

Клинические рекомендации

## Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона-Коновалова)

Кодирование по Международной E83.0  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных со  
здоровьем:

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 202\_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

## Оглавление

Список сокращений .....	3
Термины и определения .....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
<b>1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....</b>	<b>9</b>
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	12
2.2 <i>Физикальное обследование</i> .....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	15
2.5 Иные диагностические исследования .....	17
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	19
3.1 Консервативное лечение .....	19
3.1.1 <i>Диетотерапия</i> .....	19
3.1.2 <i>Медикаментозная терапия</i> .....	20
3.1.3 <i>Терапия осложнений</i> .....	24
<b>Pregnancy</b> .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3.2 Хирургическое лечение .....	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	25

<b>6. Организация оказания медицинской помощи</b> .....	27
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	28
7.1 Исходы и прогноз.....	28
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	30
Список литературы .....	32
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	39
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	41
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	45
Приложение А3.1 Связанные документы .....	45
Приложение А3.2 Клинические признаки БВ .....	47
Приложение А3.3 Диагностические критерии БВ (причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов).....	48
Приложение А3.4 Схема диагностики болезни Вильсона.....	49
Приложение А3.5 Расшифровка примечаний.....	49
Приложение Б1. Алгоритмы действий врача .....	51
Приложение В. Информация для пациентов .....	52
<b>Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях</b> .....	53
Приложение Г1 Диагностическая оценочная шкала Болезни Вильсона, Leipzig, 2001 [3, 24].	53

## **Список сокращений**

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

БВ – болезнь Вильсона

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

МНО – международное нормализованное отношение

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПИ – протромбиновый индекс

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ЭЭГ - электроэнцефалография

## Термины и определения

**Хелатная терапия** – способ лечения, заключающийся во введении препаратов, связывающих и выводящих из организма ионы тяжелых металлов.

**Гепатомегалия** – увеличение печени.

**Спленомегалия** – увеличение селезенки.

**Стеатоз печени** – наиболее распространенный гепатоз, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира.

**Фиброз печени** – разрастание соединительной ткани органа, возникающее при чрезмерном накоплении белков внеклеточного матрикса (основы соединительной ткани).

**Цирроз печени** – хроническое заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, или стромой.

# **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Болезнь Вильсона (БВ)** (синонимы: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся различными неврологическими, печеночными, психиатрическими, костно-мышечными нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1]. Относится к числу трудно диагностируемых заболеваний в связи с длительным латентным течением, и большим полиморфизмом клинической симптоматики. БВ может клинически манифестировать, как в детском и подростковом возрасте, так и в более старшем возрасте.

В связи с тем, что у детей в подавляющем большинстве случаев диагностируется печеночная форма болезни, необходимо проводить обследование на данное заболевание у всех пациентов с патологией печени неуточненной этиологии [2 - 12].

## **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Патологический ген, ответственный за развитие БВ – ген *ATP7B*, локализован на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1), состоит из 21 экзона и примерно 7,5 тысяч гетероциклических оснований нуклеиновой кислоты. Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный. В настоящее время известно около 1458 мутаций гена *ATP7B*, из которых 656 идентифицированы в патогенезе заболевания. [13, 14] Наиболее распространенной мутацией в гене *ATP7B* среди европеоидной расы является мутация 3207C>A (H1069Q) в экзоне 14. Около 50-80% пациентов с БВ, проживающих в странах Центральной, Восточной и Северной Европы являются носителями по крайней мере одной аллели с данной мутацией. Среди европейского населения встречаются также мутации в экзоне 8 (2299insC, G710S), в экзоне 15 (3402delC), в экзоне 13 (R969Q). Однако, частота встречаемости данных мутаций составляет менее 10%. [3, 4, 15] Заболевание проявляется при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве мутаций гена *ATP7B*. [16]. В России среди пациентов с подтвержденным диагнозом БВ доля больных с мутацией по H1069Q в гетерозиготном состоянии составляет 50%, доля больных с мутацией по H1069Q в гомозиготном состоянии – 26,3%. Такое различие может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов в проведенной работе. [17]

*АТР7В* – ген экспрессируется, в основном, в печени и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу (АТФ-аза-7В, АТФ-аза-2, АТФ-аза Р-типа). Генетически детерминированное снижение функции медь-транспортирующей АТФ-азы в результате молекулярных дефектов в гене *АТР7В* приводит к снижению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин, в результате экскретируется и циркулирует апоцерулоплазмин (ненагруженный медью, срок полувыведения которого сокращается вдвое, что и объясняет гипоцерулоплазминемия), а медь накапливается в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, роговице глаза, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений БВ. Вся циркулирующая (в сыворотке крови) медь связана церулоплазмином, парадокс БВ, при которой отмечается низкий уровень меди в сыворотке крови при перегрузке тканей, объясняется низким уровнем церулоплазмينا. Перегруженные медью гепатоциты распадаются и это приводит к формированию стойкого синдрома цитолиза. Свободная (не связанная церулоплазмином) медь крайне токсична и провоцирует гемолитические кризы [4].

В организм медь поступает в основном с пищей. Наиболее богаты медью следующие продукты: печень, моллюски, крабы, креветки, устрицы, лобстеры, соевые бобы, шоколад, орехи.

Среднее потребление меди 0,9—2,3 мг/сут. Установленные уровни потребности 0,9—3,0 мг/сут. Верхний допустимый уровень потребления 5 мг/сут. Физиологическая потребность для взрослых – 1,0 мг/сут, для детей – от 0,5 до 1,0 мг/сут. [18].

Дефицит меди в организме может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (0,9 мг/сутки и менее), а порог токсичности для человека равен 200 мг/сутки. Различные мутации могут влиять на функцию АТФ-азы 7В в большей или меньшей степени, поэтому, можно предположить, что при некоторых мутациях нарушается экскреция меди в желчь, но при этом встраивание меди в церулоплазмин и его экскреция в кровь не изменяется.

Патогенные эффекты избытка меди в клетке опосредованы генерацией свободных радикалов, которые истощают клеточные запасы глутатиона и токоферола, окисляют липиды, ферменты и белки цитоскелета. Вследствие повышения внутриклеточной концентрации меди повреждается множество внутриклеточных систем, хотя точная клеточная мишень, на которую воздействует избыток меди, неизвестна. На ранних стадиях печеночно-клеточного повреждения вовлечение в процесс эндоплазматического ретикулума, митохондрий, пероксисом и ядрышек в сочетании со снижением активности митохондриальных ферментов ведет к перекисному окислению липидов, накоплению триглицеридов, а далее – к некрозу гепатоцитов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид

стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Лизис перегруженных медью гепатоцитов приводит к повышению уровня свободной меди в сыворотке крови и, следовательно, компенсаторному повышению суточной экскреции ее с мочой и накоплению в органах-мишенях [19].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

По данным современных исследований, распространенность БВ составляет около 1:7 000 – 10 000. [20, 21] Широко цитируемая цифра распространенности 1:30 000 для БВ с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90 была оценена в 1984 году и с тех пор подвергалась сомнениям в более поздних исследованиях. [21, 22, 23, 24] По данным анализа ситуации в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов в России в 2014-2015 году было зарегистрировано всего 572-602 пациента с диагнозом БВ, что составило 0,39-0,41 на 100 000 населения. Из них детей 16,9%. [25]

### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)**

E83.0 – Нарушения обмена меди.

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая картина БВ характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Этот полиморфизм отражен в различных классификациях заболевания. [26, 27]. В настоящее время используется классификация форм БВ, построенная на клинических признаках болезни, сочетания поражения печени и центральной нервной системы [28] , предложенная J.Walsh (1983 г.):

- бессимптомная форма;
- печеночная форма;
- церебральная форма;
- смешанная форма.

**Таблица 1. Классификация Болезни Вильсона по преобладающим симптомам [28]**

<b>Клиническая форма БВ</b>	<b>Основные клинические симптомы</b>
-----------------------------	--------------------------------------

<b>Клиническая форма БВ</b>	<b>Основные клинические симптомы</b>
Печеночная форма	
Доклиническая форма (бессимптомная)	Нет, диагностика до проявления симптомов
Печеночная (абдоминальная)	Острые и хронические декомпенсированные заболевания печени; цирроз печени
Неврологическая форма прогрессирования	
Псевдопаркинсонизм (тремор и мышечная ригидность) (Дрожательно-ригидная форма)	Брадикинезия/гипокинезия, ригидность, гипомимия, невыраженные тремор в покое, постуральный/интенционный тремор, дизартрия, гиперсаливация
Псевдосклеротический (Дрожательная форма)	Постуральный, порхающий, интенционный тремор, церебральная атаксия, акроатаксия, дизартрия (сканирование)
Смешанная форма (Аритмо-гиперкинетическая форма)	Хореотическая, атетотическая, торсионная дистония гиперкинезия,

В России наиболее распространена классификация Н.В. Коновалова (1960 г.), где распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии, в зависимости от вовлечения в

патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики [27].

