, подовжений протромбіновий час), то хворого можна лікувати аналогічно до терапії на підтримуючій фазі – цинком або трієнтином.

Якщо у хворого справді є прояви печінкової декомпенсації, слід провести селекцію щодо того, чи зможе він перенести консервативну терапію, чи в такій ситуації доцільнішою буде трансплантація. Необхідно підкреслити, що шкала Child-Turcotte-Pugh та інші шкали, розроблені для хворих з печінковою недостатністю з причин інших, ніж хвороба Вільсона, не придатні для здійснення добору кандидатів на трансплантацію в разі наявності останньої. У таблиці 3А подано директиви, згідно з якими хворі з легкими помірними розладами досить добре переносять консервативне лікування; що стосується групи важких пацієнтів, то в них необхідно здійснювати трансплантацію. Директиви таблиці 3А доповнені таблицею 3В, яка представляє резюме бальної шкали Найзера. Останню розраховують із використанням показників білірубіну, АСТ і протромбінового

часу. Оригінальні дослідження Нейзера і співпр. свідчать, що при кількості балів до 6 пацієнти, ймовірно, переживуть терапію пеніциламіном, а при підвищенні цього параметра більше 7 – навряд. Проте, лікарі у багатьох клініках успішно лікували комбінацією трієнтину і цинку хворих із кількістю балів за шкалою Нейзера більше 9.

Таблиця 3

Класифікація печінкової недостатності

А. Класифікація печінкової недостатності, ґрунтована на світовому досвіді лікування хвороби Вільсона						
	Нормальні величини	Легкий ступінь недостатності	Помірний ступінь недостатності	Важкий ступінь недостатності		
Лабораторні параметри						
Загальний білірубін сироватки	0,2–1,2 мг/дл	Менше 8	8–15	Понад 15		
АСТ сироватки	10–35 МО/л	Менше 150	150–250	Понад 250		
АЛТ сироватки	10–35 МО/л	Менше 150	150–250	Понад 250		
Альбумін сироватки	3,5–4,5 г/дл	Понад 2,5	Менше 2,5	Менше 2,5		
Подовження протромбінового часу	0 с	До 8 с	8–15 с	Понад 15 с		
Клінічні дані						
Накопичення рідини в черевній порожнині	Нема	Часто невелика кількість	Помірна кількість	Велика кількість		
Кровотечі внаслідок низького рівня факторів згортання крові	Нема	Зазвичай нема	Можуть бути наявні	Часто наявні		
Печінкова енцефалопатія	Нема	Нема	Нема	Може бути наявна		
В. Класифікація печінкової недостатності, ґрунтована на прогностичному індексі Нейзера						
Лабораторні показники	Нормальні величини	Бали				
		0	1	2	3	4
Білірубін сироватки	0,2–1,2 мг/дл	до 5,8	5,8–8,8	8,8–11,7	11,7–17,5	понад 17,5
АСТ сироватки	10–35 МО/л	до 100	100–150	151–200	201–300	понад 300
Подовження протромбінового часу (секунди)	-	До 4	4-8	9–12	13–20	понад 20

Нині рекомендованою ініціальною фармакотерапією для хворих з печінковою недостатністю є комбінація трієнтину з цинком (таблиця 2). Ці препарати мають бути розділені за часом прийому, а також не збігатися з прийомом їжі (принаймні в інтервалі 1 години). Трієнтин має перевагу над пеніциламіном через нижчу токсичність. До лікування додають цинк, оскільки він індукує печінковий металотіонеїн, який допомагає зв'язувати потенційно токсичну мідь у печінці. Застосовуючи таке поєднання ліків, ми успішно лікували хворих із кількістю балів за шкалою Нейзера 9 без будь-яких терапевтичних невдач. Його слід використовувати до стабілізації (чи принаймні тенденції до стабілізації) печінкових аналізів (протягом 4–6 місяців), а далі необхідно починати підтримуючу терапію одним із цих середників. У цьому сенсі ми віддаємо перевагу цинку. Уже засвідчено, що при підтримуючій терапії призначення двох препаратів не має якихось переваг, хоч є й недоліки – утруднена комплаєнтність, підвищені медикаментозна токсичність і ймовірність розвитку недостатності міді.

