

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ	Error! Bookmark not defined.
Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:.....	4
Список скорочень.....	7
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	9
EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson’s Disease (European Association for the Study of the Liver, 2024).....	10
ВСТУП.....	10
Методи	12
Клінічна картина.....	14
Вік початку симптомів	15
Фізикальні ознаки	15
Ураження печінки	16
Гемоліз	17
Неврологічні розлади.....	17
Психічні розлади.....	18
Диференційна діагностика	19
Діагностика	20
Лікування	41
Тремор	55
Дистонія.....	58
Паркінсонізм	58
Хорея та хореоатетоз.....	59
Дизартрія	59
Дисфагія	59
Слиноотеча/гіперсіалорея.....	59
Когнітивний дефіцит	60
Порушення сну.....	60
Депресія.....	60
Манія/біполярний розлад	61
Психоз/галюцинації	61
Розлади поведінки.....	61
Моніторинг лікування	68

ПЕРЕХІД від ПЕДІАТРИЧНОЇ до ДОРΟΣЛОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ	
.....	73
ДОДАТОК	75
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	81

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, голова робочої групи;
Щербиніна Марина Борисівна	професор-консультант з питань гастроентерології та гепатології МО «Доктрина», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Беліцький Іван Леонідович	завідувач реабілітаційного центру клініки «М–плюс» (за згодою);
Гриненко Олександр Валентинович	завідувач відділу трансплантації та хірургії печінки ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України» (за згодою);
Зимак-Закутня Наталя Олегівна	керівниця орфанного центру КП «Хмельницька міська дитяча лікарня» (за згодою);
Макух Галина Василівна	завідувачка регіонального центру неонатального скринінгу, КНР ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», науковий керівник молекулярно-генетичної лабораторії НМГЦ «Leogene» (за згодою);
Мартинюк Володимир Юрійович	директор ДНП «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України»;
Марута Наталія Олександрівна	заступник директора з наукової роботи, керівник відділу пограничної психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина НАМН України» (за згодою);
Назар Оксана Василівна	завідувачка кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л., Шупика;

Неханевич Олег Борисович	завідувач кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету;
Сива Олена Вікторівна	терапевт мови та мовлення, КДЦ відділення амбулаторної медичної реабілітації, КП «Медичне об'єднання Луцької міської територіальної громади» (за згодою);
Фединяк Максим Петрович	фізичний терапевт КНП Івано-франківської обласної клінічної лікарні «Центр фізичної та реабілітаційної медицини» (за згодою);
Федів Олександр Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету;
Хіміон Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика;
Черненко Максим Євгенович	завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи, Центр розсіяного склерозу. ДУ Інститут неврології, психіатрії та наркології ім. П.В. Волошина НАМН України (за згодою);;
Шевченко Тетяна Миколаївна	академік громадської організації «Національна академія наук вищої школи України», медичний директор Центру лабораторної медицини «ВІСМедик» (за згодою)., медичний директор ПП «ВІС-Медик».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	директор Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
-------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений

на вебсайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International
Network (Міжнародна мережа
настанов)



Рецензенти

Шкробот Світлана Іванівна завідувачка кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.м.н., професор;

Скрипник Ігор Миколайович проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Список скорочень

АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
ВМН	верхня межа норми
ВОМ	відносна обмінна мідь
ВТХ	ботулінічний токсин А
ВНЗ	варіант невизначеного значення
ГПН	гостра печінкова недостатність
ГСМ	глибока стимуляція головного мозку
ЕСТ	електросудомна терапія
ЗБ	загальний білірубін
КН	клінічна настанова
КПТ	когнітивно-поведінкова терапія
ЛФ	лужна фосфатаза
МНВ	міжнародне нормалізоване відношення
МРС	магнітно-резонансна спектроскопія
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
ПБХ	первинний біліарний холангіт
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПСХ	первинний склерозуючий холангіт
ПФІХ	прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СІЗЗС	селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
ТП	трансплантація печінки
ХВ	хвороба Вільсона
ХЗП	хронічні захворювання печінки
АLD	алкогольне захворювання печінки
ЕASL	Європейська асоціація з вивчення печінки
ERN RARE-LIVER	Європейська мережа рідкісних захворювань печінки
IQR	інтервал міжквартильного діапазону
MASLD	метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки
HELLP	серйозне ускладнення вагітності «гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів та низький рівень тромбоцитів»
LAL-D	дефіцит лізосомальної кислотої ліпази
CPG	клінічні практичні настанови
DBS	глибока стимуляція мозку
GPI	глобус паллідус, внутрішній сегмент (Globus Pallidus internus)
PICO	порівняння популяції/пацієнта-втручання-результат
dNCC	пряма нецерулоплазмін-зв'язана мідь
EASL	Європейська асоціація з вивчення печінки
ICP	мас-спектроскопія
FLAIR	відновлення інверсії затухання рідин
NCC-Sp	аналіз міді, не зв'язаної з церулоплазмою, із застосуванням рідинної хроматографії та ICP- мас-спектроскопії

NGS	секвенування наступного покоління
NWI	новий індекс Вільсона
STN	субталамічне ядро (subthalamic nucleus)
SWI	візуалізація, зважена за чутливістю
TN-2HCl	трієнтину дигідрохлорид
TN-4HCl	трієнтину тетрагідрохлорид
UWDRS	уніфікована шкала оцінки хвороби Вільсона

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Клінічна настанова (КН) «Хвороба Вільсона» розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 (зі змінами).

Ця КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документа ***EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's Disease (European Association for the Study of the Liver, 2024)***, що був обраний робочою групою, як приклад найкращої клінічної практики надання медичної допомоги пацієнтам із хворобою Вільсона (ХВ) та ґрунтується на принципах доказової медицини щодо ефективності та безпеки медичних втручань, а також організаційних підходів до їх застосування. Вибір прототипу здійснено на основі об'єктивних критеріїв оцінки із використанням міжнародного інструменту оцінки якості клінічних настанов AGREE II.

З повним текстом прототипу, методологією його розробки, інструментами впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовано ключові рекомендації, можна ознайомитися за посиланням:

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(24\)02706-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)02706-5/fulltext)

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість реалізації її положень в умовах системи охорони здоров'я України, зокрема щодо доступності медичних втручань, наявності державної реєстрації лікарських засобів та відповідності чинній нормативно-правовій базі щодо організації медичної допомоги.

КН є рекомендаційним документом, що відображає найкращі сучасні підходи до медичної практики, і не повинна розглядатися, як обов'язковий стандарт лікування. Остаточне рішення щодо вибору методів діагностики та лікування приймається лікарем з урахуванням клінічного стану пацієнта, можливостей конкретного закладу охорони здоров'я та вимог чинного законодавства. Фахівець з охорони здоров'я також несе відповідальність за дотримання актуальних вимог щодо застосування лікарських засобів та медичних виробів на момент їх призначення.

EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's Disease (European Association for the Study of the Liver, 2024)

Резюме

Хвороба Вільсона (ХВ) – це аутосомно-рецесивне захворювання, зумовлене порушенням метаболізму міді, що призводить до її накопичення в організмі з ураженням печінки, центральної нервової системи та інших органів.

Діагноз встановлюють на підставі клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень, зокрема визначення концентрації церулоплазміну в плазмі крові, добової екскреції міді з сечею, вмісту міді в печінці, а також результатів молекулярно-генетичного аналізу.

Для встановлення діагнозу рекомендується використання бальної оцінки за Лейпцизькою шкалою. Додатковим лабораторним показником може бути визначення відносної обмінної міді.

Фармакологічна терапія включає застосування хелатоутворюючих препаратів (пеніциламін, трієнтин) або препаратів цинку. У пацієнтів із тяжким ураженням печінки перевагу надають хелатоутворюючим препаратам.

Моніторинг лікування ґрунтується на оцінці клінічних симптомів, показників функції печінки та параметрів метаболізму міді (зокрема добової екскреції міді з сечею та рівня обмінної міді) з метою виявлення недостатньої прихильності до лікування, а також ознак недостатньої або надмірної терапії.

Гостра печінкова недостатність (ГПН) є життєво загрозливим станом; у таких випадках показана трансплантація печінки (ТП). Трансплантацію печінки також розглядають у пацієнтів із прогресуючими неврологічними проявами, рефрактерними до медикаментозної терапії.

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою трієнтин в Україні не зареєстрований.

ВСТУП

ХВ – це аутосомно-рецесивне генетичне порушення метаболізму міді, що призводить до токсичного накопичення міді в печінці, нервовій системі та інших органах.^{1,2} Патогенні варіанти (мутації) обох алелів гена АТР7В призводять до ХВ, при якій порушення виділення міді з жовчю та відсутність комплексу голоцерулоплазміну (п'ять молекул міді, зв'язаних з церулоплазміном) призводять до накопичення міді в різних органах.³

У осіб, які мають один патогенний варіант гена (гетерозиготні носії) відсутні симптоми захворювання. Підвищені рівні незв'язаної з білками токсичної міді в гепатоцитах призводять до гепатиту та загибелі клітин з подальшим вивільненням міді в кровообіг. Оскільки процес дозрівання церулоплазміну вимагає функціонально інтактної АТФ-ази 7В, знижений рівень зрілого церулоплазміну секретується в кровообіг через недостатню або відсутню активність АТФ-ази 7В у гепатоцитах.^{2,4}

Початкові оцінки поширеності ХВ 1:30 тис. – 1:50 тис. з 1984 року все ще залишаються актуальними згідно з нещодавнім систематичним оглядом літератури, принаймні для Сполучених Штатів, Європи та Азії.⁵ У гені АТР7В описано понад 2700 різних варіантів мутацій, з яких понад 800 мають підтверджену роль у патогенезі захворювання.^{1,2}

Коментар робочої групи: за даними Національної служби здоров'я України (електронна система охорони здоров'я) на початок 2026 року в Україні зареєстровано близько 700 пацієнтів із порушенням обміну міді (код E83.0 за МК 025:2021), з яких понад 300 випадків діагностовано вперше впродовж 2023–2025 років. Наведені дані підтверджують рідкісний характер ХВ та підкреслюють важливість підвищення обізнаності лікарів щодо своєчасної діагностики, обстеження родичів пацієнтів, оптимізації маршрутів пацієнта і розширення доступу до сучасної терапії. Важливу підтримуючу роль в адаптації пацієнтів та їхніх родин відіграють пацієнтські організації, зокрема громадська організація (ГО) пацієнтів з ХВ, до якої входить понад 100 пацієнтів.

Медична допомога пацієнтам з рідкісними (орфанними захворюваннями), зокрема з ХВ, в Україні надається у референтних центрах, діяльність яких регулюється наказом МОЗ України від 07 вересня 2022 року за № 1620 «Про мережу референтних центрів з питань рідкісних (орфанних) захворювань»

У 2026 році в Україні наказом МОЗ України від 15 січня 2026 року № 60 затверджено Довідник рідкісних (орфанних) захворювань, який містить понад 7 тисяч нозологій. Документ прийнятий на виконання Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи допомоги пацієнтам із рідкісними захворюваннями на 2021–2026 роки та запроваджує системний підхід до обліку рідкісних захворювань у системі охорони здоров'я України.

Клінічні прояви можуть значно варіювати, однак ключовими ознаками ХВ є ураження печінки, яке може призводити до цирозу; неврологічні та психічні розлади; кільця Кайзера–Флейшера у десцеметовій мембрані рогівки; а також гострі епізоди гемолізу, що нерідко поєднуються з ГПН.

ХВ може виникати у будь-якому віці – від раннього дитячого до похилого.^{6–8} Варіабельність віку дебюту та клінічних проявів у публікаціях значною мірою зумовлена особливостями відбору пацієнтів: профілем медичного закладу (педіатрія, гепатологія, неврологія) та регіоном проведення дослідження; цей ефект менш виражений у великих національних реєстрах. Однак, частота поширення типових мутацій гена АТР7В варіюється серед різних популяцій. Варіант H1069Q типовий для пацієнтів з центрально- або східноєвропейським походженням,^{9–11} тоді як R778L (екзон 8) зустрічається переважно у Східній Азії¹², а C271X (екзон 2) – в Індії.¹³

Коментар робочої групи: дослідження, проведене в Україні, показало, що частота найпоширенішого в Європі патогенного варіанта с.3207C>A (H1069Q) гена АТР7В серед українських пацієнтів становить 76,8%, а частота алеля с.2304dupC серед генетично верифікованих випадків – 7% [Makukh H, Haibonjuk I,

Zarina A, Semeryak OM, Hailite L. ATP7B gene mutations among high-risk patients for Wilson disease from Ukraine. Cytology and Genetics. 2020;54(4):324–332. doi: 10.3103/S009545272004009X]. Ці дані відображають національні особливості популяції та можуть бути корисні для інтерпретації результатів молекулярної діагностики, проте не змінюють принципів ведення ХВ.

Методи

Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) та ERN-Rare Liver запросили групу експертів розробити Клінічні практичні настанови (CPG), спрямовані на надання рекомендацій, заснованих на найкращих доступних доказах, щодо діагностики та лікування ХВ для гепатологів, неврологів, лікарів загальної практики, педіатрів та інших медичних працівників, які надають допомогу цій категорії пацієнтів.

Коментар робочої групи: відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 05 липня 2025 року № 1065 «Перелік професій (посад) працівників сфери охорони здоров'я», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 23 липня 2025 року за № 1109/44515 - лікарська професія лікар – гепатолог в Україні відсутня. Надання медичної допомоги пацієнтам із ХВ здійснюється лікарями-гастроентерологами, лікарями-неврологами (в тому числі лікарями-гастроентерологами дитячими, лікарями-неврологами дитячими), лікарями-генетиками, лікарями-психіатрами, лікарями-офтальмологами, лікарями загальної практики - сімейними лікарями та, за необхідності, іншими фахівцями.

Piotr Socha було запрошено головувати в CPG, а потім ще 11 членів групи (включно з одним представником Ради керуючих [Е.Т.]) були обрані щоб скласти решту групи CPG. Проведений процес підсумовано у загальному вигляді на рис. 1. Спочатку група узгодила найважливіші теми, які мали бути розглянуті у Настанові. Група CPG розробила 24 клінічно значущі питання із використанням формату PICO (популяція/пацієнт-втручання-порівняння-результат). Формат PICO є стандартизованим методом урахування даних щодо популяції пацієнтів, втручання, порівняння та результатів, а також забезпечує узгодженість даних із останньою настановою EASL.

Було сформовано панель Дельфі, спільно висунутою групою CPG, а також Керівною радою EASL, з 38 академічних експертів та інших зацікавлених сторін (рис. 1), включаючи гепатологів, неврологів, дитячих гепатологів, психологів, психіатрів, та представників груп пацієнтів.

Застосовано спрощений процес Дельфі; запропоновані питання PICO були переглянуті, а отримані відгуки включені до остаточного варіанту. Рекомендації подані на голосування групі Дельфі. Класифікація сили консенсусу була такою: сильний консенсус, якщо >95% згоди, консенсус, якщо >75-95% згоди, більшість згоди, якщо >50-75% згоди, немає консенсусу, якщо <50% згоди.

CPG була розділена на підгрупи, кожна з яких опрацьовувала частину питань PICO. Експерти пропонували твердження та рекомендації для своїх розділів і ділилися доказовими таблицями з усією групою.

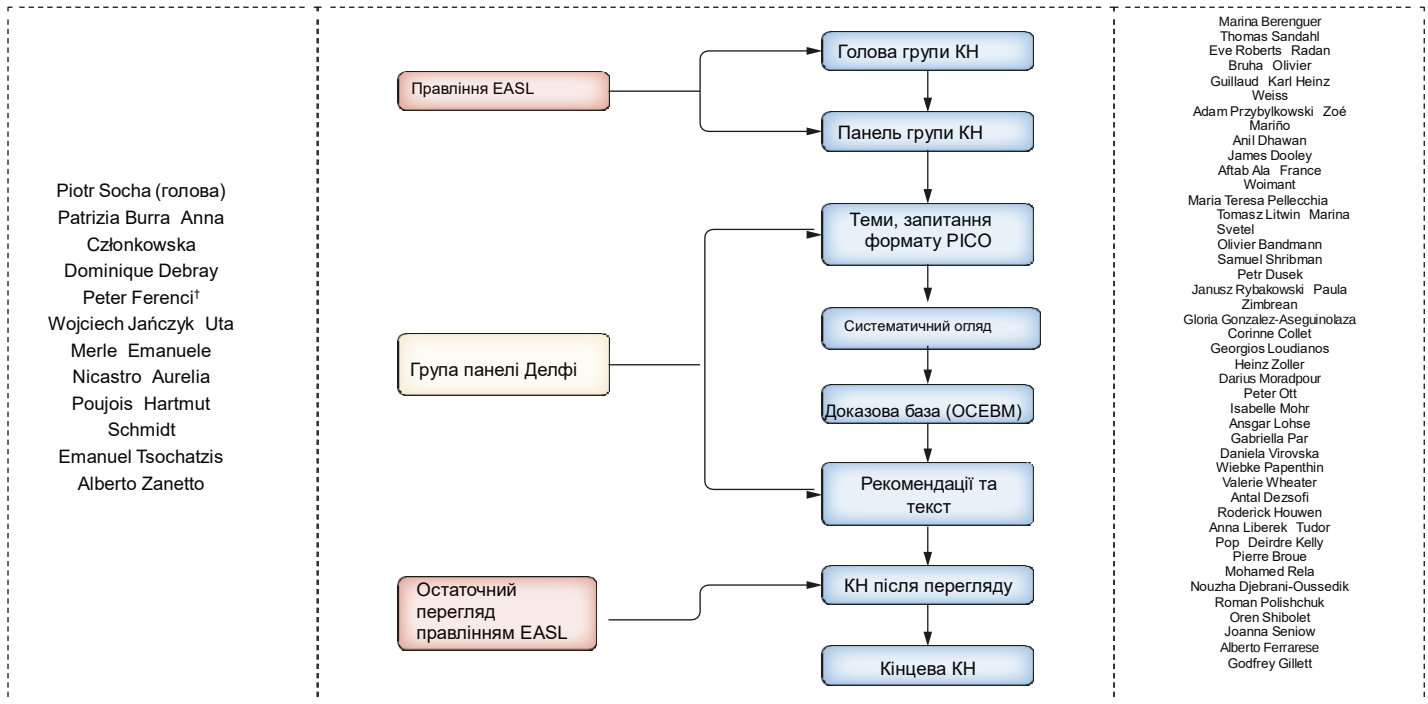


Рис. 1. Узагальнення методів, використаних для розробки настанови.

Рекомендації для кожного питання сформовані на основі систематичного огляду літератури та оцінені за методикою ОСЕВМ (Оксфордський центр доказової медицини) (табл. 1 та 2). Сила рекомендацій була класифікована як «слабка» або «сильна». Чим вища якість доказів, тим більша ймовірність того, що буде надана сильна рекомендація.

Табл. 1. Рівень доказовості (Оксфордський центр доказової медицини)

Рівень	Критерії	Спрощена інтерпретація (висока / середня / низька доказовість)
1	Систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень або окремі рандомізовані контрольовані дослідження з вузьким довірчим інтервалом	Висока доказовість
2	Когортні дослідження або систематичні огляди когортних досліджень	Середня доказовість
3	Дослідження «випадок–контроль»	Середня/низька доказовість
4	Серії випадків або низькоякісні когортні/випадок–контроль дослідження	Низька доказовість
5	Експертна думка без явних критичних оцінок або даних, або базова фізіологія	Дуже низька доказовість

Табл. 2. Рівні рекомендацій

Рівень	Формулювання	Критерії
1 (сильна рекомендація)	Рекомендується / не рекомендується	Переваги чітко переважають ризики (або навпаки); більшість пацієнтів повинні отримувати рекомендовану інтервенцію
2 (умовна рекомендація)	Може бути рекомендовано / не рекомендовано	Баланс користі та ризику менш визначений; рішення залежить від клінічної ситуації та вподобань пацієнта

Якщо чітких доказів не було, рекомендації ґрунтувалися на експертній думці членів групи. Зрештою, всі рекомендації були обговорені та схвалені всіма учасниками. Після розробки та узгодження рекомендацій групою CPG проведено повторний огляд панелі Delphi. Запропоновані зміни враховані, а переглянутий проект надіслано на розгляд Керівній раді EASL та зовнішнім рецензентам.

Клінічна картина

Клінічна картина ХВ є варіабельною (вставка 1). Частоту окремих клінічних ознак наведено в табл. 3, а вік дебюту – у тексті.

Переважають печінкові та/або нейропсихічні порушення. Пацієнти з безсимптомним або мінімально симптомним перебігом (відсутність клінічних проявів або незначні лабораторні відхилення, наприклад, легке підвищення трансаміназ) найчастіше виявляються під час сімейного скринінгу. У цьому контексті «безсимптомний» визначають як відсутність клінічних ознак. Пацієнтів без ураження печінки та з лабораторними ознаками її ураження аналізували окремо.

Вставка 1. Основні клінічні ознаки ХВ

Печінкові розлади:

Гепатомегалія, спленомегалія

Стеатоз печінки

Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ

Ознаки/симптоми портальної гіпертензії: спленомегалія, варикозне розширення вен стравоходу та/або шлунка, тромбоцитопенія, дилатація ворітної вени, портосистемні колатералі

Ознаки декомпенсованого захворювання печінки: асцит, печінкова енцефалопатія, жовтяниця

Неврологічні розлади:

Тремор

Дизартрія

Атаксія

Дистонія

Паркінсонізм

Дисфагія

Хорея/атетоз

Когнітивні порушення

Порушення письма

Психічні розлади:

Розлади настрою

Зміни особистості

Депресія
 Тривожні розлади
 Психотичні розлади
Інші органи ураження:
 Кільця Кайзера–Флейшера, «соняшникова» катаракта
 Ниркові порушення
 Кардіоміопатія
 Панкреатит
 Скелетні аномалії (зокрема артропатії)

Вік початку симптомів

ХВ може маніфестувати у будь-якому віці, однак у більшості пацієнтів симптоми виникають у віці від 5 до 35 років.

Наймолодший описаний випадок цирозу, асоційованого з ХВ, спостерігався у віці 3 років¹⁴, але гепатомегалія зі підвищенням рівня трансаміназ може виявлятися вже з 2-річного віку.¹⁵ Невелика частка пацієнтів (3-8%) дебютує після четвертого десятиліття життя з печінковими або неврологічними проявами.^{6,8,9} Найстарші описані пацієнти – брат та сестра, у яких діагноз встановлено у восьмому десятилітті життя.^{16,17}

Фізикальні ознаки

Кільце Кайзера–Флейшера є клінічною ознакою, характерною для ХВ, і виявляється приблизно у 95% пацієнтів із неврологічними проявами та понад 50% пацієнтів без неврологічної симптоматики.^{18,19} У дітей із маніфестацією у вигляді ураження печінки кільця Кайзера–Флейшера зазвичай відсутні.²⁰ Вони зумовлені відкладенням міді в десцеметовій мембрані рогівки. Для їх виявлення потрібне обстеження за допомогою щільної лампи досвідченим офтальмологом. Більш чутливим методом діагностики є оптична когерентна томографія.²¹ Кільця Кайзера–Флейшера не є абсолютно специфічними для ХВ, оскільки можуть виявлятися при хронічних холестатичних захворюваннях, зокрема у дітей із неонатальним холестазом. Інші офтальмологічні зміни спостерігаються рідко, зокрема «соняшникова» катаракта, що є наслідком відкладення міді в передній капсулі кришталика.²² Ознаки ураження печінки є неспецифічними, однак ХВ слід виключати при будь-якому захворюванні печінки невідомої етіології. Неврологічні ознаки є варіабельними; найчастіше вони включають тремор, дизартрію, атаксію та/або дистонію.

Коментар робочої групи: у дослідженні, проведеному в Україні, серед 10 дітей із дебютом ХВ з переважним ураженням печінки, кільця Кайзера–Флейшера не були виявлені, однак діагноз було підтверджено за допомогою молекулярно-генетичного аналізу. Це спостереження підкреслює можливість верифікації захворювання на ранніх клінічних стадіях із застосуванням генетичної діагностики, до появи характерних офтальмологічних ознак. [Haiboniuk I, Dats-Opoka M, Makukh H, Boyko Y, Kiselyk I. Genetic diagnostics and clinical features of Wilson's disease in children. EUREKA: Life Sciences. 2020; (2):3–9. doi:10.21303/2504-5695.2020.001197].