- Брюшная (абдоминальная) форма – тяжелое поражение печени, приводящее к смерти до появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет при отсутствии терапии;
- Ригидно-аритмо-гиперкинетическая или ранняя форма отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, без лечения заканчивается летально;
- Дрожательно-ригидная форма, наиболее часто встречающаяся, начинается в юношеском возрасте, протекает медленнее, с периодическими ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой. Характеризуется одновременным развитием тяжелой ригидности и дрожания. Дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет;
- Дрожательная форма начинается в возрасте 20-30 лет, протекает довольно медленно (10-15 лет и больше). Преобладает дрожание, ригидность появляется лишь в конце болезни. В ряде случаев наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжелые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.
- Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других форм. Типичные для гепатоцеребральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжелым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клиническая картина БВ характеризуется многообразием симптомов и манифестирует в возрасте от 3 до 74 лет (средний возраст 13,2 года), однако редко можно увидеть развернутую симптоматику до 5-летнего возраста [29, 30, 31].

Развернутая клиническая картина БВ обусловлена избыточным накоплением меди в различных органах и тканях и преимущественно проявляется симптомами поражения печени, центральной нервной системы, глаз, реже почек, костей, сердца, желез внутренней секреции.

Неврологическая симптоматика БВ манифестирует позже, чем поражение печени, в большинстве случаев на втором – третьем десятилетии жизни, но может проявляться и в детском возрасте до 10 лет. [32, 33] Клиника включает дистонии, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидностью и тремором покоя. Ранние неврологические признаки болезни у детей выражаются в поведенческих нарушениях, отставании в учебе, проблемах при выполнении заданий, требующих сочетанной координации работы рук и глаз, ухудшении мелкой моторики, изменяется почерк (микрография, характерная для болезни Паркинсона). Также описывается псевдобульбарный паралич с дисфагией, дизартрией, гиперсаливацией, тремором, непроизвольные движения, спастические движения, мигреноподобные головные боли, нарушение сна. Судороги встречаются редко.

Психиатрические проявления. Наряду с поведенческими нарушениями психиатрические проявления включают депрессию, тревожность, психоз. У детей снижается успеваемость в школе, появляется лабильное настроение, неадекватное, агрессивное поведение. У большинства пациентов с неврологической и/или психиатрической манифестацией БВ развивается цирроз печени, длительно протекающий бессимптомно. [4, 31,34]

Симптомы поражения печени при БВ весьма вариабельны, среди детей имеют тенденцию к более ранней манифестации, чем неврологическая симптоматика. Клинический дебют БВ может проявляться в виде фульминантного гепатита, проявляющегося коагулопатией, энцефалопатией, Кумбс-негативной гемолитической анемией, печеночно-клеточной и почечной недостаточностью, с выявлением значительного превышения меди в сыворотке крови и моче [3, 4, 31].

Клиническая картина хронического гепатита при БВ мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза ~~печени~~, что диктует необходимость исключения БВ у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы с наличием или без признаков цирроза печени. Характерной чертой хронического гепатита при БВ является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и билирубинового обмена с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы при морфологическом исследовании биоптатов печени. БВ может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с выявлением повышенного уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител, следовательно, необходимо

исключать болезнь Вильсона и у пациентов с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии. [31]

Помимо неврологической/психиатрической симптоматики к другим внепеченочным проявлениям относятся почечные нарушения (аминоацидурия, нефролитиаз) [35, 36], преждевременный остеопороз, артрит [37], кардиомиопатия [38].

Патогномоничным симптомом БВ являются кольца Кайзера-Флейшера – отложение меди на десцеметовой мембране роговицы. У детей с бессимптомным и легким печеночным течением БВ обычно не визуализируются. [39]. Кольца Кайзера-Флейшера определяются при осмотре с помощью щелевой лампы в 85,5% наблюдений при наличии развернутой неврологической симптоматики [40]. Однако кольца Кайзера-Флейшера не всегда специфичны для БВ, и могут формироваться у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями или при холестазах новорожденных. [41, 42]

*Основные проявления БВ приведены в Приложении А3.2*

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

*Скрининг на БВ должен проводиться у взрослых и детей старше 1 года, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления острой печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологического нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативной гемолитической анемии, отягощенный семейный анамнез по БВ. Диагностика БВ базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования [3, 4, 31].*

*Предложена диагностическая оценочная шкала, основанная на всех доступных тестах, утвержденная на 8 Международном собрании по болезни Вильсона Leipzig, 2001 [26] в Приложении Г1*

*При наличии колец Кайзера-Флейшера, снижения концентрации церулоплазмينا и повышения базальной экскреции меди с мочой диагноз болезни Вильсона не вызывает сомнений. Однако в ряде случаев клинические симптомы могут отсутствовать или быть неспецифичными, а лабораторные данные находиться в пределах нормальных величин, что затрудняет скрининговую диагностику БВ и требует дальнейшего углубленного обследования пациентов с проведением пункционной биопсии печени с количественной оценкой меди в биоптатах и молекулярно-генетического тестирования с целью выявления мутаций гена ATP7B (Приложение А3.3, Приложение А3.4) [4, 12].*

## **2.1 Жалобы и анамнез**

См. раздел «Клиническая картина»

*Следует обследовать на БВ пациентов старше 1 года при наличии изменений со стороны печени, независимо от степени тяжести поражения органа, как при асимптоматическом повышении трансаминаз, так и при циррозе с гепатоспленомегалией, асцитом, при острой печеночной недостаточности [31].*

*Следует обследовать на БВ пациентов (подростков и взрослых) с необъяснимыми когнитивными, психиатрическими нарушениями, двигательными расстройствами [29, 31].*

## **2.2 Физикальное обследование**

При физикальном осмотре следует оценить наличие:

- Смуглого («медного») цвета кожи;
- Желтушности склер;
- Незначительной или умеренной гепатомегалии;
- Спленомегалии
- Колец Кайзера-Флейшера на роговице

**Комментарий:** *для точной визуализации колец Кайзера-Флейшера необходимо провести осмотр в целевой лампе офтальмологом. Отсутствие данного признака не исключает диагноз БВ, в том числе у пациентов с выраженной неврологической симптоматикой.*

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

• С целью своевременного выявления анемии, контроля терапевтического эффекта и предупреждения побочных действий лекарственной терапии рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с подозрением на БВ. [3, 31, 43, 44].

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** *в ряде случаев при манифестации БВ выявляется острый гемолиз, спровоцированный инфекцией или приемом лекарственных препаратов.*

• Всем пациентам с подозрением на БВ рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности

щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови) для подтверждения/исключения печеночной, почечной недостаточности [3, 31].

#### **(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** при остром течении БВ с печеночной недостаточностью отмечается повышение уровня общего билирубина ( $>300$  мкмоль/л,  $>17,5$  мг/дл) с умеренным повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (100-500 МЕ/л), низким уровнем активности щелочной фосфатазы ( $<40$  МЕ/л) [46].

Для прогностической оценки тяжести печеночной недостаточности следует оценивать индекс щелочная фосфатаза (в МЕ/л) / общий билирубин (в мг/дл)  $< 2,0$ ; индекс АСТ/АЛТ  $> 4,0$ . Комбинация указанных индексов имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность при жизнеугрожающем патологическом состоянии [46].

- Всем пациентам рекомендуется проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (МНО) с целью контроля синтетической функции печени и прогнозирования дальнейшей тактики ведения пациента [3, 4, 31].

#### **(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** у пациентов со сниженной функцией печени отмечается снижение протромбинового индекса (ПИ) и повышение международного нормализованного отношения (МНО).

При диагностике острой печеночной недостаточности для прогнозирования выживаемости и решения вопроса о необходимости проведения трансплантации печени требуется измерение общего билирубина, АСТ и протромбинового времени [4, 47].

- Всем пациентам старше 1 года с подозрением на БВ рекомендуется проведение исследования уровня церулоплазмينا в крови с целью установления диагноза БВ [3, 4, 31, 48].

#### **(УУР – А, УДД – 1)**

**Комментарий:** в норме уровень церулоплазмينا в крови находится в диапазоне 20-40 мг/дл. При уровне церулоплазмينا  $<10$  мг/дл отмечается высокая вероятность течения БВ. [3, 31]

Помимо БВ сывороточный церулоплазмин может быть понижен у гетерозиготных носителей, при потере белков с почками, мальабсорбции, при терминальной стадии печеночной недостаточности любой этиологии, ацерулоплазминемия отмечается при болезни Менкеса (X-сцепленное заболевание при котором нарушается клеточный транспорт меди) [49].