Печінкові показники почнуть поліпшуватися через 3–4 місяці після початку лікування та в більшості випадків стануть нормальними на 12 місяці. Певний ступінь печінкового ураження (особливо у випадках явного цирозу) персистуватиме в багатьох хворих. У них також можуть бути пожиттєві портальна гіпертензія, гіперспленізм і варикозне розширення вен стравоходу та шлунка. За винятком останніх такі стани не є якоюсь проблемою при нормальних параметрах печінкових функцій. Кровотеча з варикозно розширених вен має найвищий ризик розвитку в перші 2–3 роки лікування, далі він знижується. Ризик раку печінки низький порівняно з іншими причинами цирозу, ймовірно, менше ніж 1 : 400 протягом життя.

2.2.2. Ініціальна терапія – неврологічні хворі

Рекомендований вибір препаратів у хворого з нейро-психіатричними формами захворювання подано в таблиці 4.

Таблиця 4

Вибір медикаментів для лікування хворих

А. Вибір специфічного препарату для ініціальної терапії в нейропсихіатричних пацієнтів

Препарат 1-го ряду	Препарат 2-го ряду	Препарат 3-го ряду
Тетратіомолібдат і цинк	Лише цинк	Трієнтин і цинк

В. Вибір специфічного препарату для підтримуючої терапії і лікування у безсимптомного хворого і вагітної пацієнтки

Препарат 1-го ряду	Препарат 2-го ряду
Цинк	Трієнтин

С. Вибір специфічного препарату для педіатричного хворого

Тип пацієнта	Рекомендації
Печінкові прояви, ініціальна терапія	Як і в таблиці 2, з відповідними змінами в дозі
Неврологічні прояви, ініціальна терапія	Як подано вище, з відповідними змінами в дозі
Безсимптомний пацієнт чи підтримуюча терапія	Як подано вище, з відповідними змінами в дозі

Із ініціальною терапією неврологічних хворих є суттєва проблема – всі комерційно доступні для цього препарати мають дефекти в лікуванні таких хворих. Пеніциламін має високий рівень (близько 50%) погіршення неврологічних функцій, ймовірно, через мобілізацію печінкової міді і тимчасове підвищення кількості останньої в головному мозку. Принаймні у половини хворих, в яких настало погіршення, відновлення функцій ніколи не досягає того рівня, що був перед початком прийому препарату. Трієнтин, інший хелат, має приблизно 20% ризик спричинити погіршення неврологічних функцій у цього контингенту пацієнтів. Загалом, цинк – занадто повільний для оптимальної терапії в них. Разом з тим у кожного третього пацієнта, пролікованого лише цим середником, виникло серйозне прогресування тремору.

Унаслідок відсутності доброго препарату для терапії таких хворих був розроблений тетрагіомолібдат (ТМ). У відкритому дослідженні лише у 2 з 55 хворих виникло погіршення неврологічних функцій на фоні ініціальної терапії. Воно могло бути наслідком природної еволюції хвороби, тоді як при терапії пеніциламіном і трієнтинном такі ефекти переважно каталізуються медикаментозно. Низький рівень агравації при терапії ТМ був також підтверджений у подвійному сліпому дослідженні, згідно з результатами якого лише в 1 хворого з 27 на фоні прийому ТМ було погіршення неврологічних функцій, тоді як при використанні трієнтину воно виникло в 5 пацієнтів із 27.

Головним недоліком ТМ є відсутність комерційно доступних форм, хоча реєстрація препарату залишається справою часу. При його застосуванні спостерігають два побічні ефекти – анемію/лейкопенію, ймовірно, спричинену зниженням вмісту міді у кістковому мозку, і легке підвищення рівня трансаміназ унаслідок зсувів у печінковому пулі цього елемента. Обидва вони реагують на зменшення дози.

Грунтуючись на сказаному вище, ми рекомендуємо ТМ у комплексі з цинком як препарати першого вибору (таблиця 4А). Як препарат другого ряду може бути лише сам цинк, котрий залишається безпечнішим, ніж трієнтин (препарат третього ряду), із притаманним для нього 20% ризиком погіршення. Пеніциламін ніколи не слід давати пацієнтам із неврологічними проявами хвороби Вільсона.

2.2.3. Підтримуюча терапія

Підтримуючу терапію починають після усунення ризику гострої інтоксикації міддю на фоні ініціального лікування (зазвичай після 2–4 місяців останнього). Сурогатним маркером є вміст міді у 24-годинній сечі 150 мкг та менше, якщо пацієнт приймає лише цинк, і вміст не-церулоплазмінової міді плазми менше від 25 мкг/дл. Підтримуючу терапію слід починати відразу в безсимптомних хворих і в пацієнтів лише з підвищенням рівня трансаміназ.