Ураження печінки

У пацієнтів із ХВ може виникнути захворювання печінки будь-якого ступеня тяжкості. ХВ слід розглядати при будь-яких відхиленнях печінкових показників, а також за наявності неврологічної симптоматики. У частини пацієнтів із неврологічними проявами показники печінкових проб можуть залишатися в межах норми.

Клінічно маніфестне ураження печінки може випереджати неврологічні прояви до 10 років,^{8,23} і у більшості пацієнтів на момент встановлення діагнозу вже наявний певний ступінь ураження печінки. Клінічний дебют є варіабельним – від безсимптомного перебігу, який може супроводжуватися лише біохімічними змінами, до вираженого цирозу з ускладненнями. ХВ також може маніфестувати у вигляді ГПН, іноді у поєднанні з Кумбс-негативною гемолітичною анемією та/або гострою нирковою недостатністю. Важливо зазначити, що при ХВ нерідко відзначається лише помірне підвищення рівня трансаміназ.

Гостра печінкова недостатність, спричинена ХВ

ГПН, спричинена ХВ, визначається як гострий прояв захворювання печінки з печінковою недостатністю, що проявляється підвищеним міжнародним нормалізованим співвідношенням (МНВ >2 або $>1,5$ за наявності енцефалопатії), навіть на тлі хронічного ураження печінки. ХВ слід включати до диференційної діагностики у будь-якого молодого пацієнта з гострим гепатитом.

Клінічна картина може клінічно не відрізнятися від такої при гострому вірусному гепатиті та включати жовтяницю і абдомінальний дискомфорт. Після встановлення діагнозу необхідне довічне лікування. Водночас можливе швидке прогресування до ГПН з розвитком енцефалопатії та ниркової недостатності. ГПН, спричинена ХВ, переважно виникає у молодих жінок (співвідношення жінки/чоловіки 4:1).¹⁸

Гострий початок із швидким прогресуванням може також спостерігатися у пацієнтів, які раніше отримували лікування, але припинили прийом препаратів.²⁴ Підозра на гостру форму ХВ повинна бути особливо високою у пацієнтів із ГПН у поєднанні з вираженою жовтяницею, зниженим рівнем гемоглобіну (гемоліз), зниженим рівнем холінестерази та лише помірним підвищенням трансаміназ.²⁴ Це зазвичай супроводжується Кумбс-негативним гемолізом і відносно високими рівнями білірубіну, однак ці критерії не є обов'язковими для визначення, що зазначається в цій настанові.

Табл. 3. Частота клінічних симптомів при печінковій формі ХВ

Автор (країна, посилання)	Walshe (Великобританія) ⁶⁷	Stremmel/ Merle (Німеччина) ^{23,68}	Талі (Індія) ⁶⁹	Скотт (Великобританія) ⁷⁰	Ferenci (Австрія) ^{23,71}
Кількість пацієнтів з ураженням печінки (із загальної кількості)	87 (>250)	34/96 (51/163)	52 (282)	17* (45)	30 (64)
Виявлений симптом [% пацієнтів із захворюванням печінки]					

Жовтяниця, анорексія, блювання	44	27/28	40	41	37
Асцит/набряк	26	21/21	12,4	24	23
Кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу	6		<1	6	3
Геморагічний діатез	8		3		3
Гемоліз	20	15/12			10
Гепатомегалія/спленомегалія	16	74/47	39	29	17
ГПН	даних немає	0/8	даних немає	даних немає	17
Безсимптомний [§]	даних немає	18/7,4	5		23

*Лише випадки з хронічним активним гепатитом.

[§]Підвищений рівень АЛТ під час рутинного тестування або випадкове виявлення цирозу печінки або кілець Кайзера-флейшера.

Хронічний гепатит та цироз

Багато пацієнтів звертаються з ознаками цирозу, як компенсованого, так і декомпенсованого. У пацієнтів може бути ізольована спленомегалія внаслідок клінічно безсимптомного цирозу з портальною гіпертензією. Клінічна картина може не відрізнятися від інших форм хронічних захворювань печінки (ХЗП), із симптомами, що включають жовтяницю, нездужання та нечіткі скарги на біль у животі.

Гемоліз

Кумбс-негативна гемолітична анемія може бути єдиним початковим симптомом ХВ. Однак, виражений гемоліз, зазвичай, асоціюється з тяжким захворюванням печінки. Загибель клітин печінки може призвести до вивільнення великої кількості накопиченої міді, що ще більше посилює гемоліз. Чим гостріше ураження печінки, тим вища ймовірність розвитку гемолізу. У випадку хронічного захворювання, клінічно значущий негативний за Кумбсом гемоліз, зазвичай, відсутній.^{25,26} Гостре захворювання печінки та гемоліз, як основний симптом ХВ можуть проявлятися під час пологів, клінічно нагадуючи синдром HELLP.²⁷ Низький ступінь гемолізу може бути пов'язаний із ХВ, коли захворювання печінки клінічно не проявляється. Деякі пацієнти з неврологічними симптомами повідомляють, що раніше у них спостерігалися тимчасові епізоди жовтяниці, ймовірно, через гемоліз.²⁸ У одному дослідженні, 18 з 26 пацієнтів з гемолізом перенесли біопсію печінки, а 12 мали цироз (66,6%). 38 з 41 пацієнта з фульмінантною ХВ перенесли термінову ТП тоді як троє померли до того, як трансплантат став доступним; 35 пацієнтів з трансплантацією мали цироз (92,3%) і три – запущений фіброз.²⁸

Неврологічні розлади

ХВ може проявлятися широким спектром неврологічних порушень, які можуть бути першим клінічним проявом захворювання, виникати одночасно з печінковими ознаками або з'являтися після встановлення діагнозу. Початкові неврологічні симптоми виникають у 40–60% пацієнтів,²⁹ причому зазвичай

розвиваються у віці 20–30 років, через десятиліття після дебюту печінкового ураження.³⁰ Неврологічні розлади можуть бути мінімальними, малопомітними та періодичними протягом багатьох років або, навпаки, швидко прогресувати з розвитком тяжкої інвалідизації протягом кількох місяців.

Неврологічні порушення загалом поділяють на три синдроми відповідно до домінуючих клінічних проявів: тремор і атаксія, брадикінезія (паркінсоноподібний синдром) та дистонія.^{3,30–32} У багатьох пацієнтів спостерігається змішана клінічна картина, що ускладнює чітку синдромологічну класифікацію через різний ступінь вираженості окремих порушень. Рухові розлади часто поєднуються з дизартрією, порушенням ходи та постави, слинотечею і дисфагією. До інших можливих неврологічних проявів належать епілепсія, нюхові порушення, вегетативна дисфункція, периферична нейропатія, синдром неспокійних ніг, порушення сну, тики, міоклонус, мігрень, пірамідні знаки, окорухові та смакові розлади. Дані щодо частоти цих симптомів на момент встановлення діагнозу є обмеженими.^{30,33–39} Зміни мовлення та слинотеча можуть бути ранніми неврологічними проявами, тому потребують ретельної клінічної оцінки.^{40,41}

У міру прогресування захворювання через наростання рухових порушень або тяжку дистонію пацієнти можуть втрачати здатність до самообслуговування та ставати прикутими до ліжка. У пацієнтів із вираженим ураженням печінки неврологічні симптоми можуть помилково трактуватися як прояви печінкової енцефалопатії. Хоча неврологічні та психічні розлади, зазвичай, маніфестують на другому–третьому десятилітті життя, у поодиноких випадках вони можуть спостерігатися у віці до 10 років^{42,43} і реєструються у 4–6% дітей із початковим печінковим дебютом захворювання.^{20,44,45} Кільця Кайзера–Флейшера практично завжди виявляються у пацієнтів із неврологічною маніфестацією на момент встановлення діагнозу.^{46,47}

Коментар робочої групи: *раннє виявлення рухових порушень, змін мовлення та слинотечі є важливим для своєчасної діагностики та початку лікування ХВ. Усім пацієнтам із підтвердженням діагнозом рекомендовано виконання базового МРТ головного мозку. У дітей МРТ головного мозку рекомендовано проводити у віці старше 10 років або за наявності неврологічної симптоматики незалежно від віку. [Wilson's Disease Support Group. (2021). Wilson's disease: Full guidance document (Version 1.1) https://www.wilsons-disease.org.uk/store/medicalarticles/5bd0e7e2-33e2-4671-bf68-bd8936b7ad5f_wilsons_disease_full_guidance_document_April_2022.pdf]*

Психічні розлади

На ранніх етапах вивчення ХВ когнітивні порушення та психічні розлади такі як порушення настрою, аномальна поведінка (наприклад, підвищена дратівливість або розгальмування), тривога та депресія розглядалися, як безпосередній наслідок неврологічної симптоматики. Наразі встановлено, що вони можуть виникати та прогресувати незалежно один від одного.^{48,49} Поведінкові та психічні розлади є частими та можуть передувати неврологічним

або печінковим проявам. Приблизно у третини пацієнтів саме психічні розлади є дебютом захворювання. У дітей можуть спостерігатися зниження успішності у навчанні, зміни особистості, імпульсивність, емоційна лабільність, сексуальна дезінгібіція та неадекватна поведінка.^{50,51} Початкові прояви нерідко помилково інтерпретуються, як поведінкові особливості, пов'язані з періодом статевого дозрівання. У пацієнтів віком понад 50 років можливий розвиток психічних розладів, що імітують параноїдні стани, шизофренію або депресію, а також супроводжуються змінами поведінки. У випадках із вираженим неврологічним ураженням може спостерігатися значне порушення когнітивних функцій, однак у більшості пацієнтів вони залишаються відносно збереженими.⁵² Затримка встановлення діагнозу ХВ у пацієнтів із нейропсихічними проявами є поширеною і в середньому становить близько 2 років, у частини пацієнтів може досягати 12 років.²³ Пацієнти, які звертаються з нейропсихічними порушеннями, можуть мати супутнє ураження печінки, яке не завжди має клінічні прояви і часто виявляється лише за допомогою лабораторних (зокрема тромбоцитопенії) та інструментальних методів (візуалізаційних досліджень), а також за даними гістологічного дослідження.⁵³

Інші клінічні прояви

До менш поширених проявів належать акромегалія, зміни нігтів, ниркові порушення, зокрема аміноацидурия та нефролітіаз, гіперкальціурія та нефрокальциноз, тубулярний ацидоз,^{54,55} кардіоміопатія,^{56,57} міопатія,⁵⁸ хондрокальциноз та остеоартрит,⁵⁹ демінералізація кісткової тканини,^{60,61} підвищений ризик переломів,⁶² гіпопаратиреоз,⁶³ панкреатит,⁶⁴ безпліддя або повторні викидні.^{65,66}

Диференційна діагностика

Кілька захворювань печінки та неврологічних розладів були описані в тексті під час обговорення симптомів і узагальнені в табл. 4.

Табл. 4. Диференційна діагностика ХВ

Печінкові ураження	Нейропсихічні розлади
Стеатотичні захворювання печінки (MASLD, ALD, LAL-D)* Медикаментозно-індуковане ураження печінки (DILI) Аутоімунний гепатит Вірусні гепатити Холестатичні захворювання печінки (ПБХ, ПСХ, ПСВХ)* Гемохроматоз Дефіцит альфа-1-антитрипсину Кістозний фіброз Вроджені порушення глікозилювання Дефіцит V-АТФази Дефіцит фосфоглюкомутази I Синдром MEDNIK	Есенціальний тремор Хвороба Паркінсона Усі форми дистонії (фокальна, сегментарна, генералізована) Специфічна дистонія для певної дії («писчий спазм») Функціональні гіперкінетичні розлади Спино-мозочкова атаксія Ацерулоплазмінемія Хвороба Німанна-Піка, тип C Порушення транспортування марганцю

Прим. *ALD – алкогольне захворювання печінки; LAL-D – дефіцит лізосомальної кислотної ліпази; MASLD – стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією; ПБХ – первинний біліарний холангіт; ПСВХ – прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз; ПСХ – первинний склерозуючий холангіт.

Диференційна діагностика печінкової маніфестації повинна включати вірусні гепатити, медикаментозно-індуковане ураження печінки, метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки (MASLD), аутоімунний гепатит, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз та метаболічні захворювання печінки.⁷² Нещодавно описано низку нових захворювань, які можуть проявлятися симптомами, подібними до ХВ, та/або порушенням метаболізму міді. До них належать синдром MEDNIK,⁷³ дефіцит V-АТФази зі стеатозом печінки⁷⁴ та дефіцит фосфоглюкомутази I⁷⁵ – останні два належать до вроджених дефектів глікозилювання.

Основні труднощі диференційної діагностики можуть бути пов'язані з підвищеним накопиченням міді в печінці при холестатичних захворюваннях (первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний холангіт, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз). Додатково ускладнюють діагностику стеатоз (MASLD, алкогольне захворювання печінки, дефіцит лізосомної кислотної ліпази) та наявність позитивних аутоантитіл (аутоімунний гепатит). Диференційна діагностика ХВ з неврологічною маніфестацією включає різні рухові розлади, зокрема паркінсонічні та паркінсоноподібні синдроми, нейродегенеративні захворювання та стани з накопиченням заліза в головному мозку, вроджені форми дистонії, а також розсіяний склероз.³⁴

Діагностика

Якого поетапного діагностичного підходу слід дотримуватися у дорослих пацієнтів із підозрою на ХВ та переважно печінковими проявами?

Рекомендації

- Першим кроком має бути скринінг порушень метаболізму міді (визначення рівня церулоплазміну в сироватці та добової базальної екскреції міді із сечею). За можливості слід визначати рівень відносної обмінної міді у сироватці крові. ***(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус).***
- Додатково слід виявляти типові позапечінкові прояви ХВ (кільця Кайзера–Флейшера, неврологічні симптоми, Кумбс-негативний гемоліз, зміни за даними МРТ головного мозку) ***(рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус).***
- Медикаментозне лікування слід розпочинати після того, як діагноз достатньо обґрунтований за шкалою Лейпцига ***(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус).***
- Для підтвердження діагнозу слід виконати генетичне дослідження гена ATR7B, що також дозволяє провести сімейний скринінг ***(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус).***

- У випадках, коли діагноз залишається сумнівним, слід проводити кількісне визначення міді в печінковій паренхімі (у перерахунку на суху масу) (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

ХВ є надзвичайно гетерогенною, тому вибір діагностичного алгоритму залежить від провідних клінічних симптомів та віку дебюту захворювання (рис. 2). Її слід розглядати в будь-якого дорослого пацієнта з хронічним захворюванням печінки неясної етіології, незалежно від віку. При зборі даних слід враховувати сімейний анамнез, зокрема кровну спорідненість.

Клінічний спектр ХВ є широким і включає варіабельні прояви, як це наведено у вставці 1 та описано у вступі. Стеатоз є частою знахідкою ще до розвитку цирозу.⁷⁶ Дебют захворювання може варіювати від раннього дитячого віку (від 2 років) до віку понад 60 років.

Підвищений вміст міді в печінці є характерною ознакою ХВ (табл. 5). Більш тяжка печінкова недостатність супроводжується порушенням синтетичної функції печінки зі зниженням секреції альбуміну, що, у свою чергу, може призводити до недооцінки загального вмісту міді в плазмі.

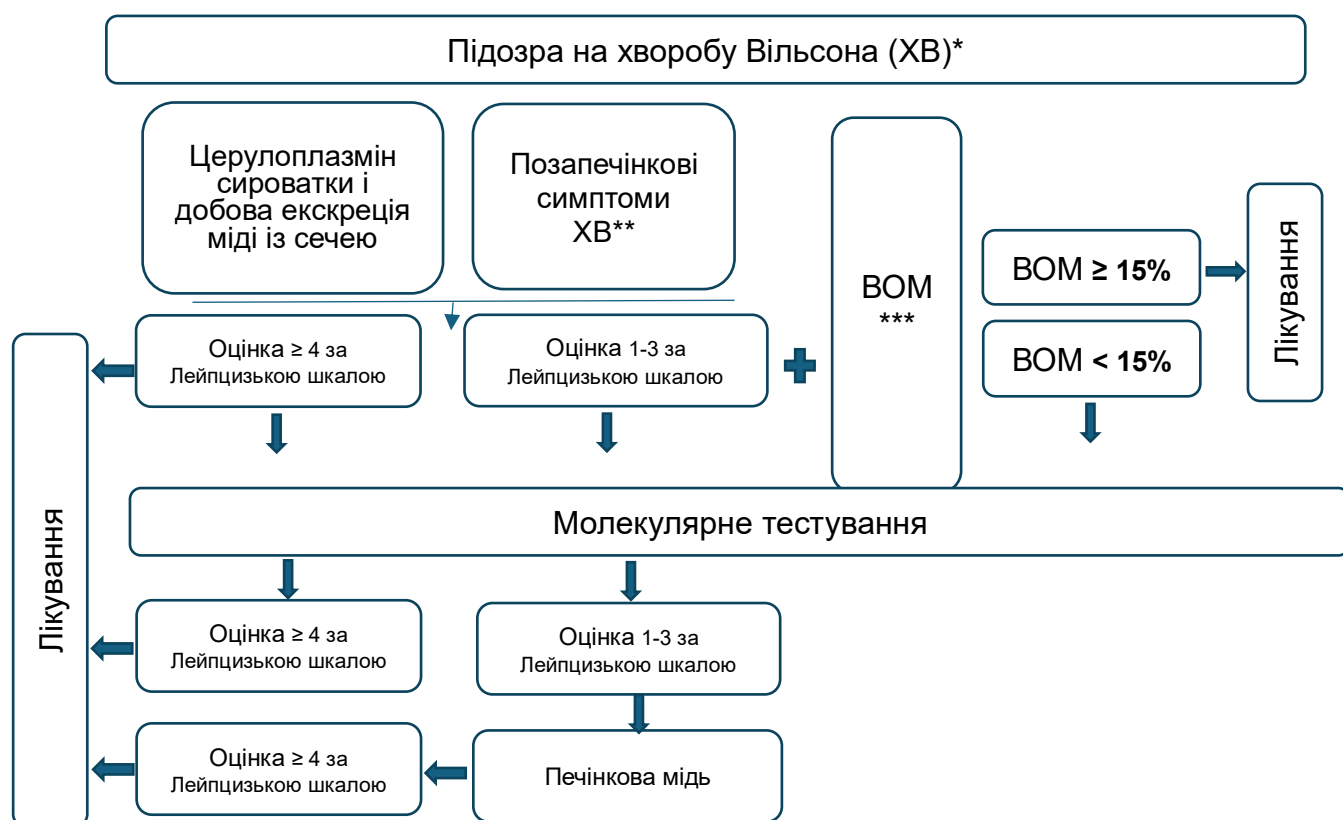


Рис. 2 Алгоритм діагностики. BOM, відносна обмінна мідь

*Сімейний скринінг може проводитись за допомогою спеціальних методів, включаючи пряме молекулярне тестування

**Включаючи неврологічні симптоми, рогівкові кільця Кайзера-Флейшера та Кумбс-негативну гемолітичну анемію.

***BOM як відсоток обмінної міді до загальної сироваткової міді

Типовими для нелікованих пацієнтів із ХВ є підвищений рівень не зв'язаної з білками міді в сироватці та знижена концентрація церулоплазміну, хоча чутливість цих показників не є абсолютною (100%). Для оцінки мобілізації міді може застосовуватися провокаційний тест із D-пеніциламіном, при якому підвищене виведення міді визначається в сечі після його введення.

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу D-пеніциламін – пеніциламін.

Цей метод був підтверджений у дітей, проте дані для дорослих відсутні.⁷⁷ За наявності можливості слід визначати відносну обмінну мідь (ВОМ) яка визначається, як співвідношення обмінної міді до загальної сироваткової міді (докладніше розглянуто далі в цьому розділі).

Коментар робочої групи: визначення ВОМ в сироватці крові є перспективним лабораторним маркером із високою діагностичною точністю для виявлення порушень обміну міді при ХВ. Водночас, на сьогодні в Україні даний метод не є доступним для рутинного використання в державній системі охорони здоров'я, виконується лише в окремих приватних лабораторіях та обмежений високою вартістю дослідження. В зв'язку з цим його застосування можливе переважно, як додаткового тесту за наявності ресурсної можливості та не може розглядатися, як обов'язковий елемент стандартного діагностичного алгоритму.

Табл. 5. Діагностичне значення параметрів метаболізму міді

	Значення в нормі	Висока ймовірність ХВ
Церулоплазмін сироватки крові	20–40 мг/дл	<10 мг/дл
Добова екскреція міді з сечею	<40 мкг (<0,65 лмоль) у дітей; <50 мкг (0,8 лмоль) у дорослих	>100 мкг (1,6 лмоль)
Відносний вміст обмінної міді (%)	3,4-8%;	>15%
Вміст міді в печінці	<50 мкг/г сухої маси	>250 мкг/г сухої маси (>4 ммоль/г сухої маси)

Гемоліз за Кумбсом може виникати у пацієнтів з ГПН. Чим більш виражене ураження печінки через надлишок міді, тим вища ймовірність розвитку гемолізу.⁷⁸ Раніше для досліджень використовували мідь, мічену радіоактивним ізотопом. Хоча цей метод може бути цінним, зараз він рідко доступний і досвід його застосування обмежений.

Церулоплазмін та добова екскреція міді з сечею залишаються найбільш поширеними лабораторними тестами, що використовуються для діагностики ХВ. Діагностична цінність цих тестів була проаналізована у нещодавньому Кокрейнівському огляді та показала високу точність.⁷⁹ Найкращий діагностичний поріг церулоплазміну в сироватці крові при ХВ був нижче 14 мг/дл (чутливість

93% та специфічність 100%) у серії з 57 дорослих та дітей із ХВ, з ураженням печінки та/або неврологічним дефіцитом,⁸⁰ та нижче 20 мг/дл (чутливість 95% та специфічність 84,5%) у серії з 40 клінічно безсимптомних дітей з підвищеними рівнями трансаміназ сироватки крові.⁸¹ З іншого боку, до 20% дітей та дорослих із ХВ можуть мати нормальний рівень церулоплазміну в сироватці крові, як повідомлялося у пацієнтів з біалельними міссенс-мутаціями гена *ATP7B*.^{82,83} Примітно, що хибнопозитивний підвищений рівень церулоплазміну в сироватці крові може спостерігатися при використанні імунологічно-нефелометричного аналізу, який також вимірює біологічно неактивну апо-форму. Ось чому ферментативний аналіз активності оксидази, має бути кращим методом, але він рідко доступний у рутинній практиці.⁸³ Аномальний рівень церулоплазміну також можна очікувати у випадку інших захворювань з декомпенсованою функцією печінки, недостатнім харчуванням, втратою білка або при ацерулоплазмінемії.⁸⁴

Визначення добової екскреції міді з сечею рекомендоване в усіх попередніх настановах, включаючи AASLD (2023 р.), як стандартний лабораторний показник. Граничні значення >100 мкг/на добу (>1,6 мкмоль/на добу) є типовими для симптоматичних пацієнтів із ХВ, але чутливість недостатньо висока, щоб використовувати це значення для виключення ХВ. Добова екскреція міді з сечею може збільшитися при холестатичній хворобі печінки. Помилка відбору проб та забруднення під час збору сечі також можуть впливати на результати.^{19,23}

Підхід до діагностики ХВ варіює залежно від типу проявів: гострий або хронічний перебіг, печінкові або неврологічні симптоми. Одним із підходів до покращення діагностики є Лейпцизька діагностична шкала (Leipzig scoring system),⁸⁵ що наведена у табл. 6. Ідея оцінки полягає у врахуванні суми різних параметрів та симптомів, які разом формують ймовірність діагнозу ХВ. Отже, хоча жоден окремих параметр або симптом не є специфічним для ХВ, для діагностики використовується комбінація різних параметрів. Тим не менш, церулоплазмін та добова екскреція міді з сечею залишаються основними тестами. Добове виділення міді з сечею повинно оцінюватися у 2 бали, якщо >100 мкг/на добу, як показано у дорослих пацієнтів зі серйозним захворюванням печінки.

Огляд за допомогою щілинної лампи досвідченим офтальмологом дозволяє виявити кільця Кайзера-Флейшнера, що характерні для ХВ після виключення інших холестатичних захворювань печінки.⁸⁶ Це обстеження завжди слід проводити для діагностики хвороби ХВ, і воно є важливою складовою діагностичного балу.