*Концентрация церулоплазмина может быть повышена при остром воспалении, а также при гиперэстрогемии, например, в период беременности или при приеме препаратов эстрогенового ряда [3].*

*Нормальный уровень церулоплазмина не исключает БВ и требует дальнейшего дообследования. Среди детей с подтвержденным диагнозом БВ, у 20% уровень церулоплазмина не снижен. [39, 50, 51]*

*У новорожденных вплоть до 6 месяцев физиологическая концентрация церулоплазмина в крови очень низкая, постепенно с возрастом его уровень повышается, достигая своего пика выше, чем у взрослых, в раннем детстве (примерно 30-50 мг/дл), затем постепенно опускается до стандартных значений. [52] Не следует проводить исследование определения уровня церулоплазмина в крови для диагностики БВ ранее возраста 1 года из-за его неинформативности.*

- Для постановки диагноза и мониторинга фармакотерапии всем пациентам рекомендовано исследование уровня меди в крови и определение уровня свободной меди [3, 4, 31].

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** *уровень общей меди в крови включает в себя медь, связанную с церулоплазмином (в норме составляет 90-95% от общей меди). Поэтому, несмотря на избыток меди в организме при БВ, концентрация меди в крови снижена пропорционально концентрации церулоплазмина. При этом концентрация свободной «нецерулоплазминовой» меди повышается выше 200 мкг/л (норма <150 мкг/л) и составляет 40-80% общей меди сыворотки. Следует определять концентрацию свободной «нецерулоплазминовой» меди в качестве диагностического теста [4]:*

**Свободная медь (мкг/л) = общ медь (мкг/л) – (3,15 x церулоплазмин крови (мг/дл))**

*У пациентов при отсутствии лечения уровень свободной меди находится в диапазоне 200-250 мкг/л, в норме <150 мкг/л.*

*Определение меди в крови имеет низкую диагностическую ценность, но может быть полезно при мониторинге фармакотерапии [31].*

- Всем пациентам с подозрением на БВ рекомендуется определение суточной экскреции меди в моче. Данный метод необходим для диагностики заболевания, а также для мониторинга лечения [48].

**(УУР – А, УДД – 1)**

**Комментарий:** у нелеченых пациентов суточная экскреция меди с мочой отражает количество свободной «нецерулоплазминовой» меди в циркулирующей крови. Для точного определения суточной экскреции меди с мочой следует оценить объем суточной мочи и уровень креатинина в моче за сутки. [3] В случае почечной недостаточности данное исследование неприменимо. Диагностически значимый для БВ пороговый уровень экскретируемой меди с мочой за сутки  $>100$  мкг/24 часа (1,6 мкмоль/24 часа), однако у 25% бессимптомных детей с подтвержденным диагнозом суточный уровень меди в моче составлял более низкие значения [39, 53]. Уже при уровне меди в моче  $>40$  мкг/24 часа (0,65 мкмоль/24 часа) следует провести дообследование (чувствительность 78.9% и специфичность 87.9%) [54]. Увеличение суточной экскреции меди с мочой возможно при других заболеваниях печени (, у некоторых гетерозиготных носителей мутации БВ [3].

Поскольку экскреция меди с мочой может увеличиваться при различных заболеваниях печени (аутоиммунный гепатит, хронические активные заболевания печени, холестаза, острая печеночная недостаточность другого генеза), в качестве средства повышения чувствительности и специфичности определения суточной экскреции меди в моче была предложена провокационная проба с пеницилламином. Проба заключается в приеме пеницилламина\*\* в дозе 20 мг/кг/сут в два приема с интервалом 12 часов. Если данные по определению суточной экскреции меди с мочой неубедительны, десятикратное и более повышение меди в моче после провокационной пробы с пеницилламином\*\* позволяет с большей уверенностью говорить о БВ. Провокационная проба стандартизована только у пациентов детского возраста. Данное исследование используется редко в связи с ненадежностью при исключении БВ у бессимптомных сиблингов [55].

- Всем пациентам с биохимическими и клиническими данными, указывающими на БВ рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования с целью подтверждения диагноза [48].

**(УУР – А, УДД – 1)**

**Комментарий:** возможен поиск частых мутаций, а в случае их отсутствия – полное секвенирование гена АТР7В. (Комплекс исследований для диагностики болезни Вильсона-Коновалова)

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендуется всем пациентам с подозрением на БВ проведение ультразвукового исследования (УЗИ) печени, желчного пузыря и протоков, селезенки (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) с целью диагностики поражений гепатобилиарной системы [56, 57].

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** по данным УЗИ может быть выявлена гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени в виде гиперэхогенности и мелкоочаговой диффузной неоднородности. При наличии цирроза в паренхиме визуализируются узлы регенерации, увеличение селезенки, расширение ствола воротной и селезеночной вен, при цветовом доплеровском картировании – признаки портальной гипертензии.

Изменения на УЗИ не являются специфичными для БВ, поэтому данное исследование не имеет диагностического значения, но может быть полезно для неинвазивной оценки структурных изменений в печени и мониторинга эффективности лечения.

- Рекомендуется проведение фиброэластографии печени (Эластометрия печени) с целью выявления цирроза печени у впервые диагностируемых пациентов и для оценки динамики состояния на фоне проводимой терапии [58, 59].

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** исследование целесообразно для неинвазивной оценки выраженности фиброза печени при БВ.

- Всем пациентам с неврологической симптоматикой рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга топометрической и/или компьютерной томографии (КТ) головного мозга до начала лечения. [4, 60]

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** наиболее часто выявляются понижение плотности на КТ и гиперинтенсивность сигнала в T2 и T1 режимах МРТ в области базальных ядер головного мозга. Также выявляются изменения сигнала в области ствола головного мозга, таламуса, мозжечка в сочетании с диффузной атрофией коры и белого вещества головного мозга. Изменения МР-сигнала от структур головного мозга могут отсутствовать у 7-17% детей со смешанной формой БВ при наличии неврологической симптоматики в виде тремора, дизартрии и изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу. В то же время изменения на МРТ и КТ головного мозга могут опережать развитие неврологической симптоматики в 10% случаев БВ и быть обратимыми на фоне медьхелатирующей терапии.

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками БВ проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) (при диагностике и далее при судорожном синдроме по показаниям) с целью своевременной диагностики и контроля лечения судорожного синдрома [61].

(УУР – С, УДД – 5)

**Комментарии:** также проводится электроэнцефалография с видеомониторингом.

- Пациентам с подозрением на БВ рекомендуется консультация врача-офтальмолога с осмотром с щелевой лампой для обнаружения колец Кайзера-Флейшера или других поражений глаз. [3, 4, 31, 62]

(УУР – В, УДД – 4)

**Комментарий:** офтальмологические проявления при БВ включают в себя кольца Кайзера-Флейшера и медную катаракту по типу «подсолнух». Кольца Кайзера-Флейшера представляют собой отложение депозитов меди на внутренней поверхности роговицы в десцеметовой оболочке. Визуализация кольца Кайзера-Флейшера производится при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы, иногда при помощи гониолинз, в далеко зашедших стадиях заболевания можно видеть кольцо невооруженным взглядом. Гораздо реже при БВ встречается развитие медной катаракты в виде «подсолнуха». Катаракта не влияет на остроту зрения и визуализируется при помощи щелевой лампы в виде серого или золотого диска на передней оболочке хрусталика, от которого радиально отходят лучи на периферию хрусталика [3, 4, 31].

## 2.5 Иные диагностические исследования

- При нормальном уровне церулоплазмина, незначительном повышении экскреции меди с мочой с целью дифференциального диагноза, а также для определения стадии поражения печени рекомендовано проведение пункционной биопсии печени (чрескожная, биопсия печени под контролем ультразвукового исследования) с окраской на медь и количественным определением содержания меди в ткани печени (Чрескожная биопсия печени, Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования) с количественным определением содержания меди в ткани печени и гистологическим исследованием биоптата (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени) с целью установления диагноза

(УУР – С, УДД – 5)

**Комментарий:** Образец биоптата должен быть не менее 1 см в длину. [3, 4, 31]

Содержание меди в ткани печени  $>250$  мкг/г (4 мкмоль/г) сухого веса является доказательством наличия БВ. Снижение диагностического порога до 70-250 мкг/г (1,2-4 мкмоль/г) повышает чувствительность метода с 83% до 96,5%, в то время как

специфичность остается достаточно высокой 95,4% 98,6% соответственно. [63] Главная проблема данного метода - неравномерное распределение меди в ткани печени, из-за чего результаты анализа могут быть занижены при ошибке в заборе образца, это следует учитывать при интерпретации результатов.[3, 4, 40, 63, 64, 65] Концентрация меди в печени может повышаться при длительно существующем холестазе, при синдромах идиопатического медного токсикоза и др.