Рекомендований вибір препаратів для підтримуючої терапії подано в таблиці 4В. З доступних середників пропонуються цинк і трієнтин, чого не можна сказати про пеніциламін через його значну токсичність. Перевагу віддають цинку над трієнтинном, оскільки він менш токсичний і набагато ґрунтовніше вивчений.

Серйозною проблемою підтримуючої терапії залишається погана комплаєнтність. Оскільки ця терапія є позитивною і часто стосується молодих

людей, то комплаєнтність з часом має тенденцію знижуватися. Так, у когорті із 141 хворого, що приймали цинк, за 5–10-річний період спостереження близько 10% пацієнтів мали серйозні, а ще 20% – епізодичні проблеми з комплаєнтністю. Можна очікувати, що в рутинній клінічній практиці ці проблеми ще більші. Оцінка міді і цинку (якщо хворий приймає останній) у 24-годинній сечі, а також визначення не-церулоплазмінової міді плазми (якщо хворий приймає трієнтин) раз на рік є критично важливими елементами спостереження за максимізацією комплаєнтності.

2.2.4. Терапія безсимптомних хворих

До безсимптомних пацієнтів належать ті, в кого діагноз був поставлений перед розвитком клінічної картини. Зазвичай це рідні брати або сестри пацієнта, в котрих поставили діагноз під час сімейного скринінгу. Випадково безсимптомних хворих виявляють при рутинному офтальмоскопічному (кільця Кайзера-Флейшера) чи біохімічному (підвищення рівня трансаміназ сироватки) обстеженнях.

У контексті застосування ініціальної терапії такі хворі еквівалентні симптомним хворим і тому так само перебувають на підтримуючій фазі лікування, тобто від самого початку приймають цинк чи трієнтин (таблиця 4).

2.2.5. Терапія вагітних пацієнток

Залишається критично важливим, аби вагітні пацієнтки із хворобою Вільсона продовжували приймати специфічні препарати. Свого часу, коли єдиним доступним засобом залишався пеніциламін, жінки під час вагітності переставали його приймати через тератогенні ефекти і внаслідок цього часто вмирили. Сьогодні рекомендованим вибором залишається цинк або трієнтин (таблиця 4В). Згідно з результатами одного з досліджень терапії цинком 26 вагітних у народжених дітей мали місце лише два дефекти – дефект серцевої перегородки, котрий легко піддався хірургічній корекції, і летальна мікроцефалія. Досвід роботи з трієнтином при вагітності недостатній, але, ймовірно, цей середник так само здійснює протекторний ефект на здоров'я матері з низьким рівнем дефектів у новонароджених. Унаслідок названих тератогенних впливів у вагітних жінок пеніциламін не використовують узагалі.

При лікуванні вагітної жінки слід пам'ятати про дуже важливий момент – недостатність міді сама по собі є тератогенним чинником, а отже, фармакотерапія при цьому не мусить бути винятково агресивною. Наприклад, при застосуванні цинку рівень міді у 24-годинній сечі рекомендують утримувати на рівні 50–125 мкг. При вагітності оптимальний інтервал становитиме 75–150 мкг. Аналогічно при терапії трієнтином бажаним показником не-церулоплазмінової міді плазми буде 10–25 мкг/дл, не нижче. Рекомендують моніторинг вагітних жінок кожні 3 місяці з відповідними змінами у дозі.

Уже з'ясовано, що матері, які приймають цинк, не виділяють великих його кількостей із грудним молоком, тому реально продовжувати застосовувати цей препарат під час вигодовування. Подібних досліджень для трієнтину проведено не було.

2.2.6. Терапія дітей

У таблиці 4 подано рекомендації з лікування педіатричних хворих. Терапія початкових проявів, підтримуюча чи терапія безсимптомних пацієнтів співвідноситься з рекомендаціями для дорослих із адекватним зменшенням дози. Рекомендовані педіатричні дози цинку подано в таблиці 5.

Таблиця 5.