Табл. 6. Діагностична шкала Лейпцига (Leipzig scoring system) при ХВ

Ознака	-1	0	1	2	4
Кільця Кайзера–Флейшера	–	відсутні	–	наявні	–
Нейропсихічні розлади та/або характерні зміни на МРТ головного мозку	–	відсутні	–	наявні	–

Ознака	-1	0	1	2	4
Кумбс-негативна гемолітична анемія + підвищений рівень міді в сироватці крові	–	відсутні	наявні	–	–
Мідь у сечі, мкг/24 год (за відсутності гострого гепатиту)	–	норма	1–2 ×ВМН	>2×ВМН або норма, але >5×ВМН після навантаження D-пеніциламіном (2×0,5 г)	–
Мідь у печінці, мкг/г сухої маси	–	норма	<5×ВМН (<250 мкг/г)	>5×ВМН (>250 мкг/г)	–
Роданін-позитивні гепатоцити (лише за відсутності кількісного визначення міді)	–	відсутні	наявні	–	–
Церулоплазмін, г/л (нефелометричний аналіз)	–	>0,2 г/л	0,1–0,2 г/л	<0,1 г/л	–
Генетичні мутації АТР7В	–	відсутні	одна	дві	

Прим.: ВМН – верхня межа норми.

Інтерпретація сумарного балу:

0–1 бал — ХВ малоймовірна; 2–3 бали — ХВ ймовірна; ≥4 бали — ХВ дуже ймовірна

Варіабельна клінічна картина ХВ вимагає міждисциплінарного підходу з самого початку, включаючи гепатолога, невролога та офтальмолога. Після встановлення діагнозу та визначення клінічної картини гепатолог та/або невролог можуть взяти на себе подальше спостереження.

Генетичний аналіз є частиною діагностичної шкали, але повинен слідувати за іншими тестами, навіть якщо діагноз підтверджено на основі клінічних/біохімічних даних. Генетичний аналіз дозволяє виявити патогенні варіанти на обох алелях у >85% пацієнтів з типовим фенотипом ХВ. У пацієнтів з переважно неврологічними проявами це можливо приблизно у 60% випадків (неопубліковані дані). Однак, навіть якщо мутації, що викликають захворювання, не виявлені на одному або обох алелях, ХВ не можна остаточно виключити. Прогрес у генетиці може дозволити її використання для скринінгу або швидкої діагностики в майбутньому. Крім того, пошук мутацій є цінним інструментом для сімейного скринінгу.

Коментар робочої групи: у табл. 6 «Діагностична шкала Лейпцига при ХВ (Leipzig scoring system)» деякі джерела помилково вказують 2 бали за виявлення патогенних варіантів в обох алелях гена АТР7В. Сучасні дані Кокрейнівського огляду та публікації, на які ми спираємося, підтверджують, що виявлення двох патогенних варіантів АТР7В оцінюється у 4 бали, що відповідає критерію діагностики ХВ. Тобто, генетичне виявлення двох патогенних алелів АТР7В є підтвердженням діагнозу ХВ у дорослих і дітей. [Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mullen K, et al. Diagnostic scoring system for Wilson disease (Leipzig). J Hepatol.

2003;39(3):538–54; Ferenci P, Czlonkowska A, Litwin T, et al. Wilson disease: diagnostic scoring system and its validation. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>

Лейпцизькі критерії схвалені для діагностики ХВ у дітей і продемонстрували високу точність. У ретроспективному аналізі 142 дітей із захворюваннями печінки у Великій Британії, 53 з яких мали ХВ, застосування Лейпцизьких критеріїв продемонструвало високу позитивну та негативну прогностичну цінність 95% та 99% відповідно.⁸⁷ Подібні результати були отримані в Італії у 40 дітей з легкою формою ХВ та 58 дітей з іншими захворюваннями печінки, з позитивною та негативною прогностичною цінністю 93% та 92% відповідно.⁸¹ Тим не менш, валідація у когортах дорослих не проводилася.

В останні роки було розроблено кілька тестів для вимірювання не зв'язаної з церулоплазміном міді для діагностики та моніторингу ХВ. Значного прогресу у діагностиці було досягнуто завдяки впровадженню прямого визначення «вільної міді» або обмінної міді.^{88,89} Методологія вимірювання обмінної міді в плазмі крові за допомогою ультрафільтрації в поєднанні з атомно-абсорбційною спектроскопією була опублікована у 2009 році та застосована до здорових осіб для встановлення діапазонів референтних значень.⁹⁰ Було показано, що показник ВОР, що відповідає співвідношенню між обмінною міддю та загальною сироватковою міддю, дозволяє діагностувати ХВ з високою чутливістю та специфічністю, близькою до 100%, коли його значення становить $>18,5\%$.⁹¹ ВОР також дозволяє відрізнити ХВ від інших захворювань печінки, зокрема стеатогепатиту, пов'язаного з метаболічною дисфункцією, та аутоімунного гепатиту.⁹² Нарешті, визначення ВОР також суттєво відрізняє гетерозиготних носіїв АТР7В та осіб без мутацій АТР7В від пацієнтів із ХВ при пороговому значенні 15%,⁹³ і тому є дуже корисним для сімейного скринінгу на ХВ.

Значення обмінної міді слугує маркером позапечінкового ураження та його тяжкості. Значення $>2,08$ мкмоль/л свідчить про ураження рогівки та мозку (чутливість 86%, специфічність 94%), та про те, що захворювання буде клінічно та радіологічно більш важким зі зростанням значень.⁹⁴ Аналіз на обмінну мідь доступний для рутинного клінічного використання у Франції, Іспанії, Данії та Індії та дозволяє розрахувати ВОР. Результати з Франції були підтверджені в іншому дослідженні, проведеному в Іспанії, де значення ВОР були нижче 15% в усіх осіб з контрольної групи та $>14\%$ в усіх пацієнтів із ХВ.⁹⁵ Аномальний результат ВОР свідчить про необхідність негайного початку хелатної терапії, до остаточного підтвердження діагнозу за допомогою молекулярно-генетичного дослідження гена АТР7В. ВОР може бути використаний, як додатковий тест до Лейпцизької системи оцінювання та може допомогти встановити діагноз.

Додаткові дослідження можуть допомогти підтвердити діагноз та особливо описати субклінічне ураження головного мозку. МРТ головного мозку може опосередковано виявляти перевантаження міддю та залізом, зокрема за допомогою послідовностей T2/FLAIR та T2*/SWI. У майбутньому МРТ може

стати стандартизованим неінвазивним інструментом для виявлення мідного перевантаження в органах.^{96,97}

Якого поетапного діагностичного підходу слід дотримуватись у дорослих пацієнтів з підозрою на ХВ з переважно неврологічними/нейропсихічними проявами?

Рекомендації

- Слід провести скринінг на порушення метаболізму міді (як визначення рівня церулоплазміну в сироватці крові, так і базової добової екскреції міді з сечею) та наявність кілець Кайзера-Флейшера. За можливістю також слід провести визначення відносної обмінної міді в сироватці крові (***рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус***).
- МРТ головного мозку рекомендується у всіх пацієнтів для виявлення вогнищ ураження, особливо у базальних гангліях, таламусі, стовбурі мозку та мозочку. (***рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус***).
- Необхідно оцінити стан печінки за допомогою лабораторних тестів, візуалізації та неінвазивних методів оцінки фіброзу (***рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус***).
- Фармакологічне лікування слід розпочати після того, як діагноз буде підтверджено Лейпцизькою шкалою (***рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус***).
- Для підтвердження діагнозу слід провести генетичний аналіз АТР7В, що, у свою чергу, може дозволити проведення сімейного скринінгу (***рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус***).

ХВ слід підозрювати у дорослих пацієнтів із неврологічними або нейропсихічними розладами (наприклад, есенціальний тремор, хвороба Паркінсона, усі типи дистоній, спіноцеребеллярна атаксія) незалежно від наявності захворювання печінки.

Локалізація відкладення міді в мозку при ХВ варіює, що призводить до різноманітних неврологічних та нейропсихічних симптомів.³⁰ Часто уражаються базальні ганглії та мозочок, що призводить до різноманітних рухових розладів та змін у поведінці. Таким чином, неврологічні та психічні прояви різноманітні (табл. 3). Зазвичай одночасно спостерігаються зміни печінки різного ступеня тяжкості. Оскільки захворювання печінки може бути безсимптомним – його можуть пропустити. Спленомегалія та/або низький рівень тромбоцитів можуть бути ознакою цирозу та портальної гіпертензії у цих пацієнтів. Після встановлення діагнозу ХВ гепатолог повинен перевірити наявність та тяжкість фіброзу печінки.⁹⁸

Чим більш виражені неврологічні/нейропсихічні розлади, тим більша ймовірність виявлення кілець Кайзера-Флейшера. У деяких випадках вони можуть бути помітні навіть без обстеження щільною лампою. МРТ головного мозку має виявити патологію, особливо гіперінтенсивність на T2-зважених

зображеннях FLAIR у базальних гангліях, таламусі, середньому мозку, мосту та мозочку. Так зване «обличчя гігантської панди» в середньому мозку зустрічається приблизно у 20% пацієнтів із ХВ з неврологічними симптомами.⁹⁹

Після встановлення діагнозу ХВ слід провести нейропсихіатричну оцінку. Ступінь неврологічних та нейропсихічних симптомів можна оцінити за допомогою Уніфікованої шкали оцінки ХВ (UWDRS) або Глобальної шкали оцінки ХВ.¹⁰⁰ Чим коротша тривалість неврологічних симптомів, тим більші шанси на значне покращення симптомів та функціонального стану. Печінкові проби в межах норми не виключають наявності ураження печінки при неврологічних проявах ХВ.

Який поетапний діагностичний підхід слід застосовувати у дітей з підозрою на ХВ?

Рекомендації

- Першим кроком має бути скринінг порушень обміну міді, включаючи визначення рівня церулоплазміну в сироватці крові та базової добової екскреції міді з сечею. За можливості додатково рекомендується визначення відносної обмінної міді в сироватці крові (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- У всіх дітей віком понад 10 років слід активно виявляти типові позапечінкові прояви ХВ, зокрема кільця Кайзера–Флейшера, неврологічні симптоми та Кумбс-негативний гемоліз (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Фармакологічне лікування слід розпочинати після підтвердження діагнозу за Лейпцизькою шкалою (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус**).
- Генетичне дослідження гена АТР7В слід проводити для підтвердження діагнозу, що також забезпечує можливість проведення сімейного скринінгу (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- У разі неможливості підтвердження або виключення діагнозу слід проводити кількісне визначення вмісту міді в паренхімі печінки (у перерахунку на суху масу) (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- У дітей старшого віку (>10 років), навіть за відсутності симптомів, у випадку встановлення діагнозу слід виконувати МРТ головного мозку з метою оцінки поширеності ураження (**рівень доказовості 4, сильна рекомендація, консенсус**).

Як і у дорослих, ХВ у дітей є комплексним діагнозом, однак існують суттєві відмінності щодо ступеня накопичення міді та ураження органів, а отже, і в тестах на метаболізм міді.¹⁰¹ Діагноз ХВ може бути встановлений у дітей віком >1 року при випадковому виявленні стійкого підвищення рівня трансаміназ,

гепатомегалії, гіперехогенності печінки, гострого гепатиту аж до ГПН, при цьому симптоми рідко виникають до 5 років.^{44,102–106}

У дітей та молодих людей ознаки аутоімунного гепатиту можуть бути виявлені при ХВ, оскільки до 28% дітей із ХВ демонструють значно підвищені титри (1:160) антинуклеарних аутоантитіл в сироватці крові. Крім того, повідомлялося щодо виявлення інших аутоантитіл, таких як антитіла до гладких м'язів та мікросомальні аутоантитіла печінки та нирок та/ або підвищений рівень IgG.^{107–111}

У дітей з підвищеним рівнем трансаміназ, жировою дистрофією печінки та наявністю надмірної ваги/ожиріння, перед встановленням діагнозу MASLD слід виключити ХВ.¹¹²

Високий індекс підозри залишається основою правильної ідентифікації захворювання печінки у дітей, спричиненого ХВ, водночас можливі конкуруючі діагнози, які слід також розглядати. Неврологічні симптоми у дітей зустрічаються набагато рідше, ніж у дорослих. Однак, у 4-6% дітей з печінковими проявами ХВ на момент встановлення діагнозу спостерігаються неврологічні розлади, тоді як у певної частини дітей неврологічні проблеми можуть залишатися нерозпізнаними та з'являтися пізніше, в дитинстві та юнацькому віці.^{45,113,114} За наявності, неврологічні симптоми, зазвичай, є більш м'якими та недостатньо описаними, і в основному проявляються ледь помітним тремором, атаксією та дизартрією, тоді як виражена дистонія трапляється рідко.¹¹⁴ Порушення психіки, а саме розлади настрою з депресією та тривогою описані у дитячій віковій групі, але їх поширеність нез'ясована.¹¹⁵ Повідомлялось про низьку успішність у навчанні та легкі когнітивні порушення серед дітей та молодих людей із ХВ, що зумовлює необхідність спеціалізованого підходу до ведення, реабілітації та організації переходу пацієнтів до дорослої служби охорони здоров'я.¹¹⁶

Неврологічна оцінка ХВ у дітей має включати як клінічне, так і інструментальне обстеження. МРТ може виявити зміни у дітей із ХВ навіть за відсутності неврологічних симптомів – та підтвердити діагноз.¹¹⁷ З іншого боку, магнітно-резонансна спектроскопія (МРС) має більшу чутливість у виявленні змін у життєздатності нейронів/аксонів, метаболізму та стану мембран навіть у дітей без явних неврологічних уражень.¹¹⁸

При призначенні МРТ або МРС з діагностичною метою слід враховувати необхідність седації або загальної анестезії та очікувану додаткову вартість обстеження. Однак, седація може знадобитися лише маленьким дітям віком <6 років, коли неврологічні симптоми не спостерігаються, або пацієнтам з ГПН та енцефалопатією, коли рішення щодо проведення ТП ґрунтується переважно на клінічних та лабораторних ознаках.

Щодо метаболізму міді, визначення, як концентрації церулоплазмину в сироватці крові, так і добової екскреції міді з сечею рекомендується, як перший крок до діагностики ХВ у дітей. Порогове значення церулоплазмину <20 мг/дл вважається орієнтовним у дітей,⁸¹ зважаючи на те, що частина пацієнтів з біалельними міссенс-мутаціями може демонструвати вищі концентрації.^{82,83,119}

Хибнопозитивні результати можуть спостерігатися у дітей з печінковою недостатністю та можуть виникати у випадку рідкісних захворювань, таких як

вроджені порушення глікозилювання, хвороба Менкеса, синдром MEDNIK, синдром Hurler-Brendel, ацерулоплазмінемія, або ж через мальабсорбцію, недостатність харчування, втратах або дефіциті білка.^{81,120–123}

Добова екскреція міді з сечею здебільшого відображає вікове накопичення міді, а її діагностична точність з пороговим значенням для дорослих (>100 мкг/на добу або $>1,6$ мкмоль/на добу) має нижчу чутливість, як тест першого рівня. У дітей з легким/безсимптомним перебігом ХВ (підвищення рівня трансаміназ та жирова дистрофія печінки, з/без гепатомегалії) нижнє порогове значення >40 мкг/на добу ($>0,65$ мкмоль/на добу) продемонструвало кращу діагностичну точність, з чутливістю 78,9% та специфічністю 87,9%.⁸¹

Коментар робочої групи: зазначені рідкісні захворювання (хвороба Менкеса, синдром MEDNIK, синдром Hurler-Brendel, вроджені порушення глікозилювання, ацерулоплазмінемія) мають генетичну природу та вплив на обмін міді або білка. Синдром MEDNIK – рідкісне захворювання, пов'язане з порушенням обміну міді, що нагадує хворобу Менкеса та хворобу Вільсона, назва є аббревіатурою таких ознак: M — Mental retardation (когнітивні порушення/затримка розвитку); E — Enteropathy (ентеропатія); D — Deafness (глухота/приглухуватість); N — Neuropathy (нейропатія); I — Ichthyosis (іхтіоз); K — Keratoderma (кератодермія).

У випадках підозри на ці захворювання молекулярно-генетичне тестування проводять з метою диференційної діагностики від ХВ, особливо при хибнопозитивних результатах стандартних лабораторних тестів. Діагностика також включає оцінку клінічних проявів. Лікування при ХВ є специфічним і не може бути автоматично перенесено на інші мідь-асоційовані стани. При хворобі Менкеса застосовується замісна терапія міддю з раннім початком, при синдромі MEDNIK – хелатотерапія або цинк із контролем неврологічних проявів, при синдромі Hurler-Brendel та вроджених порушеннях глікозилювання – симптоматичне та підтримуюче лікування, а при ацерулоплазмінемії можливе застосування замісної терапії церулоплазміном. Лікарям слід враховувати ці відмінності при виборі тактики лікування після підтвердження діагнозу. [Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Drug Metab. 2012 Mar;13(3):237-50. doi: 10.2174/138920012799320455].

Проба з навантаженням D-пеніциламіном має низьку діагностичну точність у безсимптомних дітей (чутливість 12%, специфічність 46%) при встановленому діагностичному пороговому значенні 1,575 мкг/на добу (25 мкмоль/на добу). Альтернативне порогове значення — п'ятикратне перевищення верхньої межі норми для базальної екскреції міді із сечею (200 мкг/на добу; 3,2 мкмоль/на добу) — підвищує чутливість до 88%, однак супроводжується значним зниженням специфічності (24,1%). Отже, пробу з навантаженням D-пеніциламіном не слід рутинно застосовувати у дітей із легким ураженням печінки. Рівень церулоплазміну сироватки та добову екскрецію міді з сечею мають обмежену діагностичну цінність у дітей з ГПН,¹²⁴ що розглянуто в окремому розділі.

Визначення BOM, що наразі є малодоступним, є ідеальним доповненням до визначення церулоплазміну сироватки та добової екскреції міді з сечею у випадку обстеження дітей з підозрою на ХВ. У двох великих дослідженнях типу «випадок-контроль», у яких брали участь діти з BOM >18,5% мав чутливість 79-100% та специфічність 100% для розрізнення пацієнтів із ХВ від здорових пацієнтів з контрольних груп та пацієнтів з невільсонівською хворобою печінки, і на нього не впливав низький рівень церулоплазміну, що спостерігається у осіб з цирозом.^{92,95}

У дитини з підозрою на ХВ та низьким рівнем церулоплазміну у сироватці, добова екскреція міді з сечею може надати достатній доказ наявності хвороби для негайного початку лікування в очікуванні підтверджуючого генетичного тестування. У випадку, якщо діагноз залишається невизначеним після генетичного тестування, або у разі його недоступності, або тривалого часу обробки, або кожного разу коли біопсія печінки виконується з клінічних причин, слід провести кількісне визначення вмісту міді в печінці через його високу чутливість та специфічність.

Лейпцизька шкала рекомендується до використання з метою діагностики у дітей, оскільки вона показала дуже високу точність у двох когортних дослідженнях.

Який діагностичний підхід слід використовувати для діагностики ХВ у пацієнтів з ГПН?

Рекомендації

- Скринінг на ХВ слід проводити усім дорослим пацієнтам та дітям віком понад 4 роки з ГПН (***рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус***).
- Слід активно виявляти Кумбс-негативний гемоліз, кільця Кайзера–Флейшера та неврологічні симптоми, характерні для ХВ, як високоспецифічні ознаки захворювання (***рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус***).
- За наявності можливостей може бути виконане визначення BOM в сироватці крові (***рівень доказовості 4, слабка рекомендація, сильний консенсус***).
- За можливості для підтвердження діагнозу може виконуватися МРТ головного мозку (***рівень доказовості 4, слабка рекомендація, сильний консенсус***).
- Генетичне дослідження гена ATR7B слід виконувати якомога раніше, однак воно не є обов'язковою умовою для початку лікування (***рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус***).

Найтяжчим печінковим проявом ХВ є ГПН (раніше відома як фульмінантна ХВ). Ознаками, що вказують на ГПН, спричинену ХВ, є гемоліз з негативним тестом Кумбса, невідповідність між високими рівнями білірубіну та МНО

порівняно з відносно незначним підвищенням рівня АЛТ/АСТ, зниження лужної фосфатази (ЛФ) та наявність кілець Кайзера-Флейшера.^{104,125,126}

Анемія або непропорційно високий рівень білірубіну є типовими для ГПН, спричиненої ХВ^{125,127-130} повинні спонукати до подальшого обстеження на гемоліз із підрахунком ретикулоцитів, проведенням прямого антиглобулінового тесту (тесту Кумбса) та визначенням рівня гаптоглобіну.

Хоча білірубін значно підвищений при ГПН при ХВ, рівні амінотрансфераз у сироватці крові лише помірно підвищені (зазвичай, менше ніж у 10 разів перевищують норму), а концентрації ЛФ у сироватці крові нормальні або надзвичайно низькі.^{125,131}

Низький рівень ЛФ, низьке співвідношення ЛФ до загального білірубіну (ЗБ) або високе співвідношення АСТ/АЛТ також мають підвищувати підозру на ХВ. Дослідження послідовно демонструють, що співвідношення АСТ/АЛТ та ЛФ/ЗБ можуть допомагати диференціювати ГПН при ХВ від інших етіологій, однак дані різняться щодо оптимальних порогових значень і діагностичної значущості.

Співвідношення АСТ/АЛТ зазвичай вище при ГПН, що спричинена ХВ, ніж при ГПН без ХВ, а порогові значення, що використовуються, – це співвідношення АСТ/АЛТ $>2,2$,¹²⁵ $\geq 2,03$,¹²⁹ та ≥ 2 ¹²⁸ з чутливістю в діапазоні від 62,5% до 94% та специфічністю від 69,6% до 87%. Через типово низький рівень ЛФ у сироватці крові, співвідношення ЛФ/ЗБ зазвичай нижче при ГПН із ХВ, ніж у випадку ГПН без ХВ.

Порогове значення < 4 для відношення ЛФ/ЗБ демонструє чутливість 94% та специфічність 96% для ГПН, спричиненої ХВ¹²⁵ але показало значно нижчу діагностичну ефективність у інших дослідженнях (з чутливістю та специфічністю 66,7% та 100% при пороговому значенні $<1,82$ ¹²⁸ та 55,6% та 94,8% при пороговому значенні $\leq 8,69$.¹²⁹ Відповідно до цього у нещодавньому метааналізі індивідуальних даних педіатричної когорти з ГПН, спричиненою ХВ, чутливість змінених співвідношень, запропонованих Korman та ін.¹²⁵, дала чутливість лише 71% ($n = 81/114$) та 52% ($n = 76/146$) для співвідношень ЛФ/ЗБ $<4,0$ та АСТ/АЛТ $>2,2$, відповідно.¹²⁶ Підсумовуючи, принаймні у дітей, діагностична цінність цих співвідношень нижча, ніж повідомлялося раніше.

Попри типові ознаки, що вказують на ХВ при ГПН, діагностика ХВ у цьому контексті є складною, оскільки стандартні діагностичні маркери обміну міді мають нижчу чутливість і специфічність, ніж у негострих станах.^{125,128,129}

Рівень міді в сироватці крові, який відображає, як зв'язану з церулоплазміном, так і незв'язану з церулоплазміном мідь, зазвичай низький на момент встановлення діагнозу при негострих проявах ХВ, але помітно підвищений (зазвичай >200 мкг/дл) при ГПН, спричиненій ХВ, внаслідок вивільнення міді в результаті гепатоцелюлярного пошкодження.¹²⁵ Добова екскреція міді з сечею зазвичай значно підвищена.¹²⁶

Слід зазначити, що екскреція міді з сечею збільшується при захворюваннях, пов'язаних із значним гепатоцелюлярним некрозом, тому можливе перекриття показників між ГПН при ХВ та ГПН інших етіологій. Кільця Кайзера-Флейшера, зазвичай, відсутні у 50% пацієнтів із ХВ, але нещодавно повідомлялося щодо їх

виявлення у 74% педіатричних пацієнтів у великому міжнародному когортному дослідженні дітей із ХВ.¹²⁶ Тому, хоча обстеження за допомогою щільної лампи може бути складним у відділенні інтенсивної терапії, його слід враховувати у будь-якого пацієнта з нез'ясованим гострим ураженням або печінковою недостатністю.