Морфологические изменения печени при БВ не являются патогномоничными и включают в себя на ранних стадиях признаки жировой инфильтрации гепатоцитов (крупнокапельной и мелкокапельной), гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз, а также преобладание минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса в сочетании с высокой долей выраженных фибротических изменений. Как полагают, жировая дегенерация гепатоцитов при БВ связана с оксидативным повреждением митохондрий с последующим нарушением метаболизма липидов, а воспалительные проявления – с перекисным окислением липидов, генерацией свободных радикалов и истощением запасов глутатиона в результате накопления избытка меди в гепатоцитах. Описаны гистологические изменения печеночной паренхимы по типу аутоиммунного гепатита, вирусного, алкогольного и лекарственного поражения печени. По мере прогрессирования повреждений паренхимы, формируется фиброз и, впоследствии, цирроз печени. Обычно встречается гистологическая картина крупноузлового цирроза печени в исходе болезни Вильсона, однако, описаны случаи и мелкоузлового цирроза. Для качественного выявления депозитов меди в печеночной ткани используются различные гистохимические методы окраски (родамин, рубеоновая кислота, орсеин, метод Тиммса с серой), однако, все они имеют низкую диагностическую ценность [65, 66, 67, 6868].

- Рекомендуется участие в диагностике и ведении пациентов с БВ мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [3, 4, 31, 44].

#### **(УУР - В; УДД - 2)**

**Комментарий:** *Диагностика и терапия БВ у детей осуществляется с привлечением следующих специалистов: врач-гастроэнтеролог, врач-офтальмолог, врач-невролог, врач-психиатр, врач-нефролог, врач-гематолог/врач-детский гематолог, врач-хирург/врач-детский хирург, медицинский психолог.*

- После подтверждения диагноза БВ у пробанда, рекомендована консультация врача-генетика и проведение диагностического поиска по данному заболеванию среди родственников первой линии, включая сиблингов, родителей и потомков для своевременного выявления патологии. [3, 4, 31, 48]

**(УУР – А, УДД – 1)**

**Комментарий:** *Следует провести консультацию врача-генетика. При тщательном сборе анамнеза родственников по прямой линии необходимо уделять внимание выявлению эпизодов желтухи, заболеваний печени, ранней симптоматики неврологических отклонений. Проводится лабораторно-инструментальное обследование пациента: анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспаратаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови) с исследованием метаболизма меди (уровень церулоплазмينا в сыворотки крови, суточная экскреция меди с мочой), офтальмологический осмотр с целью выявления наличия/отсутствия колец Кайзера-Флейшера). По результатам - решается вопрос о необходимости проведения биопсии печени с количественной оценкой меди и молекулярно-генетического исследования мутаций гена АТР7В (Комплекс исследований для диагностики болезни Вильсона-Коновалова)..*

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### **3.1.1 Диетотерапия**

- Рекомендовано ограничение потребления продуктов богатых медью до наступления ремиссии симптомов и нормализации работы печени пациентам, получающим хелатную терапию с целью ограничения поступления меди в организм и предотвращения ее токсических эффектов [12, 31].

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарий:** *ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы). Как минимум, в течение первого года лечения, используется свободная от меди вода, при необходимости устанавливаются очистительные фильтры для контроля уровня содержания меди в водопроводной воде, т.к. при ее доставке могут использоваться*

медные трубы. Запрещается использовать медную посуду для приготовления и хранения пищи. Необходимо избегать приема витаминных и минеральных препаратов, содержащих медь. Диетические рекомендации приводят к замедлению прогрессирования заболевания, однако не могут использоваться как единственная линия терапии.

Основным методом лечения БВ является медьэлиминирующая терапия, а при резистентности к медикаментозному лечению проводится трансплантация печени. Весь период лечения можно разбить на начальную фазу и фазу поддерживающей терапии. Критерием перехода на поддерживающую терапию является нормализация показателей обмена меди при двух последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 месяца.

### **3.1.2 Медикаментозная терапия**

- Если пациенту выставлен диагноз БВ, рекомендовано назначение препарата Пеницилламин\*\* в начальной дозе 250-500 мг в сутки с постепенным увеличением с целью связывания свободной меди и ускорения ее экскреции с мочой [3, 4, 31, 69, 70, 71].

**(УУР – В, УДД – 1)**

**Комментарий:** является препаратом выбора при лечении болезни Вильсона. Пеницилламин\*\* представляет собой производное пенициллина, молекула которого содержит свободную сульфгидрильную группу, с помощью которой осуществляется хелаторная активность данного препарата. Пеницилламин\*\* мобилизует медь из печени и других органов и увеличивает ее мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотioniнов. Пеницилламин\*\* назначается за 1 час или через 2 часа после приема пищи, т.к. еда снижает кишечную абсорбцию препарата. Начальные дозы при терапии составляют 250-500 мг в сутки с постепенным (каждые 4-7 дней) увеличением дозы на 250 мг до лечебной дозировки 1000-1500 мг в сутки, которая дается в 2-4 приема. Для детей начальная доза Пеницилламина\*\* 250 мг/сут с увеличением до терапевтической дозировки 20 мг/кг/сут/ в 3-4 приема. Коррекция дозы препарата производится по мере снижения уровня экскреции меди с мочой. Терапия назначается пожизненно. Пациенты, прекратившие прием Пеницилламина\*\*, рискуют развить печеночную декомпенсацию или острую печеночную недостаточность.

Побочные эффекты на терапию Пеницилламином\*\* развиваются в 30% наблюдений. У пациентов со смешанной (неврологической) формой БВ в 30% случаев отмечается ухудшение неврологической симптоматики, что связано с индуцированной высокой мобилизацией меди из печени и отложением ее в базальных ядрах головного мозга, что провоцирует или усиливает неврологическую симптоматику. Около 25-30 % пациентов с БВ на фоне терапии развивают острую аллергическую реакцию в виде сыпи, лихорадки, крапивницы. Возможно развитие

подострой токсической реакции в виде протеинурии, угнетения костномозгового кровообращения или хронического токсического действия на кожу (преждевременное старение, дефекты в формировании рубцовой ткани, серпингинозный перфорирующий эластоз, вследствие токсического воздействия на коллагеновые волокна, возможно развитие слабости сосудистой стенки), иммунную систему с развитием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, артриты, повышение антинуклеарного фактора), а также снижение резистентности к инфекциям. При применении Пеницилламина\*\* развивается недостаточность пиридоксина, что требует назначения витамина B6 (пиридоксин) в дозе 25-50 мг/сут.

При своевременном корректном лечении (до возникновения поражения печени/повреждения головного мозга) у 90% пациентов отмечается положительная динамика с восстановлением печеночных маркеров в течение 2-6 месяцев [72].

Противопоказаниями к применению пеницилламина являются чувствительность к пеницилламину\*\* и другим компонентам препарата, агранулоцитоз, почечная недостаточность, нарушения гемопоэза, детский возраст до 3-х лет.

Контроль лечения проводится 1 раз в неделю на этапе старта терапии и в период повышения дозы пеницилламина\*\*, далее лабораторные и инструментальные исследования проводятся каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям). Несоблюдение режима терапии может привести к угрожающему жизни состоянию, поэтому при низкой комплаентности интервалы между контрольными исследованиями должны быть короче, особенно это касается пациентов подросткового возраста. К контролю терапии относятся:

- Физикальное обследование (выявление новой симптоматики БВ или развитие побочных эффектов от терапии);
- Определение суточной экскреции меди в моче. На фоне поддерживающей хелатной терапии уровень экскретируемой суточной меди с мочой необходимо поддерживать в диапазоне 200-500 мкг (3-8 мкмоль) в сутки [3, 12, 31];
- Определение уровня свободной сывороточной меди. Очень низкие запасы меди могут сигнализировать об истощении запасов меди, возникающем у ряда пациентов при длительном лечении [31];
- Проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспаратаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови). Печеночные показатели на фоне

хелатной терапии нормализуются в течение 3-12 месяцев [31];

- Оценка общего (клинического) анализа крови развернутого – мониторинг нежелательных реакций на фоне терапии. Могут определяться анемия, нейтропения, тромбоцитопения [44];

- Для своевременного выявления побочных эффектов хелатной терапии (Пеницилламин\*\*), например, протеинурии, следует контролировать общеклинический анализ мочи не реже, чем 1 раз в 6 месяцев или чаще по показаниям [3, 45];

- Ежегодное обследование врачом-офтальмологом с осмотром в щелевой лампе для наблюдения за кольцами Кайзера-Флейшера. Появление колец Кайзера-Флейшера и наличие изменений в биохимических показателях указывают на необходимость коррекции терапии или на несоблюдение терапевтического режима пациентом;

- Проведение неинвазивных инструментальных исследований, таких как Эластометрия печени, Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) не реже 1 раза в 6 месяцев.

- Рекомендована терапия второго ряда при непереносимости Пеницилламина\*\* препаратами цинка (#Цинка сульфат).. пациентам с БВ с целью снижения всасывания меди в кишечнике в дозе 150 мг в день элементарного цинка в три приема, у детей младше 5 лет – 25 мг элементарного цинка 2 раза в день, у детей старше 5 лет: 75 мг/сут (если ребенок весит менее 50 кг) или 150 мг/сут (если масса тела более 50 кг) в 3 приема за 30 минут до приема пищи [73, 74, 75, 77].