Зміни доз цинку в педіатричного хворого

Вік або вага пацієнта	Доза
До 6 років	25 мг двічі на день
6–15 років чи вага 125 фунтів	25 мг тричі на день
16 років і більше чи вага понад 125 фунтів	50 мг тричі на день

Існує обмежений досвід стосовно дітей віком менше 6 років і він практично відсутній щодо дітей менше 3 років, тому лікування педіатричних хворих дуже малого віку включає регулярний моніторинг. Дози трієнтину для дітей віком до 12 років становлять 500–750 мг/добу на 2 чи 3 прийоми.

3. Інші аспекти лікування

3.1. Дієта

Раніше вважалося за стандарт садити пацієнта на дуже жорстку дієту з низьким вмістом міді. Ми провели повторні вимірювання цього елемента у найбільш обмежуваних видах харчових продуктів і виявили лише 2 із незвичайно високим рівнем міді. Це печінка і молюски. Вміст міді у здоровій печінці набагато вищий порівняно з печінкою при хворобі Вільсона. Цей орган можна вживати лише у вигляді паштетів (у невеликій кількості), але не як чистий продукт. Аналогічно і з молюсками – загалом вважають, що після 6–12 місяців терапії допускається вживання страви із значним їх вмістом з розрахунку 1 раз на тиждень. Інші часто обмежувані продукти типу шоколаду, горіхів, грибів та ін. цілком прийнятні як звичний компонент дієти. Звичайно, не слід вживати мідьвмісні вітамінно-мінеральні харчові добавки. Якщо хворий перебуває на зондовому харчуванні, то слід пам'ятати, що більшість таких комерційно доступних розчинів мають надмірну кількість міді. Останні можна застосовувати лише з такого розрахунку, що при їх введенні в організм пацієнта потраплятиме не більше 1,5 мг цього елемента за добу.

3.2. Фізіотерапія та інші допоміжні шляхи лікування

У хворих з вираженими неврологічними проявами хвороби застосування фізіотерапії для підтримки адекватного рівня рухів і фізичної адаптованості залишається винятково важливим. При ускладненні дистонії контрактурами помічними можуть бути фіксація частин тіла у фізіологічному положенні. Оскільки вважається, що в пацієнта почнеться поліпшення приблизно через 6 місяців після початку специфічної терапії, для медиків і парамедичного персоналу є принциповим підтримувати у хворого позитивне ставлення до свого стану і намагатися відновити максимально можливо його фізичні навички.

Відіграє роль у лікуванні й логопедія. Її слід оптимізувати в контексті загальної стабілізації неврологічних функцій. Якщо у хворого утримуються

труднощі в комунікації, то помічними можуть бути спеціальні буквені таблиці чи електронні пристрої.

Якщо процес відновлення триває близько 2 років, у схему лікування слід включити працетерапію. Унаслідок резидуальної інвалідності багато таких хворих ніколи не повертається до своєї попередньої спеціальності і вимагає перекваліфікації. Проте навіть пацієнти з вираженим дефектом можуть одержати позитивні результати хоча б від якоїсь зайнятості.

Дворічний період відновлення також необхідний для розгляду деяких можливостей реабілітаційної хірургії. При формуванні контрактур кисті чи стопи оперативні втручання, спрямовані на видовження сухожил, дають можливість набути кінцівкам більш фізіологічного положення.

3.3. Одночасна терапія печінкових, неврологічних і психіатричних симптомів

Протягом періоду перших 4–6 місяців ініціації специфічної терапії у хворих може виникнути печінкова недостатність. Її лікують аналогічно до печінкової недостатності будь-якого іншого генезу – обмеження в дієті солі, діуретики, лікування енцефалопатії з допомогою дієтичного обмеження білків, неоміцину чи лактулози, терапія варикозно розширених вен, інфекційних ускладнень і т.ін.

Аналогічно специфічного лікування можуть потребувати певні неврологічні прояви. Якщо хворий має дисфагію, її слід детально дослідити на предмет можливої аспірації. Дисфагію без аспірації лікують шляхом переходу на м'яку чи напівм'яку дієту. Виражена аспірація виправдовує накладання гастростоми.

Інші неврологічні симптоми хвороби Вільсона (тремор, брадикінезія з ригідністю чи дистонія) є досить інвалідизуючими. Досвід їх специфічної терапії за даними літератури незначний.

Психіатричні симптоми лікуються як звично, із застереженням щодо застосування психотропних агентів із високим гепатотоксичним потенціалом.