Визначення церулоплазміну в сироватці крові, як білка гострої фази при ГПН нижча, ніж у пацієнта у стабільному стані, оскільки він може бути лише незначно зниженим або навіть на нижній межі норми. Крім того, ГПН іншої етіології може проявлятися низьким рівнем церулоплазміну в сироватці крові. На основі проспективних реєстрових даних, що включають дорослих та дітей, рівень церулоплазміну в сироватці крові у пацієнтів з ГПН, спричиненою ХВ, був у середньому лише незначно знижений або навіть на нижній межі норми.¹²⁵ Через широкий діапазон рівнів церулоплазміну при ГПН, спричиненій або не спричиненій ХВ, визначення церулоплазміну мало низьку чутливість 56% та низьку специфічність 63%.¹²⁵ На відміну від цього у ретроспективному когортному дослідженні у дітей було показано, що рівні церулоплазміну суттєво відрізняються між пацієнтами з ХВ та без ХВ у, зі значно нижчими значеннями при ГПН, спричиненій ХВ.¹²⁹ Відповідно, у нещодавньому метааналізі індивідуальних даних пацієнтів з когорти дітей з ГПН викликаного ХВ (n = 256) було виявлено, що рівень церулоплазміну в сироватці крові був низьким, з середнім значенням 0,11 г/л [IQR 0,067–0,160 г/л]¹²⁶ Підсумовуючи, скринінг на діагноз ХВ при ГПН з використанням вимірювань церулоплазміну є ненадійним, але може бути більш надійним у дітей порівняно з дорослими пацієнтами, хоча проспективні дані щодо точності тесту на церулоплазмін виключно у дітей відсутні.

Визначення ВОМ слід проводити, якщо воно доступне, оскільки воно може допомогти відрізнити ГПН з ХВ від ГПН не з ХВ. У ретроспективному дослідженні Spirea та ін.¹⁰² у 31 пацієнта з діагнозом ГПН (9 пацієнтів з підтвердженою ХВ, 22 з ГПН не з ХВ), ВОМ мав високу діагностичну цінність, причому усі пацієнти з ГПН не з ХВ мали ВОМ <15%, а усі пацієнти з ГПН, спричиненою ХВ, мали ВОМ >15%.

Пацієнтів слід обстежити на наявність неврологічних симптомів, оскільки неврологічні симптоми або ознаки можуть виникати паралельно з ГПН або з'являтися під час розгляду питання щодо ТП. Однак, важливо диференціювати їх від проявів печінкової енцефалопатії. Оскільки результати МРТ головного мозку, що свідчать про ХВ, можуть бути діагностично корисними, за можливістю слід проводити МРТ головного мозку. Для підтвердження діагнозу слід провести генетичний аналіз АТР7В. Смертність без ТП є високою, особливо у дітей, і лише 11% дітей досягають спонтанного виживання.^{104,126}

Чи є вимірювання вмісту міді та гістологічне дослідження печінки корисним та точним для діагностики ХВ у пацієнтів з неврологічними симптомами та без них?

Рекомендації

- Кількісне визначення міді в паренхімі печінки (у перерахунку на суху масу біоптату) рекомендується у разі необхідності для діагностичних цілей. Значення >250 мкг/г з великою ймовірністю вказує на ХВ, однак потребує диференційної діагностики з холестатичним захворюванням печінки (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Хоча гістологічне дослідження печінки не має специфічних морфологічних ознак ХВ, його слід виконувати щоразу, коли проводиться біопсія печінки для кількісного визначення міді (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Гістохімічне фарбування на мідь може не виконуватися, оскільки має обмежену діагностичну цінність при ХВ (**рівень доказовості 3, слабка рекомендація, консенсус**).

Оскільки накопичення міді в печінці є характерною ознакою ХВ, кількісне визначення міді в тканині печінки є методом вибору для діагностики ХВ, якщо проводиться біопсія печінки. Нормальний вміст міді становить 15-55 мкг/г сухої маси печінки.¹³² У чотирьох дослідженнях (1150 учасників, з яких 367 мали ХВ) оцінювали діагностичну цінність кількісного визначення міді в печінці для діагностики ХВ.^{81,133,134} У більшості, але не в усіх випадках ХВ, вміст міді в печінці був підвищений >4 мкмоль/г або >250 мкг/г сухої маси. Чутливість та специфічність за цього порогового значення коливалися від 66% до 94% та від 52% до 99% відповідно. Зниження порогу з 4 мкмоль/г (250 мкг/г) сухої маси до 1,2 мкмоль/г (75 мкг/г) сухої маси покращило чутливість з 83,3% до 96,5%, тоді як специфічність залишалася прийнятною (95,4% проти 98,6%).¹³⁵ У проспективному дослідженні в китайській популяції повідомлялося, що 3,3 мкмоль/г (209 мкг/г) сухої маси є оптимальним пороговим значенням для діагностики.¹³⁴ У цьому останньому дослідженні у 23% пацієнтів без ХВ вміст міді в печінці був >75 мкг/г сухої маси. Важливо, що вміст міді в печінці також може бути значно підвищений при тривалих холестатичних розладах. Близько половини пацієнтів з первинним біліарним холангітом та первинним склерозуючим холангітом у китайському дослідженні мали вміст міді в печінці >4 мкмоль/г (>250 мкг/г).¹³⁴ Однак, оскільки клінічна картина у цих пацієнтів відрізняється від клінічної картини пацієнтів із ХВ, вміст міді на рівні 4 мкмоль/г (250 мкг/г) вважається найкращим біохімічним доказом ХВ.⁷⁹

Біоптати печінки, отримані для кількісного визначення вмісту міді в печінці, слід надсилати до лабораторії як так звані «сухі біоптати», що означає негайне поміщення біопсійного циліндра в порожній контейнер, вільний від міді. Додаткові заходи обробки, зокрема фіксація тканини шляхом заморожування або використання хімічних розчинів, до моменту вимірювання не потрібні. У зв'язку з нерівномірним розподілом міді в тканині печінки при ХВ, «золотий стандарт» кількісного визначення міді в печінці може давати хибнонегативні результати.¹³⁶ Для підвищення надійності кількісного визначення міді в печінці слід аналізувати щонайменше 1 мг сухої тканини печінки.¹³⁴ Важливо, що виконання другого біопсійного забору (додаткового проходу голкою) не асоціюється з підвищенням ризику ускладнень порівняно з однократною біопсією.¹³⁷

Оскільки відомо, що парамагнітна контрастна речовина, що містить гадоліній може інтерферувати з більшістю методів визначення металів, біопсію не слід проводити протягом 96 годин у випадку, якщо її було введено.

Гістологічна картина печінки при ХВ є надзвичайно варіабельною. У зв'язку з цим ХВ може бути помилково прийнята за інші захворювання печінки. Відповідно клінічному спектру, гістопатологічні зміни коливаються від незначних змін при ГПН до хронічного гепатиту з меншою або більшою запальною активністю та розвитком цирозу. Водночас існують характерні гістологічні ознаки, які можуть підтримувати діагноз та допомагати виключити значущі диференційні діагнози. Типові гістологічні ознаки ХВ включають ознаки MASLD, такі як макровезикулярний стеатоз, глікогенізовані ядра, тільця Маллорі-Денка, портальне та лобулярне мононуклеарне запалення. Додаткові ознаки включають незвично велику кількість ліпофусцину та (у разі гемолізу) сидероз клітин Купфера.¹³⁸ Порівняно з дорослими, ознаки MASLD (наприклад, стеатоз, глікогенізовані ядра, тільця Маллорі-Денка) частіше зустрічаються у дітей, тоді як цироз частіше спостерігається у дорослих пацієнтів.^{139–142}

Загалом, лише рутинне гістологічне дослідження печінки не забезпечує достатньої специфічності для диференціації ХВ від інших захворювань печінки, таких як MASLD.¹⁴³

У біоптатах печінки дітей, ознаки мітохондріальних аномалій при електронній мікроскопії, зокрема розширені кінчики крист, плеоморфізм, дуплікація мембран та щільний матрикс значно частіше спостерігалися у пацієнтів із ХВ, ніж у пацієнтів з MASLD та аутоімунним гепатитом,¹⁴³ але ці ознаки не є типовими для діагностики ХВ.

Гістохімічне фарбування міді (наприклад, фарбування роданіном або сульфідом срібла за методом Тімма) та/або білка, пов'язаного з міддю (наприклад, орцеїн), наразі використовується як додатковий метод гістологічної оцінки біоптатів печінки у разі підозри на ХВ. Роданін є найбільш використовуваним методом гістохімічного фарбування міді, оскільки він вважається найбільш надійним, відтворюваним та простим у виконанні. Тим не менш, особливо на ранніх стадіях ХВ, незв'язана з білком мідь, що дифузно розміщена в цитоплазмі, не може бути виявлена гістохімічним методом, тоді як на пізніх стадіях захворювання мідь накопичується в лізосомних комплексах і легше фарбується. Однак через низьку чутливість, що коливається від 11 до 56% залежно від стадії захворювання, особливо на ранніх стадіях, фарбування роданіном має лише незначну цінність для діагностики ХВ і не може бути використане для виключення перевантаження печінки міддю.^{144,145}

Окрім низької чутливості, специфічність гістохімічного виявлення міді також низька, оскільки інші стани (наприклад, хронічні захворювання жовчовивідних шляхів) призводять до накопичення міді в печінці і також можуть призвести до позитивного результату фарбування.¹⁴⁶

Ще 50 років тому було описано, що металотіонеїн активується у тканині печінки пацієнтів із ХВ.¹⁴⁷ Він є основним печінковим білком, що зв'язує мідь,¹⁴⁸ і нещодавні незалежно перевірені дані свідчать про те, що це чутливий,

потенційно широкодоступний, недорогий імуногістохімічний барвник для діагностики ХВ.¹⁴⁹

Навіть у пацієнтів без значного фіброзу чутливість імуногістохімічного дослідження з металотіонеїном становила >70%.¹⁴⁵ Оскільки картина фарбування у випадку ХВ або хронічних захворювань жовчовивідних шляхів у більшості пацієнтів також відрізняється, дифузна експресія металотіонеїну, характерна для ХВ, також має високу специфічність для підтвердження діагнозу.^{137,145} У випадках, коли біопсія печінки вже була проведена під час діагностики незрозумілого підвищення рівня печінкових ферментів, законсервована тканина біопсії печінки може бути використана для імуногістохімічного дослідження з металотіонеїном. Біопсія печінки рідко проводиться за наявності неврологічних проявів і тому нечасто використовується для діагностичних цілей. Тим не менше, результати біопсії також можна використовувати для кількісного визначення міді, навіть якщо граничні значення міді не мають поширеної валідації у неврологічних пацієнтів.

Коментар робочої групи: в Україні гістохімічне фарбування міді (роданін, сульфід срібла, орцеїн) та імуногістохімічне фарбування металотіонеїном наразі застосовуються лише обмежено і переважно в рамках науково-дослідних або допоміжних досліджень. Їх використання у рутинній клінічній практиці обмежене через низьку чутливість на ранніх стадіях, обмежену доступність та потребу в спеціалізованих лабораторіях. Основним методом діагностики залишається кількісне визначення міді у тканині печінки (суха маса), тоді як гістохімія та імуногістохімія можуть бути застосовані для підтвердження сумнівних результатів або аналізу збережених біоптатів.

Коли слід проводити молекулярно-генетичні дослідження та який підхід слід використовувати при підозрі на ХВ?

Рекомендації

- Молекулярне тестування рекомендується для підтвердження діагнозу ХВ або його уточнення у випадках, коли клінічні та біохімічні дані є недостатньо визначальними (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- З метою зниження вартості обстеження може застосовуватися поетапний підхід, що передбачає початок із визначення найбільш поширених варіантів і з подальшим розширенням до повного екзомного секвенування за потреби (**рівень доказовості 3, слабка рекомендація, консенсус**).
- У діагностично неясних випадках слід проводити аналіз повної послідовності гена АТР7В методом секвенування наступного покоління (NGS) (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

Пряма молекулярно-генетична діагностика є складною, оскільки описано понад 2500 варіантів; за винятком кількох, кожен із них є рідкісним.^{1,135} Крім того, більшість пацієнтів є компаунд-гетерозиготами (тобто носіями двох різних варіантів). Впродовж останніх десятиліть генетичне тестування постійно

вдосконалювалося (детальний огляд методологій¹⁵⁰). Комплексний молекулярно-генетичний скринінг, який раніше займав кілька місяців, тепер відбувається швидше завдяки прогресу у методах секвенування ДНК, але все ще може тривати тижні в приватних лабораторіях. Це робить метод непрактичним для пацієнтів, яким необхідно встановити остаточний діагноз у короткі терміни. Тим не менш, доцільно проводити молекулярний аналіз гена АТР7В у будь-якого пацієнта, у якого є попередній діагноз ХВ, як для підтвердження діагнозу, так і для подальшого обстеження членів сім'ї.

Пацієнти із ХВ мають спектр ураження органів з варіабельністю ознак та тяжкістю симптомів, що вимагає клінічної кореляції та досвіду для інтерпретації генетичних даних.

Бази даних варіантів слід використовувати з обережністю при інтерпретації патогенності варіантів. Частота помилкової анотації генетичних варіантів у Human Gene Mutation Database (HGMD®) та розбіжності в їх інтерпретації між різними базами даних становлять близько 3,5%.¹⁵¹ Результати секвенування або звіти WES, які містять інформацію щодо генетичних варіантів, потребують клінічної кореляції. Класифікація та інтерпретація цих варіантів (як патогенних, ймовірно патогенних, або варіантів невизначеного значення [ВНЗ]) відображає сучасний стан наукового розуміння.¹⁵² Слід пам'ятати, що варіант ВНЗ – це генетична зміна, для якої поточної інформації недостатньо для визначення патогенності; тому ВНЗ не слід використовувати для прийняття клінічних рішень. Виявлення неописаної послідовності варіації АТР7В не є достатнім для встановлення діагнозу ХВ. Наявність нових технологій не обов'язково означає, що патогенний варіант можна знайти в усіх пацієнтів.^{153,154} Безсимптомні пацієнти з двома невідомими варіантами АТР7В (гомозиготні або комбіновані гетерозиготи) повинні пройти повне діагностичне обстеження, включаючи ВОМ, якщо доступно, біопсію печінки з кількісним визначенням міді та візуалізаційними обстеженнями ЦНС.¹⁵⁵

Однак залишаються пацієнти з клінічною підозрою на ХВ, у яких не виявляються патогенні варіанти, що ускладнює встановлення діагнозу та призводить до затримки лікування. У таких випадках проводять аналіз повної послідовності гена АТР7В методом NGS. При цьому можуть бути виявлені нові синонімічні та інтронні варіанти.^{157,158} Патогенність генетичного варіанту може бути оцінена в клітинних моделях, зокрема шляхом аналізу РНК-транскриптів із первинних фібробластів.¹⁵⁹ Більше того, великі делеції в гені АТР7В трапляються рідко, але можуть становити значну частку випадків у деяких пацієнтів із ХВ та потребувати додаткового молекулярного аналізу, такого як MLPA (мультиплексна ампліфікація зондів, залежна від лігування).¹⁶⁰

Коментар робочої групи: в Україні впроваджено молекулярно-генетичну діагностику мутацій гена АТР7В. Відповідні дослідження виконуються у низці лабораторій, хоча їх доступність може відрізнятися залежно від регіону.

Найчастіше застосовують таргетне тестування (методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), секвенування за Сенгером) для виявлення найбільш типових патогенних

варіантів, зокрема H1069Q, який виявляється у понад 50% пацієнтів української популяції. Також доступні мультигенні панелі для діагностики ідіопатичних уражень печінки, що включають аналіз гена ATR7B.

Останніми роками впроваджуються методи NGS, які дозволяють досліджувати повну послідовність гена ATR7B або виконувати аналіз усього екзому. Це підвищує ефективність верифікації діагнозу, зокрема у випадках, коли таргетний пошук не є інформативним.

Визначення генотипу є стабільним діагностичним маркером та підґрунтям для проведення каскадного обстеження родичів пацієнта (передусім рідних братів і сестер) з метою виявлення захворювання на доклінічній стадії. Очікування результатів генетичного тестування не повинно відтерміновувати початок патогенетичної терапії за наявності переконливих клініко-лабораторних ознак захворювання.

Якого підходу до скринінгу слід дотримуватися у братів/сестер та родичів першого ступеня спорідненості (батьки, діти пацієнтів із підтвердженим діагнозом ХВ)? (кого обстежувати та які діагностичні тести застосовувати, включаючи пренатальний скринінг)

Рекомендації

- Рекомендується визначення рівня сироваткового церулоплазміну та добової екскреції міді з сечею (та за можливості ВОМ), оцінка клінічних симптомів і проведення печінкових проб у братів/сестер та родичів першого ступеня спорідненості (батьки та діти пацієнта, у якого вперше встановлено діагноз у родині) **(рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус)**.
- У братів/сестер слід проводити молекулярно-генетичне тестування з метою виявлення біалельних варіантів, ідентифікованих у пацієнта, в якого вперше встановлено діагноз у родині **(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус)**.
- Молекулярно-генетичне тестування слід проводити у родичів першого ступеня спорідненості за наявності порушень обміну міді або нормальними печінковими пробами **(рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус)**.

Важливо провести скринінг родин пацієнтів із ХВ,¹⁶¹ оскільки ймовірність того, що брат або сестра мають ХВ, становить 25%. Батьки пацієнтів є щонайменше гетерозиготами за мутаціями гена ATR7B, і для підтвердження того, що виявлені варіанти є біалельними, необхідно генотипувати батька та матір. Доцільно розширити молекулярне тестування за межі братів і сестер.^{162–165} Серед потомства ймовірність становить від 0,5% до 4%.^{166,167} Ймовірність ураження племінників та племінниць становить 1/600, а ймовірність ураження двоюрідних братів і сестер становить 1/800,³² що значно вище, ніж у загальній популяції.

Хоча цей ризик низький, аналіз гена ATR7B на наявність варіантів у дітей пацієнта є виправданим, враховуючи потенційно руйнівний перебіг ХВ.¹⁶¹ Якщо

дитина має симптоми, іншого з батьків необхідно обстежити, включаючи клінічну оцінку та метаболізм міді. Якщо в пацієнта відомі патогенні варіанти на обох алелях, достатньо перевіряти лише відповідні варіанти у родичів.

Якщо варіант(и) індексного випадку не виявлені, доступний аналіз родоходу з використанням гаплотипів на основі поліморфізму гену *ATP7B*. Цей аналіз вимагає ідентифікації індексного пацієнта з безсумнівним діагнозом ХВ у сім'ї. Необхідна ДНК від обох батьків. Успадкування гаплотипів, «пов'язаних із захворюванням», дозволяє визначити, чи є брати і сестри неураженими, гетерозиготними, чи дійсно хворими.

Генетичне тестування є найбільш достовірний метод визначення генотипу братів і сестер (гетерозиготні або гомозиготні).

Виходячи з критеріїв Wilson & Jungner,¹⁶⁸ ХВ потенційно придатна для масового скринінгу, особливо у новонароджених. Однак, на даний момент не існує ефективних біомаркерів або методів, придатних для скринінгу новонароджених на ХВ.¹⁶⁹

Церулоплазмін був протестований для педіатричного та неонатального скринінгу з обмеженою корисністю. Потрібні новіші технології. Кількісне визначення пептиду *ATP7B* ефективно виявило 92,1% пацієнтів з відомою ХВ та зменшило неоднозначності, що виникають в результаті аналізу церулоплазміну та генетичного аналізу.¹⁷⁰ Цей метод наразі оцінюється для неонатального скринінгу. У районі Циндао (провінція Китай) секвенування з використанням мультиплексної ПЛР у поєднанні з секвенуванням наступного покоління 5012 висушених зразків крові новонароджених, що виявило загальну частоту носійства 12 гарячих точок варіантів у 1,46%.¹⁷¹ Тому наразі сімейний скринінг є єдиним способом пошуку безсимптомних пацієнтів з показниками функції печінки у нормі.

Коментар робочої групи: сімейний скринінг при ХВ є критично важливим етапом раннього виявлення захворювання, оскільки дозволяє ідентифікувати пацієнтів на доклінічній стадії. Водночас в Україні його реалізація залишається фрагментарною та залежить від доступності молекулярно-генетичних досліджень і лабораторних тестів обміну міді, що обмежує його рутинне застосування. У зв'язку з цим у клінічній практиці особливе значення мають базові біохімічні маркери (церулоплазмін, добова екскреція міді з сечею, печінкові проби) та клінічне обстеження родичів першого ступеня спорідненості, як первинний етап скринінгу.

Чи слід дітям або дорослим із ХВ проходити детальне неврологічне обстеження під час встановлення діагнозу?

Рекомендації

- Детальне неврологічне обстеження слід проводити усім дорослим пацієнтам після встановлення діагнозу ХВ (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

- У дітей після встановлення діагнозу ХВ детальне неврологічне обстеження слід проводити у разі наявності нейропсихіатричних розладів або якщо вік пацієнта перевищує 10 років (*рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус*).

У багатьох випадках класифікація неврологічних ознак є складною, оскільки пацієнти із ХВ можуть мати різні ознаки та більше однієї аномалії, кожна з яких має різний рівень тяжкості. Клінічний перебіг захворювання також важко передбачити. Неврологічні симптоми можуть бути мінімально вираженими та зберігатися протягом багатьох років, або їх початок та прогресування можуть бути швидкими, що призводять до значних обмежень життєдіяльності впродовж кількох місяців. Також можуть бути суттєві коливання, коли стрес, загальний стан здоров'я та супутнє лікування посилюють неврологічні симптоми.^{40,172,173} Для того щоб описати тяжкість неврологічного ураження при ХВ, слід провести детальне неврологічне обстеження усіх дорослих пацієнтів з підтвердженим діагнозом ХВ, незалежно від клінічної картини. Для забезпечення точної оцінки та подальшого спостереження слід використовувати валідовану шкалу, таку як UWDRS.¹⁷⁴

У дітей із ХВ можуть спостерігатися неврологічні симптоми, однак значно рідше, ніж печінкові прояви.^{175–177} У французькому дослідженні 182 дітей із ХВ, у 84,6% були печінкові прояви, 10,4% мали неврологічні розлади, а у 4,9% були відсутні симптоми на момент встановлення діагнозу.¹⁰³ У Пакистані серед 50 дітей з ХВ та неврологічними порушеннями найчастішими були дистонія, дизартрія та когнітивне порушення (92%). Інші прояви включали слинотечу (68%), тремор (52%), хорею (24%) та судоми (12%).¹⁷⁵ Ці симптоми можуть відображати більш тяжкий кінець клінічного спектра, тоді як інші нейропсихічні розлади можуть бути маловираженими та важко помітними для того, щоб їх відрізнити від поведінкових змін, характерних для підліткового віку. Можуть спостерігатися зниження успішності в навчанні, зміни особистості, емоційна лабільність та компульсивна поведінка.¹⁷⁶ Якщо під час діагностичного обстеження виявлено нейропсихічні розлади, слід провести детальне неврологічне обстеження, включаючи МРТ (див. нижче), але підлітків слід обстежувати незалежно від симптомів для виявлення мінімальних змін та планування спостереження і лікування.

Які неврологічні обстеження слід проводити при встановленні діагнозу ХВ?

Рекомендації

- Рекомендується проведення неврологічної оцінки із використанням валідованої шкали у дорослих пацієнтів і дітей віком старше 10 років із підтвердженим діагнозом ХВ, а також у пацієнтів будь-якого віку за наявності нейропсихічних розладів (*рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус*).

- МРТ головного мозку слід виконувати усім дорослим пацієнтам і дітям віком старше 10 років із підтвердженим діагнозом ХВ (*рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус*).