#### **(УУР – В, УДД – 1)**

**Комментарий:** цинк подавляет всасывание меди в кишечнике и применяется как альтернативное лечение при БВ. Препараты цинка индуцируют металлонины энтероцитов, обладающих высоким сродством к меди, что приводит к захвату меди из пищи металлонинами, связыванию в эпителии кишечника, и препятствию абсорбции металла в системный кровоток с выделением избытка меди с калом. Препараты цинка менее токсичны, чем хелаторы [73, 74].

Эффективность терапии цинком следует оценивать по клиническому и биохимическому улучшению, измерению суточной экскреции меди и цинка с мочой. При старте терапии уровень экскретируемой меди не должен превышать 100 мкг в сутки (1,6 мкмоль в сутки) [3], на поддерживающей терапии - в диапазоне 30-75 мкг в сутки (0,5-1,2 мкмоль в сутки); уровень меди в моче ниже 30 мкг в сутки указывает на передозировку препаратом. Уровень сывороточного цинка и экскретируемого цинка следует поддерживать выше 125 мкг/дл и 1,5-2 г/день, соответственно [31, 76].

*Возможные побочные эффекты: со стороны ЖКТ отмечается раздражение слизистой оболочки желудка, повышение уровня трансаминаз в начале лечения. Цинк может обладать иммуносупрессивным эффектом и уменьшать хемотаксис лейкоцитов. Может произойти повышение уровня сывороточной липазы и/или амилазы без клинических проявлений панкреатита. Усиление неврологической симптоматики при применении цинка встречается редко. Безопасность высоких доз цинка для пациентов с нарушениями функции почек, пока не определена [78].*

- Пациентам с бессимптомным течением БВ рекомендовано рассмотреть вопрос о выборе в качестве препарата первой линии препараты цинка (#Цинка сульфат) в связи с меньшими побочными действиями [70, 79, 80, 81, 82]

*(УУР – В, УДД – 1)*

**Комментарий:** *при решении вопроса о назначении терапии препаратами цинка (Цинка сульфат) следует принять во внимание, что при наличии клинических проявлений БВ препаратом выбора остается Пеницилламин\*\*. [3, 4, 31]*

*Распространено мнение об эффективности комплексной терапии Пеницилламином\*\* и препаратами цинка, однако недостаточно данных по этой теме.*

*При совместном применении препаратов цинка с пеницилламином или триентином интервал между приемом должен составлять не менее 2 часов.*

- **Рекомендован** препарат второй линии терапии при непереносимости пеницилламина\*\* Триентин (триэтилен гидрохлорид) с целью связывания свободной меди и ускорения ее экскреции с мочой.

*(УУР – В, УДД – 1)*

**Комментарий:** *Триентин не менее эффективно, чем пеницилламин, связывает и выводит медь с мочой при болезни Вильсона. В большинстве случаев все побочные эффекты пеницилламина после его отмены проходят и не возобновляются при приеме триентина. Суточная доза препарата составляет 1-2 г в три приема за 60 минут до еды или через 2 часа после приема пищи. В начальной фазе терапии триентин обычно назначается в дозе 750- 1500 мг/сут., в поддерживающей - в дозе 250-500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема.*

*Триентин одновременно с медью хелатирует железо, необходимо избегать совместного введения этого препарата и препаратов железа, так как их комплекс токсичен. Последствием избыточной терапии может стать обратимая сидеробластическая анемия. В целом можно сказать, что побочные реакции, наблюдаемые при терапии пеницилламином\*\*, уменьшаются при замене его триентином, и их рецидива при длительном приеме препарата не отмечается.*

Для детей рекомендуемая доза триентина составляет 20 мг / кг /день (можно округлить до ближайших 300 мг). Некоторыми исследователями было высказано предположение, что возможно применение триентина один раз в день в качестве поддерживающей терапии. В случае подтверждения в более крупных исследованиях такой режим дозирования поможет облегчить качество жизни пациентам. Контроль эффективности, как при терапии пеницилламином\*\*. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия. [4, 3, 31, 87]

В настоящее время триэтилен гидрохлорид не зарегистрирован в РФ.

Регистрация препарата ожидается до конца 2021г.

### **3.1.3 Терапия осложнений**

#### 3.1.4 Терапия во время беременности

- **Рекомендовано** продолжить терапию БВ при беременности и в послеродовом периоде с целью сохранения течения БВ в стадии ремиссии, однако, учитывая опасения по поводу потенциальной тератогенности, следует снизить дозы хелаторов на протяжении всей беременности на 25-50% от исходной дозы. Терапию цинком можно сохранять без корректировки дозы.

(УУР – С, УДД – 5)

**Комментарий:** *следует проводить контроль лабораторных показателей обмена меди (не реже 1 раза в 3 месяца). Не рекомендуется совмещать прием пеницилламина\*\* с грудным вскармливанием, по поводу препаратов цинка недостаточно данных в настоящее время [12].*

### **3.2 Хирургическое лечение**

- Рекомендовано проведение трансплантации печени при наличии показаний: развитие острой печеночной недостаточности, неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях. [3, 4, 31, 83, 85]

(УУР – С, УДД – 5)

**Комментарий:** *выживаемость пациентов в течение года после ургентной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при БВ достигает 70%, в отсутствие трансплантации выживаемость составляет единичные случаи. При трансплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза печени*

*выживаемость пациентов в течение года составляет 95%, через 5 лет – 83%, через 10 лет – 80%. Улучшение неврологической симптоматики после трансплантации наблюдается более чем в 50% случаев. Однако, если неврологическая симптоматика персистирует более 2 лет на фоне лечения, улучшение результатов после проведения ортотопической трансплантации печени или продолжения хелаторной терапии маловероятно. Выживаемость пациентов со смешанной формой БВ после проведения трансплантации печени ниже по сравнению с печеночной формой. Трансплантация печени приводит к нормализации обмена меди, повышению уровня церулоплазмينا в первые месяцы после операции, снижению экскреции меди с мочой после трансплантации с полной нормализацией данных показателей к 6-9 месяцу послеоперационного периода, исчезновению колец Кайзера-Флейшера у большинства пациентов [83, 85].*

*После трансплантации печени пациенты не нуждаются в терапии БВ [84].*

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Не разработана.

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- **Рекомендовано** в процессе комплексного лечения пациентов с БВ осуществлять контроль показателей общего (клинического) анализа крови развернутого, анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспаратаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови), а также проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (МНО) не реже 1 раза в 6 месяцев в период ремиссии или чаще по показаниям [3, 4, 31, 44].

(УУР – С, УДД – 5)

- **Рекомендовано** всем пациентам старше 1 года в процессе комплексного лечения проведение исследования уровня церулоплазмينا в крови с целью установления диагноза БВ и контроля терапии каждые 3-6 месяцев в период ремиссии (возможно чаще по показаниям) [3, 4, 31, 44].

(УУР – С, УДД – 5)

- Всем пациентам с БВ рекомендовано в процессе комплексного лечения исследование уровня меди в крови и определение уровня свободной меди, а также определение суточной экскреции меди в моче каждые 3-6 месяцев в период ремиссии для диагностики и контроля лечения (возможно чаще по показаниям) [3, 4, 31, 44].

(УУР – С, УДД – 5)

- **Рекомендовано** пациентам с БВ проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек), фиброэластографии печени (Эластометрия печени) с целью диагностики поражений и фиброзирования гепатобилиарной системы каждые 3-6 месяцев в период ремиссии (возможно чаще по показаниям) [3, 4, 31, 44].

(УУР – С, УДД – 5)

- Семьям с БВ рекомендуется консультация врача-генетика, с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства [3, 4, 31, 44].

**Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).**

- **Комментарии:** *Пренатальная диагностика БВ возможна методами ДНК-диагностики. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при БВ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%.*

- Рекомендовано всем пациентам ежегодное обследование врачом-офтальмологом с осмотром в щелевой лампе для наблюдения за кольцами Кайзера-Флейшера [3, 4, 31, 44].

(УУР – С, УДД – 5)

- **Рекомендован** мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с БВ специалистами разных профилей (врачом-педиатром, врачом-терапевтом, семейным врачом, врачом-генетиком, врачом-неврологом, врачом-диетологом, врачом-офтальмологом, врачом-гастроэнтерологом, врачом-психиатром, в медицинском психологом, и другими по клинической необходимости) с целью обеспечения комплексной терапии и своевременной её коррекции при необходимости.