4. Одуження, прогноз і довготерміновий ризик

4.1. Одуження

У хворих із печінковою недостатністю, котрих спочатку лікували трієнтином та цинком, 75% повернення до нормальних показників сироваткового альбуміну потребувало 6,5 місяця, сироваткового білірубину – 3,7 місяця і сироваткової аспартаттрансферази (АСТ) – 5,1 місяця. Усі ці показники були нормальними через 1 рік. Звичайно, гістологічні зміни, включаючи цироз, часто залишаються назавжди, хоч і вони можуть на фоні терапії цинком поступово регресувати. Разом із персистуванням цирозу в таких пацієнтів можуть персистувати й ознаки портальної гіпертензії, наприклад, тромбоцитопенія або лейкопенія внаслідок гіперспленізму.

При неврологічних формах захворювання клінічне поліпшення настає через 5–6 місяців від ініціації специфічної терапії і триває протягом наступних 18 місяців. Резидуальні симптоми, наявні за 24 місяці після початку адекватного лікування, зазвичай постійні, хоча порушення мови можуть стабілізуватися і пізніше. Ступінь відновлення втрачених функцій дуже коливається – у цілому чим більший початковий дефект, тим більша ймовірність серйозної інвалідизації навіть на фоні терапії.

Психіатричні симптоми зазвичай еволюціонують паралельно з неврологічними – тобто поліпшуються за 1 рік лікування і в більшості випадків зникають за 2 роки. Слід також пам'ятати, що часто деякі психіатричні симптоми існують у пацієнта задовго до розвитку клінічно чіткої хвороби Вільсона і не пов'язані з останньою. Особливо це стосується ситуацій, коли часовий період між появою психіатричних та неврологічних проявів становить більше 5 років.

4.2. Довготерміновий ризик

Пацієнти із хворобою Вільсона та одночасною портальною гіпертензією мають певний ризик кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка. Найвищий він при печінковій недостатності. Якщо хворий уже мав таку кровотечу, то ризик наступної винятково високий. Це ускладнення лікується ургентно і не має якоїсь специфіки в невідкладній терапії порівняно з кровотечею іншої етіології. Згідно з досвідом різних авторів, ризик цієї кровотечі поступово знижується паралельно із тривалим специфічним лікуванням хелатами, можливо, через редукцію запальних змін у печінковій паренхімі з подальшим зменшенням портальної гіпертензії.

У більшості пацієнтів після стабілізації печінкових показників цей орган адекватно функціонує протягом усієї решти людського життя. У багатьох клініках не є рідкістю пацієнти із хворобою Вільсона віком більше 70 років. Тобто при відповідному фармакологічному контролі за рівнем міді захворювання печінки не прогресує; те саме можна сказати і про лейкопенію та тромбоцитопенію. Звичайно, слід уникати навантажень на цю залозу, – тому важлива вакцинація від гепатиту А і В, а також уникнення прийому гепатотоксичних лікарських середників.

У неврологічних пацієнтів дисфагія та аспірація є факторами ризику гострої пневмонії і хронічних пульмонологічних захворювань. Загалом після 1–2 років лікування дисфагія доходить до такого стану, що аспірація більше не трапляється. Тому накладання гастростоми протягом цього періоду є справді рятівним. Неврологічні хворі з вираженою дискоординацією мають підвищений ризик нещасних випадків.

Пацієнти із психіатричними симптомами іноді мають сильну депресію і суїцидальні ідеї. Разом з тим ми мали лише один випадок, коли хворий із хворобою Вільсона хотів покінчити з собою, та й той мав скоріше демонстративний характер.

4.3. Трансплантація печінки

Як уже було сказано, щодо хворих з печінковою недостатністю слід визначити, який напрямок лікування є для них найліпшим – консервативна терапія чи трансплантація печінки. Критерії, необхідні для такого аналізу, подано в таблицях 3А і В. Пацієнти з важким ступенем недостатності зазвичай потребують операції, із легким середнім – фармакотерапії. Там же подано додатковий критерій – прогностичний індекс Нейзера. Якщо кількість балів за шкалою Нейзера становить 6 і менше, хворий може йти на терапії пеніциламіном, якщо 7 та вище – ні. І хоча вдавалося лікувати комбінацією цинку і тріентину пацієнтів із кількістю балів 9, вищезгадані директиви є помічними у загальномедичній практиці.