Неврологічне обстеження є частиною міждисциплінарного підходу при веденні пацієнтів із ХВ. Неврологічна підшкала UWDRS вважається цінним інструментом для комплексної оцінки неврологічних ознак та симптомів у пацієнтів із ХВ.¹⁷⁸ Ця шкала з 34 пунктів розроблена консорціумом EuroWilson та Німецькою мережею спадкових рухових розладів (GeNeMove) і базується на частково модифікованих елементах загальновизнаних валідованих шкал оцінки неврологічного статусу, таких як індекс Бартела, Уніфікована шкала оцінки хвороби Паркінсона та Уніфікована шкала оцінки хвороби Гантінгтона.^{30,100}

Частина I UWDRS стосується рівня свідомості, частина II оцінює функціональні обмеження у повсякденному житті, а частина III включає неврологічне обстеження з використанням клінічних шкал, зокрема для оцінки тремору та мозочкових розладів. Бали за шкалою UWDRS частини III корелюють з результатами МРТ головного мозку,¹⁷⁹ ВОМ¹⁸⁰ та оптичною когерентною томографією сітківки,⁴⁷ але не з рівнями церулоплазміну; міді, включаючи мідь, не пов'язану з церулоплазміном, або печінковими пробами в сироватці крові.³⁴ UWDRS не була валідована для застосування у дітей. Глобальна шкала оцінки ХВ (GAS for WD), рівень 2 – це коротша шкала з 14 пунктів, що також оцінює вираженість неврологічних розладів¹⁸¹ і була запропонована як альтернатива UWDRS.¹⁷⁸ Крім того, існує і коротша версія UWDRS (міні-UWDRS), яка містить лише 9 пунктів, що заповнюються пацієнтами, була оцінена як можливий, економічний інструмент для оцінки неврологічного статусу у пацієнтів із ХВ з легкими та помірними неврологічними порушеннями.¹⁷⁸ Незважаючи на те, що міні-UWDRS широко не використовується, за умови подальшої валідації вона може бути корисною, як інструмент скринінгу для усіх пацієнтів, навіть дітей. Наразі МРТ головного мозку є найбільш чутливим методом нейровізуалізації для оцінки неврологічної патології, пов'язаної із ХВ.^{3,31} Понад 90% пацієнтів із ХВ та неврологічними симптомами мають аномалії на МРТ головного мозку.^{36,182,183} Крім того, аномалії нейровізуалізації присутні приблизно у 40–70% пацієнтів з переважно печінковими проявами та у 20% при безсимптомному перебігу ХВ.^{36,184}

Різні ділянки мозку, здається, мають різну чутливість до токсичної дії міді.³⁴ Найбільш поширеною знахідкою на МРТ при ХВ є симетрична гіперінтенсивність на T2-зважених або FLAIR-зображеннях у базальних гангліях та білій речовині, переважно у стовбурі мозку, що може свідчити про набряк, демієлінізацію або гліоз.¹⁸⁴ Крім того, часто присутні ознаки дифузної атрофії тканин^{185,186} та зниження інтенсивності в T2/T2* та SWI у сірій речовині глибоких структур мозку, спричинені аномальним накопиченням заліза (внаслідок некрозу).^{187,188} Типові томографічні ознаки ХВ включають симптом «обличчя великої панди», що виявляється приблизно в 15% випадків та у 27% пацієнтів з неврологічними ознаками ХВ.¹⁷⁹ Оскільки наявність МРТ-змін мозку спостерігається у пацієнтів з неврологічним, печінковим та передсимптомними варіантами перебігу ХВ, МРТ дослідження є виправданим в усіх пацієнтів перед початком терапії. Оцінка

базових МРТ–змін визначає тактику лікування та дозволяє контролювати прогресування захворювання та відповідь на лікування.

Для кількісної оцінки ступеня пошкодження паренхіми мозку з метою моніторингу лікування та прогнозування результатів необхідні підходи до оцінки МРТ. Нещодавно була валідована напівкількісна шкала для оцінки аномалій головного мозку за даними МРТ, яка оцінює гостру токсичність, хронічне пошкодження та атрофію.⁹⁷ Оцінка гострої токсичності відображає гіперінтенсивність T2/FLAIR у хвостатому ядрі, таламусі, лушпинні, середньому мозку, мосту та інших ділянках та стосується потенційно зворотних уражень, що виникають внаслідок набряку, демієлінізації та гліозу. Оцінка хронічного пошкодження відображає суму гіпоінтенсивності T2/T2*/SWI, оцінених в лушпинні, блідій кулі, таламусі, хвостатому та зубчастому ядрі. Разом з оцінкою атрофії за послідовностями T1 ці компоненти відображають незворотні пошкодження мозку, що виникають унаслідок накопичення заліза, некрозу та дегенерації. Функціональні порушення та неврологічний дефіцит, оцінені за допомогою UWDRS частини II та III, добре корелювали з гострою токсичністю, хронічним пошкодженням та загальними балами за шкалою МРТ.¹⁷⁹

Інші методи нейровізуалізації, такі як МРТ та транскраніальне ультразвукографічне дослідження головного мозку,^{188–192} також можуть надати певну діагностичну інформацію, хоча ці методології не використовуються у рутинній практиці. Дослідження показали аномальні зорові, слухові та моторні викликані потенціали у пацієнтів із ХВ,^{187,193–195} але наразі такі дослідження можуть бути більш корисними в дослідницькому середовищі. Аномалії сітківки та зорових шляхів також є активними напрямками сучасних досліджень.^{47,196} Було показано, що концентрація легких ланцюгів нейрофіламентів у плазмі є біомаркером неврологічного ураження^{197,198} що, після подальших досліджень, може виявитися корисним доповненням до клінічних та нейровізуалізаційних шкал тяжкості захворювання.

Щодо патологічних знахідок на МРТ у дітей із ХВ, одне дослідження (n = 50) виявило, що ураження з високою інтенсивністю сигналу в базальних гангліях на T1 зважених зображеннях, вказують на ураження печінки, тоді як ураження з високою інтенсивністю сигналу на T2 зважених зображеннях, вказували на ураження головного мозку та демонстрували хорошу кореляцію з неврологічними симптомами.¹¹⁷ Після хелатотерапії, зміни на МРТ сильно корелювали з покращеннями внаслідок лікування (p < 0,001), що вказує на те, що МРТ може бути корисною для оцінки клінічної відповіді. Рекомендується проводити МРТ головного мозку дітям з підтвердженим діагнозом ХВ та нейропсихічними симптомами або кільцями Кайзера–Флейшера, а також дітям віком понад 10 років навіть за відсутності явних неврологічних проявів.

Коментар робочої групи: визначення легких ланцюгів нейрофіламентів у плазмі на сьогодні залишається дослідницьким методом.

Лікування

Як слід визначати відповідь на лікування у пацієнтів із ХВ?

Рекомендації

- Оцінку відповіді на лікування слід проводити на підставі клінічних, лабораторних та візуалізаційних параметрів, а також показників обміну міді (***рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус***).
- Відповідь на лікування визначається регресом клінічних проявів з боку печінки (жовтяниця, асцит) та/або покращенням показників функції печінки (АЛТ, МНО, альбумін), та/або поступовим покращенням неврологічної симптоматики, зникненням кілець Кайзера–Флейшера або принаймні стабілізацією неврологічного статусу за валідованими шкалами або за даними нейровізуалізації (***рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус***).

Відповідь на лікування слід оцінювати з урахуванням вихідних порушень – як клінічних, так і біохімічних. Показники, що використовуються для визначення відповіді на лікування, є варіабельними і залежать від початкової клінічної картини. Основними параметрами оцінки клінічної відповіді при печінковій формі є зникнення асциту та/або жовтяниці.^{104,199}

За наявності неврологічної симптоматики слід оцінювати усі патологічні неврологічні ознаки та використовувати валідовану шкалу UWDRS.²⁰⁰ Неврологічна відповідь на хелатуючі агенти може бути відстроченою та визначається поступовим послабленням або зникненням симптомів та зменшенням або нормалізацією показника за шкалою UWDRS.^{174,200} МРТ головного мозку дозволяє оцінити відповідь на лікування за поступовим зменшенням або зникненням гіперінтенсивного сигналу на T2/FLAIR-зображеннях.²⁰¹

Ступінь ураження печінки оцінюється не лише за клінічними проявами, але й за лабораторними показниками функції печінки, які включають головним чином АЛТ, АСТ, протромбіновий час/МНО та ЗБ. Повна відповідь з боку печінки визначається нормалізацією усіх зазначених тестів, хоча деякі відхилення, такі як незначне підвищення АЛТ (<1,5 рази верхньої межі норми), можуть зберігатися впродовж тривалого часу.²⁰²

Біопсія печінки не використовується на практиці для оцінки ефективності лікування, проте неінвазивна оцінка фіброзу може показати зменшення маркерів фіброзу при тривалому лікуванні. Вміст міді у печінці може знизитися під час терапії, але, зазвичай, залишається підвищеним впродовж тривалого часу та не використовується для моніторингу.²⁰³

Показники міді, що використовуються для діагностики ХВ, слід контролювати під час лікування. Лікування має бути спрямоване на зменшення екскреції міді з сечею, міді, не зв'язаної з церулоплазміном, та обмінної міді, але ці параметри тісно пов'язані з вибором фармакотерапії.^{204–207}

Яке фармакологічне лікування рекомендується пацієнтам із ХВ для досягнення відповіді?

Рекомендації

- Хелатори міді повинні бути препаратом першого вибору у пацієнтів із тяжким ураженням печінки, зокрема при ознаках значного фіброзу та цирозу, печінкової недостатності та гемолізу (*рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус*).
- У пацієнтів із неврологічною маніфестацією можуть застосовуватися як цинк, так і хелатори міді (*рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус*).
- Для хелаторної терапії рекомендовано режим “start low, go slow” («починати з низьких доз із поступовим підвищенням»), особливо у пацієнтів із неврологічними проявами (*рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус*).
- У безсимптомних пацієнтів без ознак значного ураження печінки можуть застосовуватися як цинк, так і хелатори міді (*рівень доказовості 4, слабка рекомендація, консенсус*).

Мета фармакологічного лікування ХВ – зменшення надлишку міді шляхом блокади її всмоктування в кишківнику (солі цинку) або за допомогою хелаторів міді, таких як D-пеніциламін та трієнтин. Лікування слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу у дітей та дорослих із симптомами, щоб запобігти прогресуванню печінкових та/або неврологічних проявів. Безсимптомні пацієнти, у яких ХВ діагностовано під час сімейного скринінгу, повинні розпочинати лікування після досягнення віку 2–3 років. Призначення препаратів, особливо дітям раннього віку, є складним завданням.¹⁵ Наразі немає високоякісних доказів щодо оптимального вибору лікування першої лінії при ХВ.

D-пеніциламін хелатує мідь та посилює її виведення з сечею. Додатково він стимулює утворення печінкового металотіонеїну – цитозольного білка, який зв’язує мідь та запобігає її токсичному впливу на печінку. Було показано, що D-пеніциламін ефективно запобігає прогресуванню захворювання у дітей із ХВ. Це зменшує печінкові симптоми у понад 80% дітей з симптомами, в середньому, впродовж 16 місяців,²⁰⁸ зокрема, у пацієнтів з печінковою недостатністю, але без печінкової енцефалопатії. Побічні ефекти пеніциламіну можуть призвести до припинення лікування у 15–30% пацієнтів.^{208–210} Посилення неврологічних симптомів може спостерігатися у 14,3% пацієнтів із ХВ,^{209,211,212} особливо у пацієнтів які мали неврологічні симптоми на момент початку лікування або у тих, хто лікувався антагоністами рецепторів дофаміну.^{213,214} Ранні побічні ефекти включають реакції гіперчутливості, такі як гарячка, шкірні висипання, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія та протеїнурія. Є повідомлення щодо середньота довгострокових небажаних явищ, таких як пов’язаний з D-пеніциламіном синдром, подібний до вовчака, токсичне ураження кісткового мозку з тяжкою тромбоцитопенією або аплазією, а також зміни шкіри, такі як еластоз перфоруруючий серпигінозний, в’яла шкіра (cutis laxa) пухирчатка, плоский лишай та афтозний стоматит.²¹⁵ Препарати заліза можна призначати перорально між прийомами хелатуючих агентів для запобігання дефіциту заліза, але це не обов’язково для усіх пацієнтів, якщо споживання заліза з їжею є достатнім.

Дозу D-пеніциламіну слід поступово збільшувати: у дітей – до 20 мг/кг/добу, розділених на 2–3 прийоми, у дорослих – до 1000–1500 мг на добу, також розділених на 2–3 прийоми, з ретельним спостереженням щодо виникнення побічних ефектів. Препарат слід приймати за 1 годину до або через 2 години після їжі (детальний графік дозування наведено в табл. 7). Збільшення дози має бути поступовим та залежати від тяжкості неврологічного стану (наприклад, продовжено до 8 тижнів або довше). У деяких клінічних ситуаціях (наприклад, при ГПН) дозу необхідно збільшувати швидше.

Трієнтин (триетилентетрамін гідрохлорид) спочатку був призначений для пацієнтів з побічними ефектами від D-пеніциламіну.²¹⁶ Доступними є дві його форми: трієнтину дигідрохлорид (трієнтин-2HCl) та трієнтин тетрагідрохлорид (трієнтин-4HCl). Загалом трієнтин добре переноситься, але необхідно контролювати можливі небажані дії, зокрема алергічні реакції, артралгії, судоми та сідеробластичну анемію, особливо при високих дозах.²¹⁷ Терапевтична ефективність трієнтину-2HCl подібна до D-пеніциламіну, що було продемонстровано в когорті дорослих пацієнтів із ураженням печінки.²¹⁸ Описано лікування трієнтин-2HCl з більш високим ризиком неврологічного погіршення, ніж лікування D-пеніциламіном у пацієнтів з неврологічними проявами ХВ. У педіатричному дослідженні трієнтин-2HCl, що використовувався як терапія другої лінії після непереносимості D-пеніциламіну, покращував функцію печінки, але не полегшував супутні неврологічні або психічні розлади.²¹⁷ У нещодавньому рандомізованому відкритому дослідженні трієнтин-4HCl, як підтримуюча терапія не поступався D-пеніциламіну та добре переносився дорослими із ХВ.²¹⁹

Табл. 7. Характеристики та опис застосування препаратів при ХВ

Параметр	Цинк ацетат / сульфат (у перерахунку на елементарний цинк)	D-пеніциламін	Трієнтин
Дозування	>16 років і маса тіла >50 кг: 150 мг/добу у 3 прийоми 6–16 років і маса тіла <50 кг: 75 мг/добу у 3 прийоми <6 років: 50 мг/добу у 2 прийоми	Початкова доза: 150–300 мг/добу з поступовим щотижневим підвищенням до 20 мг/кг/добу у 2–3 прийоми або 1000–1500 мг у молодих дорослих у 2–4 прийоми Підтримувальна доза: 10–20 мг/кг/добу до 750–1000 мг/добу у 2 прийоми	Наразі доступні дві форми: TN-2HCl та TN-4HCl TN-2HCl (капсули 200 або 250 мг): Початкова доза: 500–750 мг/добу у дітей, 750–1600 мг/добу у дорослих у 2–4 прийоми (з поступовим титруванням до ~20 мг/кг/добу) Підтримувальна доза: 10–15 мг/кг/добу (макс. 1500 мг у дітей; 750–1500 мг у дорослих) у 2–4 прийоми TN-4HCl (капсули 150 мг): Початкова доза:

Параметр	Цинк ацетат / сульфат (у перерахунку на елементарний цинк)	D-пеніциламін	Трієнтин
			225–600 мг/добу у дітей, 600–975 мг/добу у дорослих у 2–4 прийоми Підтримувальна доза: 225–600 мг/добу у дітей, 450–975 мг/добу у дорослих у 2–4 прийоми
Спосіб застосування	За 1 годину до їжі або через 2 години після їжі	За 1 годину до їжі або через 2 години після їжі	За 1 годину до їжі або через 2 години після їжі
Показники ефективності терапії	Добова екскреція міді з сечею: 30–75 мкг (0,5– 1,2 мкмоль)/24 год на підтримувальній терапії Рівень цинку в сироватці >125 мкг/дл Екскреція цинку з сечею >2 мг/24 год на підтримувальній терапії	Добова екскреція міді з сечею: 200–500 мкг (3–8 мкмоль)/24 год на підтримувальній терапії	Добова екскреція міді з сечею: 150–500 мкг (3–8 мкмоль)/24 год на підтримувальній терапії
Динаміка печінкових тестів	Нормалізація АЛТ до 1 року	Нормалізація АЛТ до 6 місяців, МНО – до 1 року	Нормалізація АЛТ до 6 місяців, МНО – до 1 року
Показання до зміни препарату	Персистуюче підвищення АЛТ >3× ВМН та/або МНО >1,5; погана переносимість або побічні реакції (наприклад, біль у животі)	Погана переносимість або побічні реакції	Погана переносимість або побічні реакції

Прим.: АЛТ — аланінамінотрансфераза; МНО — міжнародне нормалізоване відношення; TN-2HCl — трієнтин дигідрохлорид; TN-4HCl — трієнтин тетрагідрохлорид.

Дозу трієнтину слід поступово збільшувати, подібно до D-пеніциламіну, щоб уникнути неврологічного погіршення. Доза трієнтину-2HCl у дітей становить 20 мг/кг/добу, розподілена на 2-3 прийоми; для дорослих доза становить 750-1600 мг/добу, розподілена на 2-4 прийоми (бажано на 2 прийоми). Доза трієнтину-4HCl – 600-975 мг/добу, розподілена на 2-4 прийоми (бажано на 2 прийоми). Під час терапії пацієнтам слід уникати одночасного перорального прийому препаратів заліза. Таблетки слід приймати натще для оптимального всмоктування (докладніше див. табл. 7). У багатьох країнах трієнтин є препаратом другої лінії після D-пеніциламіну через його високу вартість.

Цинк індукує синтез металотіонеїну в ентероцитах, унаслідок чого мідь зв'язується та утримується в цих клітинах. Після завершення життєвого циклу ентероцити елімінуються, що призводить до виведення зв'язаної міді з організму. Цинк також впливає на металотіонеїн гепатоцитів і може мати додаткові ефекти детоксикації міді. Препарати цинку, зазвичай, використовуються для лікування першої лінії безсимптомних пацієнтів та для підтримуючої терапії після

початкового видалення міді D-пеніциламіном або трієнтином. Монотерапія цинком у пацієнтів із симптомами ураження печінки залишається дискусійною.²²⁰

Препарати цинку, як монотерапія першої лінії продемонстрували кращий профіль переносимості, ніж D-пеніциламін, призначений при різних проявах ХВ.^{207,209,221,222} Однак, повідомлялося про неефективність лікування у дітей із симптомами захворювання печінки. Крім того, стан пацієнтів, у яких стався рецидив на фоні прийому цинку, покращився після повторного введення хелаторів міді.^{207,223} У пацієнтів, які отримують солі цинку, може спостерігатися посилення неврологічних симптомів, хоча ризик видається нижчим, ніж у випадку прийому D-пеніциламіну або трієнтину.²²²

Існує декілька лікарських форм солей цинку: сульфат цинку, ацетат цинку та глюконат цинку. Застосування сульфату цинку пов'язане з шлунково-кишковими розладами, такими як нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, виразки слизової оболонки шлунка/дванадцятипалої кишки, що може призвести до поганого дотримання режиму лікування як у дітей, так і у дорослих.²²⁴ Такі симптоми, здається, спостерігаються рідше при прийомі ацетату цинку.^{224,225}

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї Клінічної настанови в Україні як монопрепарат, зареєстровано лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою - цинку сульфат.

З інших побічних реакцій зазначено анемію та підвищення рівня амілази/ліпази в сироватці крові без клінічних або рентгенологічних ознак панкреатиту. Рекомендована доза цинку становить 25 мг елементарного цинку для дітей віком до 5 років, 75 мг/добу для дітей старшого віку (<50 кг маси тіла) або 150 мг/добу для дорослих та дітей з масою тіла >50 кг, розділених на 2-3 прийоми. Цинк слід приймати натще: за 1 годину до або через 2 години після їжі, щоб уникнути зменшення абсорбції (табл. 7). Деякі центри використовують комбіновану терапію цинком та хелатуючими агентами, що зазвичай не рекомендується. Однак, якщо така комбінація використовується, лікарські засоби слід приймати з інтервалом щонайменше 3 години.⁸⁴

У публікаціях безсимптомні пацієнти описувалися як здорові, виявлені під час сімейного скринінгу, або як пацієнти з безсимптомними змінами функції печінки або мінімальними неврологічними проявами. Як хелатуючі агенти, так і цинк виявилися ефективними у лікуванні безсимптомних пацієнтів.^{209,210,224-226} Хоча повідомлялося щодо ефективного використання хелатуючих агентів для лікування тяжких уражень печінки, ми досі не маємо однозначних доказів щодо цинку.^{207,208,210,217,218,222,227} Як цинк, так і хелатори міді виявилися ефективними у лікуванні пацієнтів з неврологічними проявами.²⁰⁹

Дослідження, проведені на сьогодні, використовували переважно клінічні та основні лабораторні показники кінцевих точок. Більшість досліджень не порівнювали різні методи лікування безпосередньо, і повідомлялося лише про одне належне рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) описаних методів лікування.²¹⁹ Деякі нові препарати були протестовані та представлені без

подальшої реєстрації.²²⁸ Довгостроковий ефект терапії головним чином залежить від дотримання пацієнтами режиму лікування та правильного вибору препарату. Існує кілька причин низького дотримання режиму лікування. Ключовими факторами є недостатня обізнаність про захворювання, відсутність підтримки сім'ї, поганий моніторинг метаболізму міді лікарями, неадекватні перехідні програми та наявність нейропсихічних розладів.^{229,230} Навіть враховуючи, що ХВ є генетичним порушенням зі сприятливими результатами лікування майже у 85% випадків, існують проблеми з незворотними неврологічними станами (до 12%), побічними реакціями на ліки (до 30%), недотриманням терапії для зниження міді (3 рази на день, до або після їжі, прийом цинку без молока в їжі) або збереження неврологічних симптомів (до 50% пацієнтів).^{33,101,173,231}

Необхідні нові методи лікування з кращим профілем безпеки, більшою ефективністю та легшим дозування (наприклад, 1 раз на день або разом з їжею). Поточні дослідження зосереджені на: 1) нових можливостях фармакологічного лікування²³²; 2) клітинній/генній терапії, яка спрямована на відновлення функції АТР7В.²³¹

Чи слід пацієнтам із ХВ рекомендувати дієту з низьким вмістом міді?

Рекомендації

- Пацієнтам із симптоматичною формою ХВ рекомендовано уникати частого вживання продуктів із високим вмістом міді до досягнення ремісії/стабілізації клінічних ознак і симптомів, особливо протягом першого року лікування (**рівень доказовості 4, слабка рекомендація, сильний консенсус**).
- Подальші дієтичні обмеження щодо низького вмісту міді можуть бути переглянуті з урахуванням ефективності терапії та якості життя пацієнта (**рівень доказовості 4, слабка рекомендація, консенсус**).

Немає високоякісних доказів ефективності дієти з низьким вмістом міді для лікування ХВ. Відомо, що обмеження споживання міді може бути важливим, але не запобігає її накопиченню в організмі.^{233,234} Тому її не можна рекомендувати як єдину терапію.²³⁵ Поширеними продуктами, багатими на мідь, є молюски, горіхи, чорний шоколад, какао-порошок, гриби, печінка та субпродукти. Іноді у воді можна виявити високу концентрацію міді, особливо якщо домогосподарство обладнане мідними трубами. Рекомендується уникати вживання продуктів, багатих на мідь, до досягнення клінічної ремісії та нормалізації біохімічних показників печінки зазвичай впродовж першого року лікування.²³⁵ Після цього, обмеження щодо споживання міді змінюються залежно від відповіді на терапію, застосованого лікування (хелатори міді проти цинку) та якості життя. Дієтичну підтримку слід розглядати для усіх пацієнтів із ХВ, як додатковий компонент комплексного лікування.

Чи слід змінити початкову терапію (дозу та тип препарату) після досягнення відповіді на лікування?

Рекомендація

- Після досягнення відповіді на лікування може бути розглянута зміна терапії (зменшення дози хелатора міді, перехід на препарати цинку) з міркувань середньо- та довгострокової безпеки (**рівень доказовості 4, слабка рекомендація, сильний консенсус**).