**(УУР – С, УДД – 5)**

**Комментарии:** *пациентам с симптоматической эпилепсией необходим контроль ЭЭГ, МРТ и/или КТ, УЗИ внутренних органов (1-2 раза в год по показаниям).*

*Ежегодно пациенты должны проходить углубленную диспансеризацию, где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.*

*Родители должны быть обучены правилам организации в период ремиссии.*

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

*Диагностика и терапия БВ у детей осуществляется на базе специализированных стационаров гастроэнтерологического (гепатологического) профиля с привлечением следующих специалистов: врач-гастроэнтеролог, врач-офтальмолог, врач-невролог, врач-психиатр, врач-нефролог, врач-гематолог/врач-детский гематолог, врач-хирург/врач-детский хирург, медицинский психолог. Первичная диагностика и начало терапии у детей с болезнью Вильсона осуществляется на базе специализированного стационара и включает в среднем 30 койко-дней с обязательной оценкой метаболизма меди, степени фиброзирования печеночной паренхимы и нарушения психоневрологических функций, с определением показаний для своевременного выполнения ортотопической трансплантации печени [3, 4, 31, 83, 85].*

*Консервативная терапия проводится на базе круглосуточного или дневного стационара с обязательным контролем лабораторных показателей и последующей преемственностью с амбулаторным звеном здравоохранения: на 1 месяце терапии осуществляется еженедельный контроль лабораторных показателей (общий (клинический) анализ крови развернутый, общеклинический анализ мочи и уровень креатинина в крови), на 1 году – ежемесячный, далее 1 раз в 3 месяца, с преемственностью между стационарным и амбулаторным этапом наблюдения.*

Специализированное стационарное наблюдение осуществляется 2 раза в год на базе круглосуточного стационара или на базе дневного стационара при отсутствии необходимости заместительной инфузионной терапии, с ежемесячным амбулаторным наблюдением пациентов по месту жительства врачей специалистов: педиатра и гастроэнтеролога при печеночной и смешанной формах заболевания, психоневролога и психолога при смешанной форме БВ.

Рекомендуется регулярное амбулаторное наблюдение за пациентами (поликлинический прием или дневной стационар) с госпитализацией в специализированную клинику (круглосуточное отделение) в случае развития осложнений заболевания.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

### 7.1 Исходы и прогноз

БВ является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или реже от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелаторной терапии или успешном проведении трансплантации печени прогноз заболевания благоприятный.

Прогноз при БВ связан со степенью декомпенсации печеночных функций, тяжестью неврологической симптоматики и приверженностью терапии. Нормализация печеночных функций происходит на 1-2 году терапии и не прогрессирует при полном выполнении всех рекомендаций. Консервативная терапия не эффективна при фульминантном течении заболевания. Был разработан прогностический индекс БВ (Dhawan et al.), согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии срочной ортотопической трансплантации печени (табл. 2) [47, 86].

**Таблица 2** -Прогностический индекс БВ (в модификации Dhawan et al.) [47, 86]

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Билирубин (мкмоль/л)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (Ед/л)	100-150	151-300	301-400	>400
МНО	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> )	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Альбумин г/л	34-44	25-33	21-24	<21

Суммарная оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода без трансплантации печени.

Неврологическая симптоматика БВ лишь частично обратима при терапии хелаторами и проведении трансплантации печени, что связано с необратимыми поражениями подкорковых ядер головного мозга токсическими концентрациями меди.

**Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи  
взрослым и детям при болезни Вильсона (коды по МКБ - 10: E83.0)**

№	Критерий	Оценка выполнения
1.	Выполнено исследование концентрации уровня церулоплазмينا в сыворотке крови каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
2.	Выполнено определение суточной экскреции меди в моче каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
4.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспаратаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глутамилтрансферазы в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины в крови) 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
5.	Выполнен общеклинический анализ мочи 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
6.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (МНО) 1 раз в неделю на этапе старта терапии, далее каждые 1-3 месяца до наступления ремиссии, и далее каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по	Да/Нет

	показаниям).	
7.	Выполнено Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
8.	Выполнена Эластометрия печени каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
9.	Выполнена консультация врача-офтальмолога с осмотром с щелевой лампой при постановке диагноза каждые 3-6 месяцев (возможно чаще по показаниям).	Да/Нет
10.	Выполнена консультация врача генетика при постановке диагноза	Да/Нет
11.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций гена АТР7В при постановке диагноза	Да/Нет
12.	Выполнено назначение препарата пеницилламин** пожизненно, если не имеются противопоказания	Да/Нет
13.	Выполнено назначение диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм	Да/Нет

## Список литературы

1. Orphanet website (дата посещения 28.03.2021) URL:[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=134](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=134)
2. Sturm E., Piersma F.E., Tanner M.S. et al. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1): 82-7.
3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012; 56 (3): 671-85.
4. Roberts E.A., Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47 (6): 2089-111.
5. Четкина Т.С., Потапов А.С., Цирульникова О.М. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (1): 41-47.
6. Четкина Т.С. Болезнь Вильсона у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. 2011. 24 с.
7. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. и др.. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 7 (119): 108-111.
8. Соколов А.А., Дембровский В.Н., Красильникова Е.Ю. Оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями. Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация). *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2015; 5-6: 30-35.
9. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть I: этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг. *Вестник молодого ученого.* 2014; 7 (3-4): 56-63.
10. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть II: диагностические тесты, диагностика в специфических популяциях. *Вестник молодого ученого.* 2015; 8 (1): 21-30.
11. Корой П.В. Болезнь Вильсона. Часть III: общие принципы терапии, лечение в специальных ситуациях, мониторинг терапии и прогноз. *Вестник молодого ученого.* 2015; 9 (2): 35-44.
12. Saroli Palumbo C, Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(Suppl 2):S65.

13. Kumar M., Gaharwar U., Paul S. et al. WilsonGen a comprehensive clinically annotated genomic variant resource for Wilson's Disease. *Sci Rep.* 2020 Jun 3;10(1):9037.
14. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В. и др. Клиническая ценность секвенирования гена АТР7В в диагностике болезни Вильсона-Коновалова. *Медицинская генетика.* 2016; 15 (7): 14-16.
15. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the АТР7В gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet.* 2006 Sep;120(2):151-9.
16. Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова. *Российский неврологический журнал.* 2019;24(3):10–18
17. Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Поляков А.В. Мутация с.3207С>А гена АТР7В – наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. *Медицинская генетика.* 2018;17(4):25-30.
18. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432—08
19. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:43-55.
20. Coffey A.J., Durkie M., Hague S. et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain.* 2013 May;136(Pt 5):1476-87.
21. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):103-13.
22. Scheinberg IH, Sternlieb I. Wilson's disease. In: Smith LH, ed. *Major problems in internal medicine.* Vol 23. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
23. Park R.H., McCabe P., Fell G.S. et al. Wilson's disease in Scotland. *Gut.* 1991 Dec;32(12):1541-5.
24. Hahn S.H., Lee S.Y., Jang Y.J. et al. Pilot study of mass screening for Wilson's disease in Korea. *Mol Genet Metab.* 2002 Jun;76(2):133-6.
25. Красильникова Е.Ю., Соколов А.А. Анализ ситуации в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в период 2013-2015 годов. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2016; 3-4
26. Ferenci P., Casa K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003 Jun;23(3):139-42.
27. Коновалов Н.В. Гепатолентикулярная дистрофия. М., 1960. 556 с.

28. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr;7(Suppl 2):S63.
29. Lin L.J., Wang D.X., Ding N.N. et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurol Res* 2014;36:157–63.
30. Wilson D.C., Phillips M.J., Cox D.W. et al. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr.* 2000 Nov;137(5):719-22.
31. Socha P., Janczyk W., Dhawan A. et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344.
32. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2192-6.
33. Abdel Ghaffar TY, Elsayed SM, Elnaghy S, et al. Phenotypic and genetic characterization of a cohort of pediatric Wilson disease patients. *BMC Pediatr.* 2011 Jun 17;11:56.
34. Lorincz M.T. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan;1184:173-87.
35. Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1989;148:548-549.
36. Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. *Nephron* 1996;73:477-479.
37. Golding D.N., Walshe J.M. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977; 36:99-111.
38. Hlubocka Z., Maracek Z., Linhart A. et al. Cardiac involvement in Wilson disease. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:269-277.
39. Sanchez-Albisua I, Garde T., Hierro L. et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:186–190.
40. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115–20.
41. Tauber J, Steinert RF. Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease. A case report and literature review. *Cornea* 1993;12:74-77.
42. Dunn LL, Annable WL, Kliegman RM. Pigmented corneal rings in neonates with liver disease. *J Pediatr* 1987;110:771-776.
43. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease—a review of 22 patients. *QJM* 2013;106:1003–8.

44. Pfeiffer RF. Wilson Disease. Continuum (Minneapolis, Minn). 2016 Aug;22(4 Movement Disorders):1246-61.
45. Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. Clin Liver Dis. 2017 Nov;21(4):755-767.
46. Sallie R, Katsiyiannakis L, Baldwin D, et al. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure. Hepatology 1992; 16:1206–11.
47. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. Gut 1986;27:1377-1381.
48. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 19;2019(11):CD012267.
49. Gong A, Leitold S, Uhanova J, Minuk GY. Non-Wilson's Disease-Associated Hypoceruloplasminemia. J Clin Exp Hepatol. 2020 Jul-Aug;10(4):284-289
50. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. Clin Genet 2005;68:524–32.
51. Merle U, Eisenbach C, Weiss KH, et al. Serum ceruloplasmin oxidase activity is a sensitive and highly specific diagnostic marker for Wilson's disease. J Hepatol 2009;51:925–30.
52. Kelly J, Raizman JE, Bevilacqua V, et al. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents. Clin Chim Acta 2015;450:196–202.
53. Giacchino R, Marazzi MG, Barabino A. et al. Syndromic variability of Wilson's disease in children. Clinical study of 44 cases. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1997 Apr;29(2):155-61.
54. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. Hepatology 2010;52:1948–56.
55. Müller T, Koppikar S, Taylor RM. et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. J Hepatol. 2007 Aug;47(2):270-6.
56. Ивлева С.А., Дворяжковская Г.М., Четкина Т.С. и др. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона. Российский педиатрический журнал. 2014; 17 (3): 9-16.
57. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Dec;42(6):512-520.