Загальновизнані директиви, наприклад, шкала Child-Turcotte-Pugh, були розроблені для поширених і часто невиліковних захворювань. Хвороба Вільсона –

єдина у своєму роді виліковна патологія, і її консервативну терапію, наприклад, запропоновану в таблицях 3А і В, слід застосовувати набагато ширше.

Ще один момент, про який треба сказати, – трансплантація печінки для хворого з неврологічними проявами хвороби. До неї вдаватися не слід. Застосування специфічних препаратів-хелатів може дати такий самий ефект за меншу ціну, з кращими профілем безпеки і довготерміновим прогнозом.

5. Резюме

Актуальний огляд зосереджується на лікуванні хвороби Вільсона. Ключовим моментом у ньому є вибір специфічного препарату (чи препаратів) для різних стадій та форм захворювання. Лікарям не слід використовувати як середник першого ряду пеніциламін. Для початкового лікування пацієнта з печінковою недостатністю на фоні основної хвороби ми рекомендуємо комбінацію трієнтину та цинку, при нейро-психіатричних проявах – тетратіомолібдат і цинк. При відсутності першого медикаментом другого ряду стає лише цинк. Для підтримуючої терапії (зазвичай через 2–4 місяці після ініціальної), у безсимптомних хворих, вагітних лікарями другого вибору залишаються цинк і трієнтин. Рекомендації з моніторингу ефективності і безпеки фармакотерапії подано вище. Трансплантація печінки має бути застосована лише у хворих із важкою печінковою недостатністю, до неї ніколи не слід вдаватися в разі неврологічних форм хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007 Feb 3;369(9559):397-408.
2. Brewer GJ. Zinc and tetrathiomolybdate for the treatment of Wilson's disease and the potential efficacy of anticopper therapy in a wide variety of diseases. *Metallomics*. 2009;1(3):199-206.
3. Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotox Res*. 2010 Jul;18(1):100-5.
4. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Pathology, clinical features and treatments of congenital copper metabolic disorders--focus on neurologic aspects. *Brain Dev*. 2011 Mar;33(3):243-51.
5. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:173-87.
6. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease--a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Dig Liver Dis*. 2007 Jul;39(7):601-9.
7. Merle U, Stremmel W, Encke J. Perspectives for gene therapy of Wilson disease. *Curr Gene Ther*. 2007 Jun;7(3):217-20.
8. Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010 Jun;15(3):269-76.
9. Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:681-709.
10. Schilsky ML. Wilson disease: current status and the future. *Biochimie*. 2009 Oct;91(10):1278-81.

11. Walshe JM. Monitoring copper in Wilson's disease. Adv Clin Chem. 2010;50:151-63.
12. Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, Houwen RH. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009 May 1;29(9):947-58.

**Ю.М. ПАНИШКО, С.С. ЛОЗИНСЬКА,
І.О.ФІЛЬЧАГОВА**

**МИКОЛА МИХАЙЛОВИЧ АМОСОВ
ТА ЙОГО ФІЛОСОФІЯ ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ**

Стаття присвячена філософії здорового способу життя в працях академіка М.М. Амосова

Ключові слова: людина, здоров'я, здоровий спосіб життя.

Статья посвящена философии здорового образа жизни в трудах академика М.М. Амосова

Ключевые слова: человек, здоровье, здоровый образ жизни

Paper is devoted to the philosophy of a healthy lifestyle in the works of Academician N.M. Amosov

Key words: people, health, healthy lifestyle



**Учасники V Республіканської конференції
“Вопросы легочной хирургии”
(Львів, 18.10.1968 р.)**

**Нижній ряд: проф. М.Амосов,
проф. Н.Герасименко,
проф. М. Перельман
Верхній ряд: доц. Д. Бабляк,
ас. Р. Орач, доц. І. Мітюк,
ас. В. Голубченко**

Одному з авторів цієї статті пощастило не лише бачити операції М.М. Амосова у 1966 р. слухати його публічні лекції (Київ, Львів), але разом з колегами кафедри торакальної хірургії та анестезіології Львівського державного медичного інституту безпосередньо спілкуватися упродовж 1966-1970 рр. під час відвідин Львівської клініки видатним хірургом. Під час однієї зустрічі в клініці було зроблено це фото.

Сьогодні, коли Миколи Михайловича Амосова вже немає і для багатьох людей, які стали на шлях пізнання, необхідні високі духовні орієнтири та збереження спадщини величного сучасника. Віддати данину його творчості, його