Зміна терапії виправдана кількома факторами, такими як ефективність лікування та побічні ефекти, а також уподобаннями пацієнта, дотриманням режиму лікування та балансом міді. Це питання не обговорюється в публікаціях, тому ми не можемо безпосередньо описати, як змінюється доза під час терапії. У клінічній практиці представлені різні сценарії лікування. Тим не менш, основною проблемою є підтримання оптимального балансу міді в організмі. Зазвичай, він покращується з часом завдяки її виведенню. Тому ми пропонуємо коригувати дозу хелатуючих агентів або цинку відповідно до балансу міді. Ця проблема була ретельно обговорена у подовжньому дослідженні Jan Pfeiffenberger та спів.²⁰⁶

Проте, навіть у цьому дослідженні не відображено, як зміна дози корелює з балансом міді. Однак довгострокові дослідження показали, що з часом все більше пацієнтів отримують лікування цинком або трієнтином порівняно з D-пеніциламіном.²³

Після досягнення клінічної та біохімічної відповіді, визначеної за вказаними критеріями, зазвичай приблизно через 6-12 місяців, пацієнти все ще можуть отримувати підтримуючі дози хелатуючих агентів або переходити на препарати цинку.²³⁶ Тривале лікування цинком забезпечує більш селективне виведення міді та має кращий профіль переносимості, ніж хелатуючі агенти та пов'язане з меншими побічними ефектами,²³⁷ але не рекомендується при цирозі. З іншого боку, нещодавно було показано, що трієнтин був однаково ефективним та добре переносився, як і D-пеніциламін для підтримуючого лікування ХВ.²¹⁹ Ініціатива щодо зміни лікування може виходити від пацієнтів або батьків та повинна обговорюватися з лікарем. Однак немає вагомих наукових доказів щодо того, коли слід змінювати лікування у пацієнтів з печінковими або неврологічними проявами ХВ.²³⁸

Яку тактику лікування слід застосовувати у пацієнтів із ХВ за недостатньої ефективності терапії першої лінії, парадоксального неврологічного погіршення або розвитку побічних реакцій?

Рекомендації

- У пацієнтів, у яких не досягнуто достатньої відповіді на лікування, слід детально оцінити прихильність до терапії на підставі показників балансу міді, лабораторних досліджень та клінічної картини (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- У пацієнтів із ХВ, які не досягають достатньої відповіді на терапію першої лінії попри належну прихильність до лікування та цільові значення добової екскреції міді з сечею, або у разі розвитку побічних реакцій, слід розглянути зміну терапії (перехід з D-пеніциламіну на трієнтин і навпаки або з цинку на

хелатори міді) *(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус)*.

- У пацієнтів із ХВ, у яких на фоні терапії першої лінії розвивається парадоксальне неврологічне погіршення, слід розглянути зменшення дози хелаторів, сповільнення титрації доз або зміну терапії (з хелаторів на цинк або з цинку на хелатори) *(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус)*.
- ТП слід розглядати індивідуально у пацієнтів із прогресуючим погіршенням неврологічної симптоматики, незважаючи на щонайменше 6 місяців оптимізованої медикаментозної терапії *(рівень доказовості 2, сильна рекомендація, консенсус)*.

Якщо діагноз поставлено на ранній стадії, до розвитку прогресуючого захворювання печінки або головного мозку, і пацієнти добре дотримуються фармакологічного лікування, сприятливий результат лікування спостерігається майже у 85% випадків, а тривала виживаність стала нормою.^{239–241} Маркери дисфункції печінки покращуються у понад 90% пацієнтів, зазвичай, впродовж 2–6 місяців, тоді як клінічне неврологічне покращення спостерігається приблизно у 50–60% пацієнтів впродовж тривалішого періоду часу (1–3 роки).^{3,46,242} Нещодавній мета-аналіз 16 когортних досліджень, що вивчали ефективність D-пеніциламіну або цинку, показав, що загальний показник покращення в усіх пацієнтів із ХВ з симптомами становить 78,0% (95% ДІ 70,8%–85,2%). У пацієнтів із печінковою формою ХВ з симптомами та неврологічною формою ХВ із симптомами сукупні показники покращення становлять 76,0% (95% ДІ 59,0%–92,0%) та 74,0% (95% ДІ 66,0%–81,0%) відповідно.²²²

Незважаючи на хороший загальний результат, терапія першої лінії може призвести у деяких пацієнтів до недостатньої відповіді на лікування з декомпенсацією функції печінки та посиленням неврологічних розладів (14,3%),^{211,212,243} особливо у пацієнтів з неврологічними ураженнями на початку лікування або тих, хто отримував антагоністи дофамінових рецепторів, або мав побічні реакції на ліки (до 30%).^{46,213,214} Підходом є ретельна систематична оцінка біохімічної відповіді та кількісний моніторинг симптомів за допомогою валідованих шкал.

Якщо пацієнти не досягають достатньої відповіді на лікування, слід детально дослідити дотримання режиму лікування, оскільки погане дотримання режиму лікування спостерігається у 50% пацієнтів із ХВ,^{230,244,245} і є частою причиною погіршення або неадекватної відповіді.^{230,246} Причини поганого дотримання режиму лікування численні: недостатні знання про захворювання, психологічні труднощі, тягар прийому ліків 2 або 3 рази на день поза їжею, побічна дія ліків, відсутність підтримки сім'ї та нерегулярний моніторинг лікарями рівня міді. Ретельне спостереження за перебігом лікування; моніторинг метаболізму міді,²⁰⁶ побічної дії ліків та залучення пацієнта до процесу лікування, разом з психологічною підтримкою та/або освітніми програмами, може покращити дотримання режиму лікування.^{230,244} Для забезпечення дотримання режиму позитивної терапії, схема лікування має бути якомога простішою. Спрощення

підтримуючої терапії шляхом використання однієї добової дози може бути хорошим варіантом, але для підтвердження подібної ефективності потрібні подальші дослідження.^{247–249}

Наявність побічної дії у ліків також є потенційною причиною поганого дотримання режиму лікування та може призвести до клінічного загострення. Д-пеніциламін ефективно запобігає прогресуванню захворювання у дітей та дорослих із ХВ, але непереносимість та серйозні побічні ефекти, як описано раніше, можуть призвести до відміни препарату у 15–30% випадків як у дітей, так і у дорослих.^{208–210} Існують докази того, що Д-пеніциламін може порушувати окисно-відновний гомеостаз H_2O_2 (через тимчасову, але повторювану інактивацію каталази) та індукувати оксидативний стрес, що може частково пояснити деякі зі шкідливих ефектів, що спостерігаються при застосуванні цього лікарського засобу.^{211,250} Трієнтин або цинк ефективні у запобіганні наслідкам переривання терапії Д-пеніциламином.^{251–253} Трієнтин має кращий профіль переносимості, ніж Д-пеніциламін, але деякі побічні ефекти (нудота, шкірний висип, коліт, анемія тощо) можуть призводити до зміни лікування. Цинк, як монотерапія першої лінії продемонстрував кращий профіль переносимості, ніж Д-пеніциламін при лікуванні різних форм ХВ.^{207,209,221,251,254} Основними побічними ефектами є шлунково-кишкові, включаючи нудоту, блювання та біль у животі.^{224,254–256}

На сьогодні не було проведено жодних РКД щодо монотерапії першої та другої лінії лікування ХВ. Проте наразі ведуться роботи щодо проведення клінічних досліджень ХВ для порівняння ефективності та безпеки різних методів лікування.²⁵⁷ Незалежно від причини переходу на лікування другої лінії (недостатня відповідь на лікування, посилення неврологічних симптомів або побічні ефекти від терапії першої лінії), вибір терапії повинен базуватися на фенотипі пацієнта. Через різні механізми дії хелаторів міді та солей цинку, перехід вимагає періоду перекриття та посиленого моніторингу. Жодне велике дослідження не вивчало оптимальні стратегії переходу між лікарськими засобами.

У пацієнтів із ураженням печінки і наявністю гострої гемолітичної анемії або без неї, підхід до лікування визначає тяжкість захворювання печінки. Валідовані оцінки допомагають лікарям оцінити, чи є часові рамки для іншого медичного втручання достатньо широкими, чи є необхідною термінова ТП.¹⁰⁴ ТП може бути розглянута у випадках ХВ на стадії ГПН або коли спостерігається прогресування дисфункції печінки, незважаючи на медикаментозну терапію.⁴⁶ Якщо ТП не показана, доцільним є використання альтернативного хелатора міді.^{218,219,258–261} Хелатуючі агенти встановлюють негативний баланс міді швидше, ніж солі цинку, і монотерапія цинком може виявитися недостатньою для контролю захворювання печінки у підгрупі цих пацієнтів. Крім того, особи, які перенесли рецидиви на тлі прийому цинку, продемонстрували покращення після повторного введення хелатуючих агентів.^{207,223} У педіатричному дослідженні трієнтин, що використовувався, як терапія другої лінії після непереносимості Д-пеніциламіну, був таким же ефективним, як і Д-пеніциламін, а дослідження на невеликій популяції вказують на покращений профіль побічних ефектів.²¹⁷ Тим не менше, повідомлялося, що монотерапія цинком була ефективною, як альтернативний варіант лікування декомпенсованого захворювання печінки, пов'язаного із ХВ у

нещодавньому звіті про випадки.²⁶² Крім того, нещодавній метааналіз, що порівнював вплив D-пеніциламіну та цинку, показав, що ці два варіанти лікування демонструють подібну ефективність у лікуванні печінкової форми ХВ (відносний ризик 0,98, 95% ДІ 0,86–1,12; $p = 0,765$). Важливо зазначити, що терапія першої та другої лінії була об'єднана в аналізі.²²²

Нещодавній мета-аналіз 32 ретроспективних досліджень (217 випадків) показав, що раннє неврологічне погіршення на тлі терапії першої лінії – що відповідає погіршенню до 6 місяців після початку лікування з хелатотерапії – спостерігалось у 14,3% пацієнтів із ХВ та переважно у пацієнтів з початковими неврологічними симптомами (21,8%).²¹² Фактори ризику включали тяжке неврологічне ураження на початку захворювання (особливо дистонія), ураження стовбура мозку та таламуса на МРТ, молодший вік початку захворювання та одночасне застосування антипсихотичних препаратів.^{213,263} У більшості випадків погіршення неврологічного стану спостерігалися у пацієнтів, які отримували D-пеніциламін (70,5%), та набагато рідше – трієнтін (14,2%) або солі цинку (6,9%); на основі даних неможливо було визначити, чи ризик погіршення відрізняється залежно від терапії.²¹² Дослідження, що зосереджені на терапії другої лінії для пацієнтів, у яких спостерігається неврологічне погіршення, незважаючи на початкове лікування, обмежені. Ретроспективні дослідження за участю дітей та дорослих із ХВ, у яких спостерігалось неврологічне погіршення під час терапії D-пеніциламіном, припустили, що ефективного лікування та позитивних результатів можна досягти за допомогою застосування трієнтину або цинку. Крім того, невеликі популяційні дослідження вказали на нижчу частоту побічних ефектів.^{217,252} Нещодавній мета-аналіз, що порівнював ефективність лікування D-пеніциламіном та солями цинку у пацієнтів з неврологічними проявами, але де поєднувалися терапії першої та другої лінії, показав, що рівень відповіді на хелатотерапію був у тому ж діапазоні, що й для монотерапії цинком (відносний ризик 0,83, 95% ДІ 0,40%–1,75%; $p = 0,632$).

Зведений показник покращення у п'яти дослідженнях, що повідомляли щодо даних ефективності для пацієнтів з неврологічною формою ХВ, які отримували лікування D-пеніциламіном, становив 56,3% (95% ДІ 37,5%–75,1%). На противагу цьому, зведений показник покращення у трьох дослідженнях, що повідомляли про лікування солями цинку пацієнтів з неврологічною формою ХВ, становив 80,2% (95% ДІ 67,2%–93,2%). Отже, солі цинку, можливо, мають вищу ефективність, ніж D-пеніциламін, у першій або другій лінії терапії пацієнтів з неврологічними проявами ХВ.²²²

Для пацієнтів, у яких спостерігається посилення неврологічних симптомів під час терапії першої лінії, рекомендовано зменшення дози хелатору та поступове її збільшення («починати з малих доз та повільно їх збільшуючи») разом із припиненням прийому антагоністів рецепторів дофаміну.^{46,212} У разі неефективності, рекомендується розглянути можливість переходу на вторинне хелатуюче лікування (між хелаторами міді та з хелаторів на цинк), незважаючи на відсутність чітких доказів з порівняльних досліджень лікування, що порівнюють дію D-пеніциламіну, трієнтину та цинку у пацієнтів з неврологічними симптомами.

Існують ознаки того, що цинк і трієнтин пов'язані з меншою кількістю побічних ефектів і нижчим відсотком припинення лікування, ніж терапія D-пеніциламіном, хоча вони однаково ефективні.^{211,251,252,264} Отже, цинк або трієнтин також можуть використовуватися, як терапія другої лінії для пацієнтів, у яких відбувається посилення неврологічних симптомів, незважаючи на лікування першої лінії.

Як останній варіант, ТП може розглядатися у випадку прогресивного погіршення неврологічного статусу або у разі виникнення нерозрішуваної неврологічної ситуації під час активної хелатотерапії²⁶⁵ (див. 2.10). Для оцінки тяжкості захворювання та його перебігу рекомендуються об'єктивні клінічні та рентгенологічні методи оцінки, такі як шкала UWDRS та напівкількісна шкала МРТ головного мозку.^{97,174,178} Комбінація D-пеніциламіну та препаратів цинку є ефективною для лікування симптомів ураження печінки та неврологічних симптомів, але ускладнює дотримання режиму лікування. Ця комбінація не вивчалася як терапія другої лінії.²⁶⁶ CRISPR/Cas9-опосередкована корекція точкових мутацій АТР7В є можливою та може мати потенціал для клінічного використання.^{267–269}

Чи показаний певний період медикаментозного лікування (хелатори або цинк) пацієнтам із ХВ та декомпенсованим цирозом перед направленням на ТП?

Рекомендація

- Пацієнти з декомпенсованим цирозом при ХВ можуть відповідати на медикаментозну терапію, зазвичай після понад 3 місяців лікування, однак паралельно вони повинні бути оцінені щодо доцільності трансплантації печінки (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

Функція печінки у пацієнтів із ХВ та декомпенсованим цирозом печінки може покращуватися на фоні хелатотерапії.⁴⁶ Однак на ймовірність відповіді на лікування впливає низка факторів, таких як вік пацієнта, переносимість лікування та ступінь дисфункції печінки.^{23,270} У пацієнтів із ХВ та декомпенсованим цирозом, зазвичай, відмічається гіпоальбумінемія та коагулопатія, ускладнення портальної гіпертензії, такі, як асцит або печінкова енцефалопатія та жовтяниця.²⁷¹ Ці пацієнти, зазвичай, старші на 10–20 років, ніж пацієнти з ГПН,²³⁸ що збільшує ризик відсутності відповіді на лікування. У пацієнтів з декомпенсацією, які отримують медикаментозну терапію, необхідно ретельно контролювати функцію печінки та розвиток декомпенсації у відділеннях третинного рівня з доступом до ТП.²⁷² Нещодавно для пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки була запропонована «комбінована» терапія що передбачає одночасне застосування цинку з D-пеніциламіном, або трієнтином, як інтенсивний режим для пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки.⁸⁴ Однак, потрібні подальші дослідження для оцінки клінічної користі цієї практики. Пацієнтам із ХВ та декомпенсованим цирозом, які не відповідають на терапію або не переносять її, слід негайно розглянути можливість ТП.²⁷³

Прогностичні системні оцінки, такі як новий індекс Вільсона (NWI), можуть допомогти виявити цих пацієнтів.¹⁰⁴ Ця оцінка присвоює бали за рівень ЗБ в сироватці крові, АСТ, МНВ, кількість лейкоцитів та сироватковому альбуміну. Бали, присвоєні кожному з цих п'яти параметрів, підсумовуються для обчислення загального балу. Загальний бал >11 передбачає високий ризик смерті без пересадки. Важливо, що NWI мав вищу діагностичну точність і нижчий рівень помилково негативних результатів, ніж Nazer і MELD (модель термінальної стадії захворювання печінки).²⁷⁴ Проспективна оцінка NWI у пацієнтів, які отримують терапію, може покращити прогнозування траєкторії захворювання та потреби в трансплантації.⁸⁴

Серії випадків та невеликі обсерваційні дослідження свідчать про те, що діаліз, плазмаферез, альбуміновий діаліз та плазмообмін у великому об'ємі можна розглядати, як перехідну терапію до пересадки печінки у пацієнтів із ГПН, пов'язаною із ХВ, особливо якщо в плазмі виявлено надлишок міди.^{275,276} Показання до такої терапії у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки обговорюється у міждисциплінарній групі та індивідуально і, зрештою, залежить від місцевої доступності та досвіду. Однак слід підкреслити, що доступність таких методів терапії не повинна перешкоджати або уповільнювати оцінку можливості ТП або доступ до списку очікування.

Яка тактика лікування рекомендована у жінок із ХВ під час вагітності та грудного вигодовування?

Рекомендація

- Антимідну терапію слід продовжувати під час вагітності та грудного вигодовування (*рівень доказовості 4, слабка рекомендація, консенсус*).

Репродуктивне здоров'я є важливим для жінок дітородного віку з ХВ. Відсутність лікування ХВ підвищує ризик безпліддя, викиднів, передчасних пологів та перинатальної смертності.⁶⁶ З понад 800 зареєстрованих вагітностей приблизно у 450 жінок, які страждають на ХВ, 21,7% призвели до спонтанних абортів, і майже 70% цих випадків сталися у нелікованих пацієнток.²⁷⁷ Жінки з не діагностованою ХВ мають у 2,8 рази вищий ризик викидня порівняно з пацієнтками з встановленим діагнозом ХВ, які отримували лікування.²⁷⁸ Також на стан здоров'я матері може вплинути вагітність. У той час, як обмежене та тимчасове підвищення рівня печінкових ферментів може виникнути у вагітних жінок зі стабільним перебігом захворювання, серйозне погіршення функції печінки спостерігалось майже виключно у тих, хто мав неконтрольований рівень міди, або раніше не отримували препарати для її зниження,^{279,280} або після припинення лікування.²⁸⁰

Посилення неврологічних симптомів виникає лише у 1% вагітностей, але може бути незворотним.^{278,281} Користь лікування для зниження міди під час вагітності переважає потенційні ризики для плода. Загальна частка мертвонароджених дітей та вроджених вад у вагітностях жінок із ХВ порівнянна з очікуваною при вагітностях без ХВ. Докази потенційної тератогенності D-пеніциламіну, пов'язаної з дефіцитом міди, отримують у дослідженнях на

тваринах,²⁸² та повідомлення щодо вроджених вад розвитку у людей (наприклад, дефекти сполучної тканини пов'язані з найвищим дозуванням).^{283–285} Подібним чином тератогенність трієнтину у щурів опосередковується низьким рівнем міді у плода,²⁸⁶ але немає жодних проблем з безпекою для вагітних жінок при стандартному дозуванні.^{277,287} Уявний ризик надмірного хелатування, що впливає на розвиток плода, призвів до консервативної рекомендації зменшити дозу хелатуючих агентів міді впродовж першого триместру.^{46,173,277,278,287} Цинк, зазвичай, вважається безпечним під час вагітності, хоча повідомлялося про вроджені вади у недоношених немовлят жінок, які отримують цинк.^{288,289}

Жінки з ХВ, які планують вагітність або вже вагітні, повинні перебувати під ретельним наглядом та отримувати підтримку для початку або продовження хелатотерапії. Слід уникати внутрішньоматкових спіралей.

Обмежена інформація вказує на те, що D-пеніциламін та трієнтин не проникають суттєво до грудного молока.²⁹⁰ Ні хелатуючі агенти, ні цинк суттєво не впливають на вміст міді у грудному молоці.²⁹¹ Отже, немає доказів протипоказань для грудного вигодовування матерям, які отримують хелатуючі агенти.

Яке симптоматичне лікування рекомендується пацієнтам із ХВ та неврологічними та/або нейропсихічними розладами?

Рекомендації

- Специфічна терапія ХВ (хелатори та солі цинку) дозволяє покращити неврологічні та нейропсихічні порушення, однак може бути недостатньою для їх повного контролю; у таких випадках слід розглядати симптоматичну терапію (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Симптоматичне лікування неврологічних розладів повинно включати фармакотерапію, ін'єкції ботулотоксину, фізичну терапію, терапію мови та мовлення, у рідкісних випадках, нейрохірургічні втручання (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Нейропсихічні розлади можуть лікуватися психотропними препаратами (стабілізатори настрою, антидепресанти, анксіолітики) та/або психотерапією. Застосування нейролептиків слід уникати (за винятком кветіапіну або клозапіну), оскільки вони можуть погіршувати неврологічні симптоми (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу ботулотоксин – ботулінічний токсин.

Симптоматичне лікування поряд із хелатотерапією, є важливим на усіх стадіях захворювання для довгострокового лікування пацієнтів з ХВ які мають неврологічні або психічні симптоми.^{40,115,292–295} Симптоматичне лікування неврологічних симптомів залежить головним чином від переважаючих симптомів та включає фармакотерапію, ін'єкції ботулотоксину, фізичну терапію, логопедичну терапію. У рідкісних випадках також можна розглянути нейрохірургічні

втручання.²⁹² Симптоматичне лікування необхідно регулярно коригувати для врахування розвитку симптомів впродовж прогресування захворювання. Фактори, такі як стрес, взаємодія з іншими ліками, травми або інфекції, можуть посилювати нейропсихічні розлади, демонструючи добові коливання, що слід враховувати при лікуванні.

У табл. 8 підсумовано основну терапію, запропоновану для кожного симптому. Більшість цих пропозицій лікування взяті і звітів про клінічні випадки захворювання.

Коментар робочої групи: відповідно до Наказу МОЗ України від 05 липня 2025 року за №1065, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 23 липня 2025 року за № 1109/44515 «Перелік професій (посад) працівників сфери охорони здоров'я», реабілітаційну допомогу пацієнтам з ХВ надають: фізичний терапевт, ерготерапевт та терапевт мови та мовлення.

Тремор

У випадках акціонального/постурального тремору найбільш ефективним фармакологічним методом є пропранолол (20–240 мг/добу, у 2–3 прийоми), далі – примідон (25 мг/добу з титрацією до 750 мг/добу в 3 прийоми).^{296,297} За неефективності терапії можливе застосування бензодіазепінів (алпразолам 0,75–1,5 мг/добу або клоназепам 0,5–4 мг/добу), які можуть забезпечити часткове зменшення симптомів.²⁹⁷ У поодиноких випадках високі дози золпідему були ефективними при «хлопаючому» треморі/астериксисі.²⁹⁸ При голосовому треморі оптимальним методом лікування є ботулінічний токсин типу А з ін'єкціями під контролем ларингеальної електроміографії. Ін'єкції ботулінічного токсину також є методом першої лінії при дистонічному треморі голови, щелепи або голосу.²⁹⁹ Дистонічний тремор кисті слід розпочинати лікувати антихолінергічними препаратами або бета-блокаторами. За неефективності терапії, як препарати другої лінії можуть застосовуватися бензодіазепіни, примідон або тетрабеназин. Іntenційний, рубральний або тремор спокою є рідкісними при ХВ і зазвичай не відповідають на фармакотерапію. У випадках тяжкої інвалідизації, спричиненої тремором, після тривалої антимідної терапії може розглядатися глибока стимуляція субталамічних структур мозку або таламуса, або таламотомія, з огляду на обнадійливі результати окремих клінічних спостережень; однак необхідні подальші дослідження.^{300–304}

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї КН лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами примідон, золпідем та тетрабеназин в Україні не зареєстровані.