58. Paternostro R., Pfeiffenberger J., Ferenci P. et al. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease. *Liver International*. 2020;40:894–904.
59. Karlas T., Hempel M., Tröltzsch M. et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Nov;47(11):1353-61
60. van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A. et al. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology*. 1996 Feb;198(2):531-6.
61. Członkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:101-119.
62. Pandey N, John S. Kayser-Fleischer Ring. 2020 Aug 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29083643.
63. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W. et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;3(8):811-8.
64. Liggi M, Mais C, Demurtas M. et al. Uneven distribution of hepatic copper concentration and diagnostic value of double-sample biopsy in Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Dec;48(12):1452-8.
65. Yang X, Tang XP, Zhang YH. Et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology*. 2015 Dec;62(6):1731-41.
66. Johncilla M, Mitchell KA. Pathology of the liver in copper overload. *Semin Liver Dis*. 2011 Aug;31(3):239-44.
67. Вольнец Г.В., Евлюхина Н.Н., Потапов А.С. и др. Взаимосвязь степени нарушения функции печени и ее морфологических изменений при болезни Вильсона у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 5 (117): 82.
68. Сурков А.Н., Потапов А.С., Туманова Е.Л. и др. Гистопатологические изменения печени при болезни Вильсона у детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19 (1) s33: 69.
69. Lau J.Y., Lai C.L., Wu P.C. et al. Wilson's disease: 35 years experience. *Q J Med*. 1990 Jun;75(278):597-605.
70. Czlonkowska A., Gajda J., Rodo M. et al. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol*. 1996 Mar;243(3):269-73.

71. Weiss K.H., Thurik F., Gotthardt D.N. et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug;11(8):1028-35.e1-2.
72. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P. et al. Nature Reviews disease primers article: Wilson disease. 2019 Mar; *Nat Rev Dis Primers.*;4(1):21.
73. Yuzbasiyan-Gurkan V., Grider A., Nostrant T. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med.* 1992 Sep;120(3):380-6.
74. Sturniolo G.C., Mestriner C., Irato P. et al. Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1999 Feb;94(2):334-8.
75. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc: XV Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998;132:264-278.
76. Eda K, Mizuochi T, Iwama I, Inui A, Etani Y, Araki M, Hara S, Kumagai H, Hagiwara SI, Murayama K, Murakami J, Shimizu N, Kodama H, Yasuda R, Takaki Y, Yamashita Y. Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;33(1):264-269.
77. Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: Treatment during the pediatric years. *J Lab Clin Med* 2001;137:191-198.
78. Wiernicka A, Jańczyk W, Dądalski M, Avsar Y, Schmidt H, Socha P. Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. *World J Gastroenterol.* 2013 Jul 21;19(27):4356-62.
79. Mizuochi T, Kimura A, Shimizu N, et al. Zinc monotherapy from time of diagnosis for young pediatric patients with presymptomatic Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:365–7.
80. Ranucci G, Di Dato F, Spagnuolo MI, et al. Zinc monotherapy is effective in Wilson's disease patients with mild liver disease diagnosed in childhood: a retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:41.
81. Abuduxikuer K, Wang JS. Zinc mono-therapy in pre-symptomatic Chinese children with Wilson disease: a single center, retrospective study. *PLoS One* 2014;9:e86168.
82. Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med* 2005;145:139–43.
83. Ahmad, A., Torrazza-Perez, E. & Schilsky, M. L. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin. Neurol.* **142**, 193–204 (2017).

84. [Michael L Schilsky. Wilson disease: Treatment and prognosis. UpToDate, last updated: Oct 14, 2020.](#)
85. Weiss, K. H. et al. Outcome and development of symptoms after orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Clin. Transplant.* 27, 914–922 (2013).
86. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P. et al. Wilson’ s disease in children: 37-year experience and revised King’ s score for liver transplantation. *Liver Transplant* 2005;11:441-448.
87. Rachel M Taylor, Yuan Chen, Anil Dhawan, EuroWilson Consortium. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature/(*Eur J Pediatr.*2009 Sep;168(9):1061-8

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Багаева Мадлена Энверовна**- к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
2. **Баранов Александр Александрович**- академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России.
3. **Вашакмадзе Нато Джумберовна**- д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.
4. **Гундобина Ольга Станиславовна**, к.м.н., в.н.с., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН член Союза педиатров России
5. **Дегтярева Анна Владимировна**- д.м.н., профессор, врач высшей категории, заведующая отделом педиатрии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. Ак. В.И. Кулакова»
6. **Захарова Екатерина Юрьевна** -д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
7. **Куцев Сергей Иванович** - чл.-корр РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
8. **Лаврова Алла Евгеньевна** -д.м.н., главный научный сотрудник, врач высшей квалификационной категории по специальности "Педиатрия", заведующая 2-м педиатрическим отделением, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ
9. **Назаренко Людмила Павловна** - профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
10. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**- академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
11. **Полякова Светлана Игоревна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболина Педиатрического факультета

Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, г. Москва

12. **Потапов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор, отделение гастроэнтерологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
13. **Поляков Александр Владимирович** – д.б.н., помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", член Ассоциации медицинских генетиков.
14. **Репина Светлана Афанасьевна** – к.м.н., врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
15. **Савостьянов Кирилл Викторович** – д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.
16. **Сеитова Гульнара Наримановна** – к.м.н., главный врач Медико-генетического центра (Генетической клиники) НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН
17. **Селимзянова Лилия Робертовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
18. **Смирнова Ольга Яковлевна** – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
19. **Строкова Татьяна Викторовна**- д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
20. **Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России
21. **Тепяев Рустэм Фаридович** –д.м.н. заведующий реанимацией и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

*Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.*

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

*Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с болезнью Вильсона.*

*Болезнь Вильсона относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.*

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-гастроэнтерологи;
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
4. Врачи-терапевты
5. Врачи-генетики;

6. Врачи ультразвуковой диагностики;
7. Врачи-лаборанты;
8. Врачи-патоморфологи;
9. Студенты медицинских ВУЗов;
10. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

**Методы, используемые для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.



**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

**Приложение А3.1 Связанные документы**

**Порядки оказания медицинской помощи:**

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н

**Прочие документы, на основании которых разработаны клинические рекомендации**

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 января 2019 г. N 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

2. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»

3. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);

4. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

5. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.

6. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

7. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».

8. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

9. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";

10. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

11. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

**Информация о лекарственных средствах:** <https://grls.rosminzdrav.ru/>

### **Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи**

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю)

медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Примеры диагнозов:

- *Болезнь Вильсона, печеночная форма. Цирроз печени.*

*Болезнь Вильсона, смешанная форма, ригидно-аритмогиперкинетическая форма.*

*Цирроз печени.*

### Приложение А3.2 Клинические признаки БВ

Проявления болезни Вильсона	Симптомы
Поражение печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бессимптомная гепатомегалия</li> <li>• Изолированная спленомегалия</li> <li>• Цитолитическая активность биохимических показателей</li> <li>• Стеатогепатит</li> <li>• Острый (фульминантный) гепатит</li> <li>• Острая печеночная недостаточность с гемолизом</li> <li>• Аутоиммуноподобный гепатит</li> <li>• Портальная гипертензия: варикозные вены пищевода, спленомегалия, тромбоцитопения</li> <li>• Цирроз печени</li> </ul>
Поражение ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Двигательные нарушения (тремор, непроизвольные движения, гарушение походки)</li> <li>• Слюнотечение, дизартрия, дисфагия</li> <li>• Ригидная дистония</li> <li>• Псевдобульбарный синдром</li> <li>• Вегетососудистая дистония</li> <li>• Мигреноподобные головные боли</li> <li>• Бессонница</li> <li>• Дистонические атаки</li> </ul>
Психиатрические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Депрессия</li> <li>• Тревожные расстройства</li> <li>• Невротическое поведение</li> <li>• Изменения личности</li> <li>• Психоз</li> </ul>