Табл. 8. Узагальнення щодо симптоматичного лікування неврологічних та психічних розладів ХВ

Неврологічні розлади	Клас/препарат або процедура
Тремор (псевдоесенціальний,	• Бета-блокатори / пропранолол 20–240 мг/добу (у 2–3 прийоми) – терапія першої лінії при акціональному/постуральному треморі;

дистонічний, тремор спокою, голосовий тремор)	• Барбітурати / примідон 25–750 мг/добу (у 3 прийоми) – терапія першої лінії при акціональному/постуральному треморі; • Бензодіазепіни / алпразолам 0,75–1,5 мг/добу або клоназепам 0,5–4 мг/добу, золпідем 20 мг 2 рази на добу; • Ботулінічний токсин типу А – терапія першої лінії при дистонічному треморі голови, щелепи та голосу; • Антихолінергічні засоби / тригексифенідил 8–30 мг або біпериден 6–16 мг (з низьких стартових доз) – терапія першої лінії для всіх типів тремору; • Препарати, що знижують дофамінову передачу / тетрабеназин 50–75 мг/добу (початкова доза 12,5 мг) – при дистонічному треморі; • Леводопа 300–1200 мг або агоністи дофаміну – при рубральному або паркінсонічному треморі; • Протиепілептичні засоби / леветирацетам • Нейрохірургічне лікування – глибока стимуляція таламуса або субталамічних структур або таламотомія (як остаточний варіант)
Дистонія	• Ботулінічний токсин типу А – перша лінія при фокальній дистонії; • Антихолінергічні засоби / тригексифенідил 8–30 мг, лікування першої лінії; • Пресинаптичні агоністи гамма-аміномасляної кислоти/ баклофен 60–120 мг/добу; • Бензодіазепіни / алпразолам 0,75-1,5 мг/день або клоназепам 0,5-4 мг/день; • Леводопа (300-1200 мг) або агоністи дофаміну • Препарати, що виснажують дофамін/ тетрабеназин 50–75 мг/добу з початковою дозою 12,5 мг; • Протиепілептичні засоби/ окскарбазепін до 300 мг/добу, габапентин 900 мг/добу; • Повторна транскраніальна магнітна стимуляція; • Нейрохірургічне лікування – глибока стимуляція таламуса або субталамічних структур мозку, палідотомія або таламотомія (як крайній варіант)
Паркінсонізм	• Леводопа та агоністи дофаміну – як терапевтичний тест; • Нейрохірургічне лікування – глибока стимуляція таламуса або абляційні втручання субталамічних структур (остаточний варіант)
Хорея/хореоатетоз	• Препарати, що виснажують дофамін/ тетрабеназин 50-75 мг/день з початковою дозою 12,5 мг; • Уникати нейролептиків або антагоністів дофаміну
Дизартрія	• Терапія мови та мовлення; • Золпідем (низькі дози при дистонічній дизартрії); • Ботулінічний токсин при голосовому треморі або спастичній дисфонії; • Допоміжні комунікативні пристрої
Дисфагія	• Дієтичні модифікації • Відміна препаратів, що впливають на рівень свідомості • Нейром'язова електростимуляція • Зондове харчування (може посилювати дистонічні прояви) • Черезшкірна гастростомія
Слинотеча	• Жувальна гумка або льодяники для смоктання ; • Антихолінергічні засоби: атропін 1% сублінгвально, тригексифенідил 8-30 мг, або скополамін трансдермально; • Агоністи $\alpha 2$-адренорецепторів / клонідин 0,15 мг/добу/день; • Ботулінічний токсин ін'єкція у слинні залози
Когнітивний дефіцит	• Дані щодо медикаментозної терапії відсутні; • Нейропсихологічна реабілітація; • Уникати препаратів, що погіршують когнетивні функції (бензодіазепіни, антихолінергічні засоби тощо)

Порушення сну	• Синдром неспокійних ніг: дофамінергічні речовини, габапентин (600 мг/день); • Безсоння: когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), снодійні або мелатонін; • Розлад засинання: мелатонін або клоназепам; • Корекція болю, дизавтономії, депресії, тривоги
Психічні розлади	Клас/препарат або процедура
Депресія	• Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС)/ циталопрам 20-40 мг/день або есциталопрам 10-20 мг/день або сертралін 50-200 мг/г у першій лінії; • Трициклічний антидепресант (ТЦА)/ нортриптилін 50-150 мг/день або дезипрамін 50-150 мг/день – друга лінія; • СІЗЗС/ венлафаксин 75-225 мг/день – друга лінія; • СІЗЗС/ пароксетин 20-60 мг/день або міртазапін 15-45 мг – друга лінія; • Електросудомна терапія при резистентності до фармакологічного лікування
Психоз/галюцинації	• Антипсихотики другого покоління/ оланзапін 10–20 мг; кветіапін 300–800 мг; арипіпразол 15–30 мг у першій лінії; • Клозапін лише для випадків, резистентних до лікування (ризик лейкопенії та судом); • Антипсихотик/ амісульприд 200–800 мг; сульпірид 200–800 мг, друга лінія; • Уникайте галоперидолу та високопотенційних антидофамінергічних засобів; • Уникайте антипсихотичних препаратів тривалої дії
Поведінкові розлади	• Поведінкова терапія, перша лінія; • СІЗЗС/ циталопрам, есциталопрам, сертралін, перша лінія; • Протиепілептичні препарати/ карбамазепін, ламотриджин, габапентин, прегабалін, перша лінія; • Бензодіазепіни короткочасної дії/ лоразепам, оксазепам, темазепам, перша лінія; • Адренергічні бета-блокатори/ пропранолол 20–60 мг, перша лінія; • Антипсихотичні препарати другого покоління/ кветіапін 50–300 мг, друга лінія
Обсесивно-компульсивна поведінка	• СІЗЗС/есциталопрам 10–20 мг; сертралін 50–200 мг, перша лінія; • СІЗЗС/флувоксамін 150–250 мг; пароксетин 20–60 мг, друга лінія; • КПТ: експозиція з попередженням реакції; • Уникайте кломіпраміну
Манія/біполярний розлад	• Стабілізатори настрою/ літію карбонат у першій лінії (цільовий рівень у сироватці крові 0,6-1 ммоль/л); • Стабілізатори настрою/ вальпроат 500-1000 мг/день та карбамазепін, друга лінія (гепатотоксичність); • Антипсихотики другого покоління/ кветіапін 300-800 мг/день, оланзапін 5-20 мг/день, арипіпразол 10–30 мг, друга лінія; • Бензодіазепіни/ алпразолам, клоназепам для лікування психомоторного збудження та тривоги; • Уникайте галоперидолу та високопотенційних антидофамінергічних засобів
Кататонія	• Бензодіазепіни/лоразепам, перша лінія; • Електросудомна терапія, друга лінія; • Антипсихотичні препарати другого покоління/ кветіапін 300-800 мг/день, оланзапін 5-20 мг/день, третя лінія; • Уникайте галоперидолу та високопотенційних антидофамінергічних препаратів; • Уникайте антипсихотичних препаратів тривалої дії

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї КН лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: скополамін, нортритилін, дезипрамін, оксазепам, темазепам, літію карбонат та лікарський засіб з міжнародною непатетованою назвою атропін у лікарській формі 1% сублінгвального розчину (для застосування під язик) - в Україні не зареєстровані.

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу вальпроат – вальпроєва кислота.

Дистонія

Дистонія є одним із найбільш інвалідизуючих симптомів ХВ і часто не піддається лікуванню хелатуючими препаратами, що призводить до несприятливого прогнозу.³⁰⁵ Фокальні дистонії, зазвичай, ефективно лікуються ін'єкціями ботулотоксину,^{306–310} а сегментарні або генералізовані дистонії лікуються пероральними препаратами окремо або в комбінації з ботулотоксином, що вводиться в найбільш уражені м'язи. Дані щодо ефективності перорального лікування дистонії обмежені. Антихолінергічні препарати демонструють помірну ефективність з добре відомими побічними ефектами, на які слід звернути увагу (сплутаність свідомості, затримка сечі, розмитість зору тощо). Тригексифенідил з початковою дозою 2 мг, повільно збільшувати до максимальної 30 мг/день, або біпериден з початковою дозою 6 мг/день у три прийоми, повільно збільшується до 16 мг/день).^{292,311} Інші фармакологічні засоби включають (а) баклофен (у діапазоні від 60 до 120 мг/день),²⁹² (b) бензодіазепіни²⁹⁴ (c) леводопу або агоністи дофаміну,^{312–316} (d) тетрабеназин (початкова доза 12,5 мг, збільшується до 50–75 мг/день),²⁹⁴ та (e) карбамазепін (до 900 мг/день) або окскарбазепін (до 300 мг/день).^{317–319} Додатково повідомляється, що в одному клінічному випадку описана ефективність канабісу у зменшенні симптомів дистонії.³²⁰ Зовсім недавно два дослідження, що досліджували ефективність повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції соматосенсорної або моторної кори при дистонії кінцівок, виявили деякі покращення.^{321–323} Результати виняткових хірургічних процедур, таких як глибока стимуляція субталамічних структур мозку або таламуса або таламотомія у випадках важкої генералізованої дистонії, резистентної до тривалого лікування хелатуючими агентами та симптоматичного фармакологічного лікування, не є переконливими.^{302,303,305,324} Серйозні структурні зміни базальних гангліїв та таламусу повинні бути відсутніми, оскільки ефективність глибокої стимуляції субталамічних структур мозку або таламуса з електродами, розміщеними в пошкоджених мішенях, є непередбачуваною і часто обмеженою.²⁹²

Паркінсонізм

Докази свідчать про обмежену ефективність дофамінергічних препаратів при ХВ з паркінсонізмом. Тим не менш, враховуючи встановлені зміни в дофамінергічній нейротрансмісії серед пацієнтів із ХВ³²⁵ та низьку поширеність побічних реакцій при дофамінергічному лікуванні, слід розглянути можливість проведення дофамінергічної терапії пацієнтів із ХВ для лікування симптомів дистонії та паркінсонізму.^{297,313,314,326–328}

Хорея та хореоатетоз

Лікування хореї та хореоатетозу при ХВ мало вивчене. Є повідомлення про ефективність тетрабеназину у лікуванні хореї при ХВ.²⁹⁷ Антипсихотичні засоби та антагоністи дофаміну не слід застосовувати при ХВ через високий ризик посилення неврологічних симптомів.²¹³

Дизартрія

Терапія мови та мовлення є основним методом лікування цього поширеного та виснажливого симптому, пов'язаного із соціальними труднощами через обмеження комунікації. Реабілітація мовлення адаптована до конкретного типу дизартрії, зокрема, навчання технікам релаксації при спастичній дизартрії, методи регулювання темпу та інтонації мовлення у випадках атаксичних розладів, а також інтенсивне голосове лікування, наприклад за методом Лі Сільвермана, для посилення гучності та покращення артикуляції при гіпокінетичній формі.³²⁹ У випадках дистонічної дизартрії повідомлялося, що використання золпідему (2x10 мг та 5x5 мг перорально) дає позитивні результати без седативних побічних ефектів.³³⁰ При спазматичній дисфонії або голосовому треморі ін'єкції ботулотоксину були визначені як ефективний варіант лікування в окремих випадках.^{307,331} У випадках тяжкої дизартрії з обмеженою або поганою вокалізацією рекомендується використовувати альтернативні та допоміжні засоби комунікації, такі як комп'ютерні системи, планшети або додатки для смартфонів.

Дисфагія

Для оцінки дисфагії та планування лікування рекомендуються об'єктивні методи, такі як відеофлюороскопія та волоконно-оптична ендоскопія.²⁹² Початкові заходи повинні включати припинення прийому седативних засобів та препаратів, які можуть впливати на збудження, а також антихолінергічних препаратів, що сприяють сухості в роті, що може погіршувати ковтання. Крім того, до специфічної поведінкової терапії, спрямованої на покращення формування харчових болюсів та прийому їжі (включаючи оптимізацію положення, підтримку концентрації на завданні та ковтання перед наступним шматочком), рекомендуються модифікації в дієті. Ці модифікації включають уникання сухої та липкої їжі, вибір холодних рідин або рідин, що містять газ. Нейром'язова електростимуляція, що досліджується в реабілітації дисфагії для покращення ковтання, має перспективи у реабілітації.^{332,333} У випадках тяжкої дисфагії, що супроводжується втратою ваги, може бути розглянуто годування через зонд з прямим транспортуванням їжі до шлунка для запобігання аспірації їжі, вирішення проблеми недоїдання та полегшення застосування хелатуючої терапії. Однак ця процедура може посилити дистонію, що вимагає негайного розгляду питання про черезшкірну ендоскопічну гастростомію.³³⁴ Обидва рішення можуть бути впроваджені тимчасово та припинені після зменшення неврологічних симптомів та одужання від дисфагії.

Слиноотеча/гіперсіалорея

Ступінь слинотечі слід оцінювати за допомогою об'єктивних інструментів, таких як шкала тяжкості та частоти слинотечі та об'єктивна оцінка секреції слини.^{335,336} Необхідно враховувати фактори, що сприяють слинотечі (гіперсекреція слини, застій слини, порушення ковтання, екстрапірамідні порушення постави, орофасціальна дистонія, зміни чутливості, когнітивні та поведінкові порушення). Слід спробувати жувальну гумку або льодяники для смоктання, які зменшують слиновиділення, запускаючи автоматичне ковтання, та зменшують об'єм слини в роті.³³⁷ Оскільки терапевтичних досліджень щодо ХВ не проводилося, слід розглянути фармакологічні варіанти, що застосовуються для зменшення слиновиділення при інших неврологічних станах, включаючи антихолінергічні засоби (наприклад, бензатропін, тригексифенідил, трансдермальний скополамін, сублінгвальні краплі атропіну 1%), агоністи адренергічних альфа-2 рецепторів (клонідин 0,15 мг/день) або ін'єкції ботулотоксину у привушні та/або під'язикові залози або для лікування оро-мандибулярної дистонії.^{336–338}

Коментар робочої групи: на момент розробки цієї КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою бензатропін в Україні не зареєстрований.

Когнітивний дефіцит

Немає схвалених фармакологічних засобів для лікування когнітивних порушень при ХВ та даних щодо ефективності та безпеки інгібіторів холінестерази або мемантину при ХВ. Рекомендується нейропсихологічна підготовка, також слід уникати засобів, що погіршують когнітивні функції, зокрема бензодіазепіни, антихолінергічні препарати.

Порушення сну

Безсоння, синдром неспокійних ніг, денна сонливість та розлад поведінки під час фази швидкого сну присутні у пацієнтів із ХВ та повинні бути досліджені за допомогою відеополісомнографії та множинного тесту латентності сну. Біль, рухові симптоми, психічні розлади, дизавтономія та прийом лікарських засобів можуть погіршувати сон, і ці фактори слід враховувати та коригувати.^{339–341} У випадку вираженого синдрому неспокійних ніг розглядають дофамінергічні препарати³³⁹ або габапентин (600 мг/день).³⁴⁰ Незважаючи на відсутність спеціальних досліджень, при безсонні можна розглянути КПТ, снодійні засоби або мелатонін; при розладах поведінки під час швидкого сну – мелатонін або клоназепам.³⁴⁰

Депресія

Немає РКД щодо ефективності та безпеки антидепресантів при ХВ, але трициклічні антидепресанти, СИЗС, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, а також електросудомна терапія успішно застосовуються при депресії у пацієнтів із ХВ і можуть розглядатися для рекомендації.^{49,115,312,342–346} Вибір СИЗС для лікування депресії при ХВ узгоджується з доказами зміненої серотонінергічної нейротрансмісії при ХВ, і СИЗС є розумним вибором, як лікування першої лінії.¹¹⁵ Необхідна обережність при застосуванні іміпраміну,

амітриптиліну, дулоксетину та бупропіону через ризик гепатотоксичності. Психотерапія або КПТ можуть застосовуватися при легкій депресії, хоча дані щодо їх ефективності при ХВ відсутні.

Манія/біполярний розлад

Літій є препаратом першої лінії при манії/гіпоманії у ХВ, оскільки виводиться нирками, а не печінкою^{347–350} Однак, літій може погіршувати тремор і когнітивні функції. Інші стабілізатори настрою (вальпроат, карбамазепін) несуть ризик гепатотоксичності, що потребує ретельного контролю. У тематичних дослідженнях повідомлялося, що антипсихотики другого покоління (кветіапін, оланзапін, арипіпразол) можуть успішно лікувати манію при ХВ^{49,115,346,351} з відносно низьким ризиком побічних ефектів. Нейролептиків першого покоління слід уникати, оскільки вони можуть спричинити погіршення неврологічних симптомів. Бензодіазепіни використовувалися для короточасного лікування збудження при ХВ.¹¹⁵ Алпразолам зменшує психомоторне збудження та тривожність, а клоназепам зменшує безсоння при манії. Слід віддавати перевагу лоразепаму, оксазепаму або темазепаму, оскільки вони метаболізуються печінкою шляхом глюкуронізації, а не через ферменти цитохрому Р450.³⁴⁷

Психоз/галюцинації

Пацієнти із ХВ особливо чутливі до побічної дії нейролептиків³⁴² та мають більшу ймовірність розвитку симптомів паркінсонізму або пізньої дискінезії. Кветіапін та клозапін – антипсихотичні засоби з низьким ризиком екстрапірамідних симптомів та гепатотоксичності можуть бути рекомендовані, як лікарські засоби першої лінії для лікування психозу. Однак, клозапін призначають лише при тяжких та резистентних випадках через підвищений ризик лейкопенії. Галоперидол і рисперидон слід застосовувати лише в крайньому випадку через повідомлення про незворотне погіршення неврологічних симптомів та розвиток зловласного нейролептичного синдрому. Антипсихотики пролонгованої дії застосовують у пацієнтів із ХВ з обережністю.

Коментар робочої групи: в Україні надання медичної допомоги пацієнтам з ХВ та психічними розладами здійснюється відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я лікарями-психіатрами, лікарями-психіатрами дитячими.

Розлади поведінки

Розлади поведінки і особистості, зазвичай, проявляються дратівливістю, агресією, змінами особистості, антисоціальною поведінкою та можуть призвести до недотримання хелатуючої терапії. Лікування базується на загальних рекомендаціях психіатра, включають КПТ, коли це можливо, та СІЗС (циталопрам, есциталопрам або сертралін) для зменшення дратівливості. Протиепілептичні засоби також можуть мати певну антиагресивну дію та стабілізуючі настрій ефекти, і багатообіцяючі результати були отримані з карбамазепіном, ламотриджином, габапентином, окскарбазепіном та вальпроатом.

Антипсихотики другого покоління (клозапін або кветіапін) можуть використовуватися у випадку тяжких симптомів, їх слід застосовувати найкоротшим ефективним курсом у мінімально ефективних дозах. Бензодіазепіни є безпечним варіантом для короткострокового гострого лікування агресії у пацієнтів із ХВ.¹¹⁵

Які показання до ТП у пацієнтів з ГПН, спричиненою ХВ, і як їх слід лікувати?

Рекомендації

- Усі пацієнти з ГПН, спричиненою ХВ, повинні бути направлені до центрів ТП (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Пацієнти з ГПН та енцефалопатією повинні бути негайно внесені до листа очікування на ТП (**рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Пацієнти з ГПН, спричиненою ХВ, повинні оцінюватися за модифікованою прогностичною шкалою King's College при кожному біохімічному обстеженні, але не рідше ніж кожні 24 години; бали ≥ 11 , навіть за відсутності енцефалопатії, є показанням до ТП (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).
- Фармакотерапію хелаторами міді (з швидким титруванням до повної дози) слід розпочинати негайно в усіх пацієнтів з ГПН, спричиненою ХВ, а також у пацієнтів, внесених до листа очікування на ТП, і продовжувати її до втручання (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус**).
- Плазмообмін великого об'єму слід розглядати як «міст» до ТП. Альбуміновий діаліз також може розглядатися за наявності технічної можливості (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація щодо плазмообміну великого об'єму, слабка рекомендація щодо альбумінового діалізу, сильний консенсус**).
- Пацієнти у листі очікування на ТП повинні перебувати під ретельним наглядом; за наявності покращення стану можливе їх виключення з листа очікування (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

Показання до ТП є рідкісними (<1%), зокрема у пацієнтів із ГПН або при прогресуванні печінкової дисфункції до печінкової недостатності, незважаючи на медикаментозну терапію. Повідомляються відмінні результати після ТП.^{238 352} Фактичні показники виживаності пацієнтів становили 87% через 5, 10 та 15 років у французькій серії з 75 дорослих та 46 дітей (медіанний вік: 14 років, діапазон від 7 до 17 років), яким було проведено ТП між 1985 і 2009 роками з приводу ГПН (53%), декомпенсованого цирозу (41%) або тяжкого неврологічного захворювання (6%). У іншому дослідженні, що аналізувало базу даних Об'єднаної мережі обміну органами, що включала 515 дорослих та 156 дітей із ХВ, які перенесли ТП між 1987 і 2016 роками, 3-, 5- та 10-річна виживаність становила 87,5%, 85,4% та 80,5% для дорослих та 90,5%, 89,7% та 86,5% для дітей

відповідно. В обох дослідженнях пацієнти, яким було проведено ТП з приводу термінальної стадії хронічної хвороби печінки, мали кращу довгострокову виживаність, ніж пацієнти, яким було проведено трансплантацію з приводу ГПН.

Також була проведена оцінка ТП дітям з використанням даних Європейського реєстру ТП, які показали хороші результати з 2000 року, при цьому факторами ризику несприятливих результатів були: лікування у відділенні інтенсивної терапії, діаліз та часткова ТП.³⁵³ Більшість центрів повідомляли щодо ТП від померлих донорів, але також є повідомлення про ТП від живих споріднених донорів лівої або правої частки залежно від віку пацієнта.^{354,355}

Пацієнтів з декомпенсованим цирозом, але без печінкової енцефалопатії, часто можна врятувати за допомогою хелатної терапії. Відповідь на медикаментозне лікування може зайняти деякий час, з покращенням протромбінового часу щонайменше через 1 місяць та нормалізацією від 3 місяців до 1 року або більше.¹⁹⁹ Ретельне спостереження та моніторинг печінкової енцефалопатії, асцити, сепсису та печінкових проб необхідні в спеціалізованих відділеннях для своєчасного включення пацієнтів до списку для трансплантації, що є надзвичайно складним рішенням. У 1986 році Nazer та ін. розробили систему підрахунку балів для прогнозування результатів лікування пацієнтів, включаючи дорослих та дітей з декомпенсацією печінки при ХВ.³⁵⁶ У 2005 році шкала була переглянута щодо дитячої популяції Dhawan та ін., які запропонували нову систему оцінювання (NWI), з кращим позитивним прогностичним значенням щодо летальності без трансплантації (Табл. 9)^{104,357,357357,357357,358} Повідомляється, що NWI має чутливість 93% та специфічність 98%, з позитивним прогностичним значенням 93%.¹⁰⁴ Усі пацієнти з енцефалопатією та ХВ, які не отримали ТП, померли. NWI також була протестована в когортах дорослих з ГПН та декомпенсованим цирозом, спричиненим ХВ, демонструючи вищу точність та меншу кількість хибнонегативних результатів порівняно з шкалами Nazer та MELD²⁷⁴.

Коментар робочої групи: за наявності показань, трансплантація печінки пацієнтам з ХВ здійснюється у закладах охорони здоров'я, які мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, що передбачає право надання медичної допомоги із застосуванням трансплантації, відповідно до Закону України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» № 2427-VIII та Стандарту медичної допомоги «Трансплантація печінки», затвердженого МОЗ України.

Діаліз, плазмаферез, альбуміновий діаліз та плазмообмін розглядаються як мости до трансплантації, а також, як рятувальна терапія при ГПН. Аргумент на користь використання плазмообміну великого об'єму, як рятувальної терапії походить з однієї публікації з Індії, де порівнювали дві групи дітей з ГПН на ґрунті ХВ, які отримували вливання великого об'єму плазми (90-денна виживаність у 9 із 19 пацієнтів. У порівнянні зі стандартною медикаментозною терапією (90-денна виживаність 3/18), але пацієнти не були рандомізовані.³⁵⁸

Діагноз ГПН у пацієнтів із ХВ часто не встановлюється під час першого звернення. Загальна рекомендація полягає в тому, щоб діагностувати та лікувати

пацієнтів з ГПН у спеціалізованих відділеннях, які можуть безпосередньо направляти пацієнтів на ТП або самі їх виконувати. Діагностичний підхід є вимогливий з багатьох причин: його слід проводити дуже швидко, необхідний доступ до передових лабораторних методів, а спостереження за пацієнтами, зазвичай, вимагає відділень інтенсивної терапії, доступу до діалізу та трансплантаційної хірургії.

Визначення ГПН або термінальної стадії печінкової недостатності не описано чітко в літературі. Більшість статей повідомляють про ТП у змішаних групах з різним перебігом печінкової недостатності. Ми вирішили визначити ГПН, як перший та гострий прояв захворювання печінки, навіть якщо захворювання є хронічним (див. Вступ). Зазвичай, це поєднується з негативним гемолізом за Кумбсом та відносно високим рівнем білірубіну, але ці критерії не були обов'язковими для визначення, використаного у цій Клінічній настанові.

ГПН спостерігалася у дітей, переважно підлітків, але також у дітей молодшого віку та у молодих людей, зі значним переважанням жінок, починаючи з періоду статевого дозрівання. Дуже небагато пацієнтів були описані та яким було проведено трансплантацію у віці >40 років.³⁵⁹

Табл. 9. Система оцінювання тяжкості ХВ для прогнозування результатів у дітей з печінковою декомпенсацією без енцефалопатії (індекс Вільсона Королівського коледжу) за Dhawan et al.