Другие системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Офтальмология: кольца Кайзера-Флейшера, «медная» катаракта</li> <li>• Гемолитическая анемия</li> <li>• Дерматологические проявления: «голубые ногтевые луночки»</li> <li>• Патология почек: аминокацидурия, нефролитиаз</li> <li>• Патология скелета: ранний остеопороз, артрит</li> <li>• Поражение сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма</li> <li>• Панкреатит, желчнокаменная болезнь</li> <li>• Гипопаратиреозидизм, гигантизм</li> <li>• Нарушение менструального цикла, бесплодие, повторные выкидыши</li> </ul>
----------------	---

### Приложение А3.3 Диагностические критерии БВ (причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов)

Тест	Изменения при болезни Вильсона	Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
Церулоплазмин сыворотки	Менее 20 мг/дл	Болезнь Менкеса, печеночная недостаточность, мальабсорбция, длительное парентеральное питание, гетерозиготное носительство АТР7В, ацерулоплазминемия, нефротический синдром, детский возраст менее 2 лет	Острое воспаление, гиперэстрогемия, беременность, опухоли
Кольца Кайзера-Флейшера	Присутствуют	Хронические холестатические заболевания печени, неонатальный холестаза,	Ранние стадии болезни Вильсона, печеночные формы болезни Вильсона
Экскреция меди с мочой	Более 50 мкг/сут	Хронический активный гепатит, хронические холестатические заболевания печени, загрязнение медью пробы мочи или тары извне	Асимптоматичное течение болезни Вильсона, ранние стадии болезни Вильсона, терапия хелаторами
Экскреция меди с мочой на фоне Д-пенициллина (500 мг x 2 раза)	Более 1600 мкг/сут		
Количественное содержание меди в ткани печени	Более 250 мкг/г	Внутрипеченочный холестаза, Частичная билиарная атрезия, ПБЦ, ПСХ Индийский детский цирроз Идиопатический токсикоз медью	Терапия хелаторами Недостаточный образец печеночной ткани

## Приложение А3.4 Схема диагностики болезни Вильсона



Рис. 1. Схема диагностики болезни Вильсона.

Примечание: КФ-кольца Кайзера – Флейшера; Cер – церулоплазмин; 24-h Cu – суточная экскреция меди с мочой.

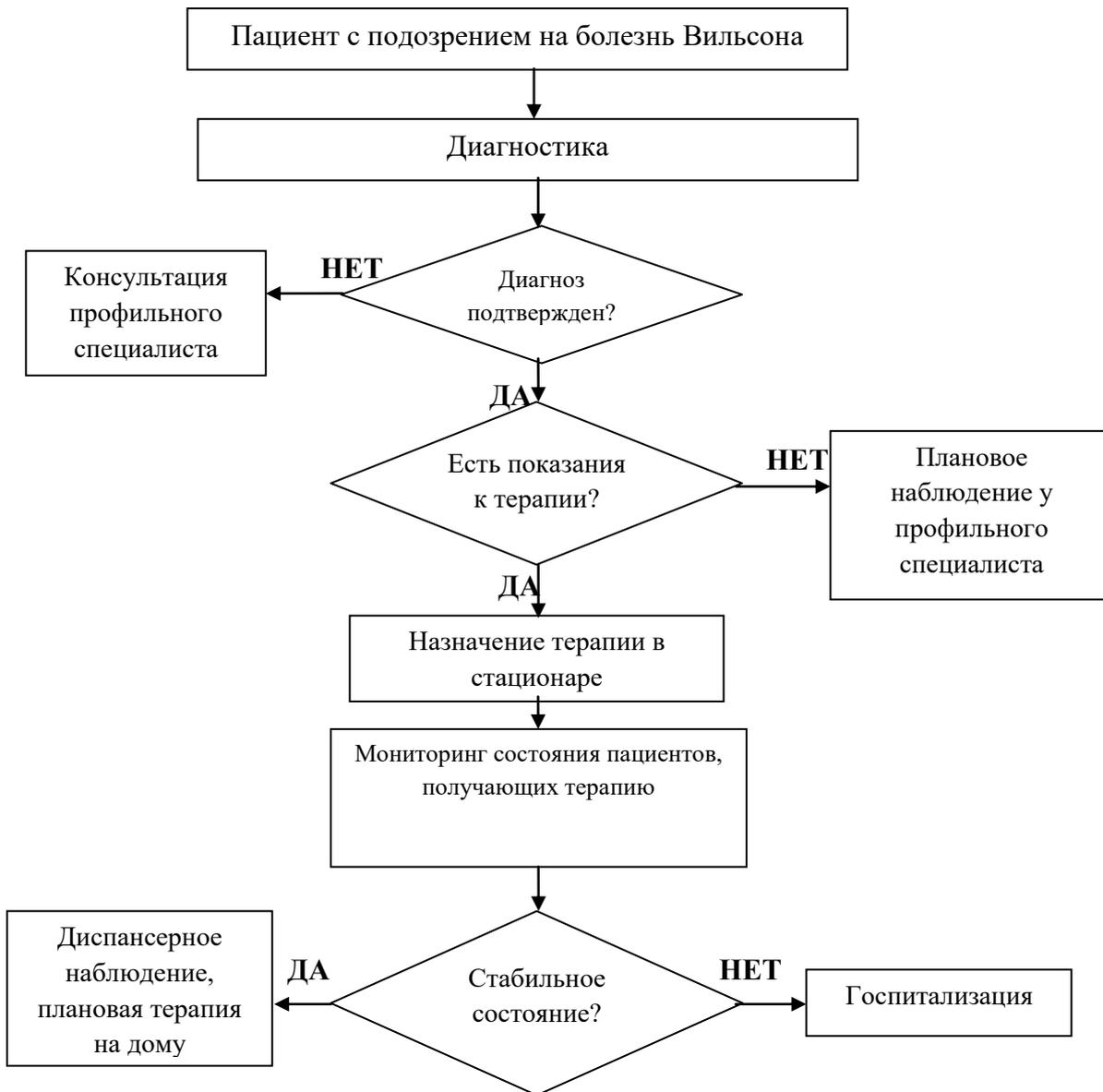
## Приложение А3.5 Расшифровка примечаний

...\*\* – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

# - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;



## Приложение Б1. Алгоритмы действий врача



## **Приложение В. Информация для пациентов**

Болезнь Вильсона относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным бессимптомным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим разнообразием клинической симптоматики. В связи с этим БВ необходимо исключать у каждого пациента детского и подросткового возраста с неуточненным заболеванием печени. Разработан четкий алгоритм диагностики БВ, что позволяет точно подтвердить или опровергнуть диагноз.

Своевременное назначение патогенетической терапии при БВ у детей сопровождается регрессом клинической симптоматики, предотвращением формирования цирроза печени и неврологической симптоматики, улучшением качества жизни и социальной адаптации ребенка.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1 Диагностическая оценочная шкала Болезни Вильсона, Leipzig, 2001 [3, 26]**

**Название на русском языке:** Диагностическая оценочная шкала Болезни Вильсона, Лейпциг, 2001

**Оригинальное название:** Scoring system developed at the 8th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig 2001

**Источник:** [26]

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** установление диагноза Болезнь Вильсона

**Содержание:**

<b>I. Типичные для БВ клинические симптомы и признаки</b>	<b>Баллы</b>	<b>II. Другие диагностические исследования</b>	<b>Баллы</b>
<b>1.Кольца Кайзера-Флейшера</b> - присутствуют  - отсутствуют	<b>2</b>  <b>0</b>	<b>5.Количественное определение меди в биоптатах печени (при условии отсутствия холестаза)</b> - >250 мкг/г (4 мкмоль/г)  - 50-250 мкг/г (0,8-4 мкмоль/г)  - в норме (ниже 50 мкг/г)  - Родамин – присутствуют позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени)	<b>2</b>  <b>1</b>  <b>-1</b>  <b>1</b>
<b>2.Нейропсихиатрическая симптоматика (изменения на МРТ)</b> - выраженные  - умеренные  - отсутствует	<b>2</b>  <b>1</b>  <b>0</b>	<b>6.Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)</b> - более 2 норм ИЛИ в норме, но увеличение более 5 норм при пробе с пеницилламином  - 1-2 нормы  - в норме	<b>2</b>  <b>1</b>  <b>0</b>
<b>3.Церулоплазмин сыворотки крови</b> - в норме >0,2 г/л (>20 мг/дл)	<b>0</b>	<b>7.Молекулярно-генетический анализ</b> - гомозигота, компаунд-гетерозигота  - гетерозигота	<b>4</b>  <b>1</b>

- 0,1-0,2 г/л (10-20 мг/дл)	<b>1</b>	- мутаций не обнаружено	<b>0</b>
- <0,1 г/л (<10 мг/дл)	<b>2</b>		
<b>4.Кумбс-негативная гемолитическая анемия</b>			
- присутствует	<b>1</b>		
- отсутствует	<b>0</b>		

**Ключ (интерпретация):**

Суммарные баллы:

4 и более: диагноз Болезнь Вильсона установлен;

3: диагноз Болезнь Вильсона вероятен, но требуется дальнейшее обследование пациента;

2 и менее: диагноз Болезнь Вильсона сомнителен.