Бал	Білірубін (мкмоль/л)	МНО	АСТ	Лейкоцити (10 ⁹ /л)	Альбумін (г/л)
0	0–100	0–1,29	0–100	0–6,7	>45
1	101–150	1,3–1,6	101–150	6,8–8,3	34–44
2	151–200	1,7–1,9	151–200	8,4–10,3	25–33
3	201–300	2,0–2,4	201–300	10,4–15,3	21–24
4	>300	>2,5	>300	>15,3	0–20

Прим.: Якщо сумарний бал становить ≥ 11 , рекомендовано термінове внесення до листа очікування на ТП

Табл. 10. Лікування та моніторинг

	Солі цинку	D-пеніциламін	Трієнтин
Параметри адекватності терапії	добова екскреція міді із сечею: 30–75 мкг (0,5–1,2 мкмоль)/на добу на підтримувальній терапії; рівень цинку в сироватці >125 мкг/дл; Екскреція цинку із сечею >2 мг/24 год на підтримувальній терапії	добова екскреція міді із сечею: 200–500 мкг (3–8 мкмоль)/на добу на підтримувальній терапії	добова екскреція міді із сечею: 150–500 мкг (3–8 мкмоль)/на добу на підтримувальній терапії

Чи слід розглядати ТП у пацієнтів із ХВ та тяжкими неврологічними симптомами?

Рекомендації

- ТП не протипоказана пацієнтам із ХВ та неврологічними симптомами, яким потрібна трансплантація з приводу декомпенсованого цирозу (*рівень доказовості 2, сильна рекомендація, сильний консенсус*).
- ТП може розглядатися, як показання у пацієнтів із тяжкими неврологічними симптомами при ХВ, які не відповідають на терапію хелатуючими препаратами (*рівень доказовості 2, слабка рекомендація, консенсус*).

Якщо лікування хелаторами міді та цинком розпочато на ранніх стадіях та проводиться належним чином, воно ефективне для більшості пацієнтів із ХВ. Покращення клінічного стану спостерігається майже у 85% пацієнтів,^{218,239,360} а виживаність подібна до популяцій відповідного віку,³⁶¹ з покращенням загальної виживаності за останні десятиліття.²⁴⁰

Однак, неврологічні симптоми залишаються важко контрольованими, оскільки ранній неврологічний дефіцит спостерігається у 14,3% пацієнтів з початковими нейропсихічними розладами,^{212,213,261} та може призвести до незворотних уражень головного мозку у 44% таких пацієнтів та тяжкої інвалідності або навіть смерті, незважаючи на оптимальну терапію.^{51,68,213,362} Погіршення неврологічних симптомів може бути первинним у пацієнтів з неврологічними захворюваннями, виявленими *de novo*, у яких лікування розпочато нещодавно, але також вторинним у тих, у кого лікування було перервано та відновлено.²¹⁴

Класичні гіпотези для пояснення цього парадоксального погіршення включають: неефективність внутрішньомозкового хелатування або надмірну мобілізацію міді, що призводить до оксидативного стресу та посилення пошкодження тканин мозку.^{180,363}

За відсутності порівняльних досліджень важко визначити, яке лікування викликає найбільше посилення неврологічних симптомів; однак, здається, це частіше пов'язане з хелатуючими агентами, ніж з цинком.^{40,207,209,210,213,364–366} Отже на даний момент єдиними узгодженими рекомендаціями щодо зниження ризику неврологічного погіршення є початок лікування хелатуючими агентами з низьких доз із поступовим збільшенням протягом 3–6 місяців.^{46,84} На жаль, цієї пропозиції може бути недостатньо для запобігання розвитку погіршення неврологічного статусу.

ТП є рекомендованим терапевтичним варіантом у випадку ХВ з ГПН або термінальною стадією цирозу, але з моменту першого повідомлення щодо позитивних неврологічних результатів після ТП у 1973 році,^{367,368} місце цього терапевтичного варіанту для пацієнтів зі значними неврологічними симптомами було поставлено під сумнів.^{265,369–376}

За останні п'ять десятиліть дані щодо 383 пацієнтів із ХВ та неврологічними симптомами, які перенесли ТП, були зареєстровані через ретроспективні та проспективні когортні дослідження^{218,222,352,354,355,377–404} або звіти про випадки та серії випадків;^{36,367,368,405–434} 68 пацієнтам (17,8%) були проведені трансплантації виключно через неврологічні порушення, а 319 перенесли ТП за показаннями щодо печінки.

Сумарний рівень виживаності пацієнтів з неврологічними симптомами становив 92,5% через 1 рік та 89,1% через 5 років, з чіткою тенденцією до кращих результатів ТП у більш пізніх дослідженнях порівняно з більш ранніми, що може бути пов'язано з удосконаленням методів ТП, а також покращенням відбору кандидатів. Основною причиною смерті (65,8%) був сепсис.

Серед пацієнтів з неврологічними та/або психічними розладами, яким було проведено ТП за показаннями, значне покращення або повне неврологічне відновлення спостерігалось у 76% пацієнтів, стабілізація – у 6,4% та погіршення – у 7,4% пацієнтів, головним чином через попередній некроз мозку в базальних гангліях. У 8,8% пацієнтів розвинулися нові неврологічні прояви. Більшість неврологічних симптомів, що виникали на ранніх стадіях після ТП, були пов'язані з імуносупресивними препаратами, але метаболічні порушення,⁴³⁵ що призводили до центрального або екстрапонтинного мієлінолізу були зареєстровані у 5–10% випадків.^{404,436}

Серед пацієнтів з неврологічними та/або психічними порушеннями, яким було проведено ТП за показаннями неврологічних розладів, 55/68 пацієнтів (80,9%) мали помірне або значне покращення неврологічних симптомів, а 8 пацієнтів (11,8%) мали їх стабілізацію. Навіть у лежачих пацієнтів з надзвичайно важкими неврологічними проявами покращення було можливим, причому деякі пацієнти змогли досягти повної автономії. Повідомлялося, що покращення настало протягом 3–10 років,³⁹⁰ а позитивний ефект зберігався протягом тривалого часу.^{377,396} Щодо появи нових симптомів, пов'язаних із імуносупресією або побічними ефектами ТП, не повідомлялося. 11 пацієнтів померли (16,1%), переважно від сепсису.^{377,390,396} У найбільшій описаній серії з 14 реципієнтів, які значно залежали від ТП (медіана модифікованої шкали Ренкіна (mRS) 5) з тяжкими неврологічними симптомами (медіана UWDRS 105), бали mRS та результат за UWDRS значно покращилися після ТП ($p < 0,0001$ та $p = 0,0003$ відповідно).³⁹⁶

Оцінка результатів психічного стану є складною через варіабельність представлених ознак та різноманітність факторів, що потенційно впливають на клінічні результати, таких як імуносупресивна терапія, сама ХВ та серйозне хірургічне втручання. Однак, 101 пацієнт з симптомами психічних розладів був обстежений до та після ТП з описом психічних проявів або використанням спеціальних анкет. Щодо жодних суттєвих змін після ТП не повідомлялося, що свідчить про те, що ТП не покращує та не погіршує симптоми психічних розладів у пацієнтів із ХВ. Тісна співпраця з психіатрами є важливою для прийняття остаточного рішення та спостереження.^{377,381,387,388,394–396,404,406,412,414–416,418,423,424,426–428,430,432,433}

ТП мала позитивний вплив на патологічні зміни головного мозку за даними МРТ у переважній більшості з 26 досліджень (71%), при цьому гіперсигнал T2/FLAIR зникав після середнього періоду спостереження після трансплантації впродовж 3-х років.^{377,381,387,388,394–396,404,406,412,414–416,418,423,424,426–428,430,432,433} Ураження головного мозку залишалися стабільними у 26,1%. Лише у двох пацієнтів спостерігалось посилення уражень головного мозку з поширенням некрозу.^{424,433} Було показано, що ТП послаблює (11,4%) та навіть призводить до повного

зникнення кілець Кайзера-Флейшера у 70,9% пацієнтів після середнього періоду спостереження впродовж 3,7 років.^{36,354,355,368,382,388,394,396,398,399,405,413,418,422,428,437}

Чи слід розглядати ТП від живого донора у дітей із ХВ та показаннями до ТП?

Рекомендація

- ТП від живого спорідненого донора (з використанням лівої або правої частки печінки, залежно від віку реципієнта) слід розглядати за умови виключення ХВ у донора (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

Кілька досліджень описують ТП від живого донора як для гострої, так і для декомпенсованої печінкової недостатності. Китайський досвід показав хороші результати у двох пацієнтів з ГПН та 32 пацієнтів із хронічним запущеним захворюванням печінки. Серед них 13 пацієнтів мали неврологічні прояви ХВ.³⁸⁰ З іншого боку, ТП від живого донора у європейській базі даних була пов'язана з низькою виживаністю пацієнтів та трансплантата. Також відзначали довший час очікування та більше ускладнень після трансплантації.³⁵³ Група дослідників з Японії повідомила про позитивні результати ТП у своїй країні. Показанням для трансплантації була хронічна печінкова недостатність у 42 дітей та ГПН у 17 дітей із ХВ. Показники виживаності пацієнтів та трансплантатів впродовж 1, 5, 10 та 15 років становили 98,4%, 96,6%, 94,7%, 77,5% та 96,6%, 94,7%, 90,1% та 62,9% відповідно.⁴³⁸ Хоча методики які застосовуються та вік пацієнтів, які переносять ТП від живого донора, різняться, досвід команди трансплантологів надзвичайно важливий для прийняття рішення кому та коли її проводити.

Чи слід відновлювати хелатотерапію у пацієнтів із ХВ, яким виконано ТП?

Рекомендація

- Хелатотерапія після ТП не показана (**рівень доказовості 4, сильна рекомендація, сильний консенсус**).

ТП коригує печінкові метаболічні дефекти при ХВ та дозволяє нормалізувати позапечінковий розподіл міді без терапії ХВ.^{84,273} Отже, специфічне медикаментозне лікування ХВ після ТП, зазвичай, не потрібне. Деякі автори запропонували пацієнтам після ТП продовжувати дієту з низьким вмістом міді. Також може застосовуватися монотерапія цинком⁴²⁴ або хелаторами³⁹⁶ для покращення довгострокового прогнозу. Це особливо актуально, якщо екскреція міді з сечею залишається підвищеною після ТП. Даних занадто мало, щоб підтвердити позитивний ефект цієї процедури. Якщо хелатотерапію зберігають після ТП, рекомендується регулярний контроль рівня міді в сироватці крові та екскреції міді з сечею для уникнення дефіциту міді.

Моніторинг лікування

Які параметри та обстеження, окрім маркерів обміну міді, і з якою частотою слід контролювати у пацієнтів із ХВ залежно від їхнього клінічного стану?

Рекомендації

- Пацієнти з ХВ, стан яких стабільний на фоні лікування, мають проходити моніторинг кожні 6–12 місяців (***рівень доказовості 4, слабка рекомендація, консенсус***).
- Пацієнтів, які нещодавно розпочали лікування, мають декомпенсований цироз печінки, значний неврологічний дефіцит або підозру на низьку комплаєнс до терапії потрібно спостерігати частіше (***рівень доказовості 4, сильна рекомендація, консенсус***).
- Моніторинг має включати: збір анамнезу щодо симптомів та дотримання режиму лікування, фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла та показників життєдіяльності, офтальмологічне обстеження, якщо на початку були виявлені кільця Кайзера-Флейшера або є сумніви щодо дотримання режиму лікування, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, печінкові та ниркові проби, коагулограма, якщо у пацієнта діагностовано цироз) та УЗД органів черевної порожнини (***рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус***).
- Пацієнти з ХВ та цирозом печінки слід обстежити на наявність ускладнень портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної карциноми (***рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус***).

Пацієнти із ХВ повинні проходити періодичні обстеження, принаймні, кожні 6 місяців. Більш частий огляд може знадобитися пацієнтам, які нещодавно розпочали лікування, а також пацієнтам з декомпенсованим цирозом печінки, значними неврологічними порушеннями або підозрою на недотримання режиму лікування. Для пацієнтів, які стабільно лікуються впродовж багатьох років, без цирозу або неврологічних проявів на початку дослідження, спостереження можна проводити кожні 12 місяців. Мета моніторингу – оцінити реакцію на лікування, виявити потенційні побічні ефекти та забезпечити дотримання призначеного лікування.

Моніторинг має включати збір анамнезу, зокрема щодо появи будь-яких нових симптомів, а також оцінку дотримання пацієнтом призначеної медикаментозної терапії як у частині дозування, так і прийому препарату натщесерце.

Фізикальний огляд повинен виявляти симптоми ураження печінки, неврологічні прояви та зміни шкіри у пацієнтів на пеніциламіні. Слід визначати масу тіла та реєструвати випадки вживання алкоголю. Пацієнтам слід рекомендувати підтримувати масу тіла в нормі, утримуватися від прийому алкоголю, якщо у них цироз, а у інших випадках вживати алкоголь лише в рекомендованих межах. Кільця Кайзера-Флейшера слід періодично перевіряти,

якщо вони присутні на початку хвороби або якщо є занепокоєння щодо дотримання рекомендацій.

Лабораторні дослідження повинні включати повний аналіз крові, печінковий, нирковий, кістковий та коагуляційний профіль.

Пацієнтам з цирозом, виявленим на початку діагностики, може знадобитися УЗД печінки кожні 6-місяців для виключення гепатоцелюлярної карциноми, особливо за наявності супутніх факторів, таких як ожиріння або підвищене споживання алкоголю.^{439–441}

Які параметри обміну міді слід використовувати для моніторингу пацієнтів із ХВ?

Рекомендації

- Адекватність лікування D-пеніциламіном або трієнтином слід контролювати на усіх етапах терапії шляхом вимірювання добової екскреції міді з сечею та вмісту міді в сироватці крові, не пов'язаної з церулоплазміном (вільної міді), або WOM, якщо це можливо (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус**).
- Адекватність лікування солями цинку слід контролювати на усіх етапах терапії шляхом вимірювання добової екскреції міді з сечею та вмісту міді в сироватці крові, не пов'язаної з церулоплазміном (вільної міді), або WOM, якщо це можливо (**рівень доказовості 3, сильна рекомендація, консенсус**).
- Моніторинг рівня WOM рекомендований за наявності можливості; її показник має прогресивно знижуватися у відповідь на лікування (**рівень доказовості 3, слабка рекомендація, консенсус**).
- Прихильність до лікування можна оцінити на основі моніторингу рівнів міді в сироватці, не пов'язаної з церулоплазміном (вільної міді), WOM, а також добової екскреції міді з сечею на початку дослідження та через 48 годин після припинення прийому хелаторів (**рівень доказовості 3, слабка рекомендація, консенсус**).

Мета лікування – зменшення надлишку міді в організмі. Тому, окрім оцінки клінічних ознак захворювання, належний моніторинг балансу міді є важливим для оцінки ефективності лікування та уникнення недостатнього ефекту, що може бути наслідком недотримання режиму лікування або надмірного лікування, яке може призвести до дефіциту міді.⁴⁴² Моніторинг особливо складний у пацієнтів із постійно підвищеними трансаміазами сироватки крові, які заперечують недотримання режиму лікування.

Наразі моніторингу лікування ХВ не вистачає надійних та повністю валідованих біоаналітичних методів. Протягом багатьох десятиліть метаболізм міді при ХВ оцінювався за концентрацією церулоплазміну в сироватці крові, загальною концентрацією міді в сироватці крові та добової екскреції міді з сечею, як описано в останніх міжнародних рекомендаціях.^{46,84,219,243,443} (табл. 10). Як зазначено в цих рекомендаціях, слід контролювати показники добової екскреції міді з сечею та підтримувати цей показник в межах 150-500 мкг/на добу (3-8 мкмоль/на добу) при підтримуючій терапії хелаторами.^{46,84,101,219,443,444}

Показники добової екскреції міді з сечею >500 мкг/на добу у пацієнтів, які отримують лікування, якщо раніше вони становили 200–500 мкг/на добу, свідчать про недостатню дію препарату (порушення режиму прийому, погане всмоктування, ненавмисне низьке дозування) або про надмірне споживання міді з їжею.

Добова екскреція міді з сечею <100 мкг/на добу ($<1,6$ мкмоль/на добу) на фоні терапії хелаторами може сигналізувати про надмірне лікування внаслідок надлишкового виведення міді або, іноді, є наслідком припинення прийому ліків. При надмірному лікуванні рівні міді в сироватці крові та ВОМ є дуже низькими, так само як і показник міді, не пов'язаної з церулоплазміном (зазвичай <5 мкг/дл), хоча розрахункове значення може не зовсім точно відображати цей стан. Навпаки, якщо низька екскреція міді з сечею супроводжується припиненням прийому препарату, то рівні міді в сироватці крові та ВОМ зростають, та показник міді, не пов'язаної з церулоплазміном, може бути підвищеним (>25 мкг/дл).

Попередні європейські настанови з ХВ рекомендують припинити терапію хелаторами за 2 дні до визначення добової екскреції міді з сечею, тоді як американські настанови пропонують такий підхід як альтернативний варіант.^{46,84,206}

Під час тривалого лікування хелатуючими агентами 2-денне переривання лікування повинно призвести до нормалізації рівня добової концентрації міді в сечі (<50 мкг/дл) і є надійним методом підтвердження дотримання пацієнтом режиму лікування.²⁰⁵ Під впливом солей цинку добова екскреція міді з сечею <20 мкг/на добу ($<0,3$ мкмоль/на добу) свідчить про надмірне лікування, тоді як значення, вищі за цільові (≥ 100 мкг/на добу), свідчать про погане дотримання режиму лікування, недостатнє дозування або підвищене споживання міді з їжею. Розумною метою у дітей є підтримка добової екскреції міді з сечею між 1–3 мкг/кг/на добу.⁴⁴⁵ Екскреція цинку з сечею, з цільовими значеннями >1 –2 мг/на добу, може бути вимірною для перевірки дотримання режиму. Вміст цинку в сечі позитивно корелює із загальною добовою дозою цинку пацієнта,²²⁵ а рівень цинку в сироватці крові також може бути інформативним і повинен бути >125 мг/дл.

Основним обмеженням вказаних методів є те, що добовий збір сечі є складним, особливо у маленьких дітей, і результати показують велику варіабельність даних у пацієнтів, що робить цей біомаркер неідеальним параметром ізолюваного моніторингу для отримання рекомендацій щодо лікування.^{206,219,446,447}

То та ін. було проведено дослідження, метою якого було встановлення закономірності підвищення рівня АЛТ та АСТ у дорослих пацієнтів із ХВ, що отримували лікування в середньому протягом 21 року.⁴⁴⁷ Наявність міді у добовій сечі від низького до нормального напрямку не корелювала безпосередньо з нормалізацією рівня АЛТ та АСТ за різних схем лікування (трієнтин або D-пеніциламін або цинк або комбінована терапія). Подібним чином, більш високі рівні екскреції міді з сечею не показали лінійної кореляції з рівнями АЛТ та АСТ.

Моніторинг рівня міді, не пов'язаної з церулоплазміном, давно рекомендований, оскільки він теоретично відображає токсичну фракцію міді, тобто так звану «вільну мідь», особливо у пацієнтів, які отримували хелатори міді, що мобілізують тканинну мідь, сприяючи утворенню біодоступного пулу циркулюючої міді. У пацієнтів при адекватному лікуванні вміст міді, не пов'язаної

з церулоплазміном у сироватці крові знаходиться в діапазоні 5–15 мкг/дл. Відразу після початку хелатуючої терапії рівень міді, не пов'язаної з церулоплазміном, зазвичай становить >15 мкг/дл, згодом знижується та нормалізується при ефективному лікуванні. Однак, рівень міді, не пов'язаної з церулоплазміном, оцінюється за допомогою розрахункового методу, який передбачає врахування співвідношення церулоплазмін-мідь/церулоплазмін 6:1, що може давати негативні значення, що є біологічно неправдоподібними. Крім того, хоча значення рівня міді, не пов'язаної з церулоплазміном, мають тенденцію до зниження з часом протягом лікування, повідомлялося про більшу варіацію результатів, ніж тих, що спостерігали для швидкості екскреції міді з сечею.²⁰⁶

Показники ВОР зараз регулярно контролюється у пацієнтів, які отримують лікування, у Франції, Іспанії, Данії та Індії, і перебуває на стадії оцінки в інших країнах.⁴⁴⁸ На сьогодні ВОР ще не включений до клінічних рекомендацій, за винятком Франції,⁴⁴⁹ а також до клінічних досліджень, але нещодавно було показано, що цей показник є точним інструментом для подальшого спостереження за ХВ.²⁷⁰ Автори повідомили про довгострокові зміни рівнів ВОР щодо рівнів екскреції міді з сечею у дітей із симптомами ХВ під час хелатотерапії. У 36 дітей (медіанний вік 10,5 [8,4-13,1] років), переважно з печінковою формою ХВ (n = 31), медіанне значення ВОР становило 1,01 (0,60-1,52) мкмоль/л на момент встановлення діагнозу та значно знизилось протягом першого року хелатотерапії, потім стабілізувалося на рівні 0,43 (0,31-0,54) мкмоль/л після 5 років хелатотерапії. Аналогічно спостерігалось значне зниження добової екскреції міді з сечею протягом першого року хелатування, яке потім стабілізувалося, що свідчить про корисність обох біомаркерів у клінічній практиці для моніторингу лікування.

Інші методи вимірювання міді, незв'язаної з церулоплазміном в плазмі (dNCC), є дуже перспективними та були розроблені для терапевтичних контрольованих досліджень. Аналіз міді, не пов'язаної з церулоплазміном, з використанням рідинної хроматографії та мас-спектроскопії ICP (NCC-Sp), для багатоцентрового контрольованого дослідження (NCT03539952) CHELATE (трієнтин-4HCl проти D-пеніциламіну), в якому 53 дорослі зі стабільною ХВ були випадковим чином розподілені після 12-тижневого періоду спостереження на групи із застосуванням D-пеніциламіну або трієнтину-4HCl впродовж 24 тижнів.⁴⁵⁰ Парні зразки для NCC-Sp та добової екскреції міді з сечею порівнювали до та через 24 тижні після рандомізації.

Валідаційні дослідження для NCC-Sp включали 50 здорових дорослих з діапазоном (від 2,5% до 97,5%) 40–150 мкг/л, який використовувався як референтний цільовий для популяції, що знаходилась під спостереженням^{451,452} Рекомендований терапевтичний діапазон для добової екскреції міді з сечею становив 200–500 мкг/ на добу. NCC-Sp знаходився у референтному діапазоні на момент рандомізації та наприкінці дослідження у 86% проти 84% осіб відповідно, тоді як добова екскреція міді з сечею була в рекомендованому терапевтичному діапазоні лише у 41% проти 37% відповідно. Узгодженість, коли NCC-Sp, так і добова екскреція міді з сечею були в межах норми на рандомізації в кінці дослідження, становила 17/49 (35%) та 17/51 (33%) відповідно. NCC-Sp мав меншу внутрішньопациєнтську варіабельність, ніж екскреція міді з сечею, що свідчить про

те, що NCC-Sp є більш надійним біомаркером для моніторингу хелатотерапії при ХВ.⁴⁵¹

Після отримання цих даних, було проведено невелике дослідження, яке мало на меті визначити, чи є dNCC корисним біомаркером для моніторингу лікування на основі даних з багатоцентрового, міжнародного реєстру пацієнтів із ХВ (центр координації даних та біосховище у Єльському університеті). dNCC визначали в сироватці крові пацієнтів, які отримували терапію цинком ($n = 13$) або трієнтином ($n = 8$), використовуючи раніше описаний новий аналіз, заснований на видозміні білка міді та мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою.⁴⁵³ dNCC коливався від 0,22 до 1,66 мкмоль/л, причому середнє значення для лікування цинком було значно нижчим і становило $0,74 \pm 0,29$ проти $1,21 \pm 0,37$ мкмоль/л для тих, хто отримував трієнтин ($p = 0,009$). Для довідки, діапазон dNCC для популяції з ХВ становив від 1,17 до 3,87 мкмоль/л. 24-годинне виведення міді з сечею показало слабку кореляцію з dNCC, хоча середні значення були в очікуваних діапазонах для більшості пацієнтів, які отримували тривале лікування.⁴⁴⁶

Був розроблений інший метод прямої та швидкої рідинної хроматографії - мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою для оцінки метаболізму міді під час лікування ALXN-1840 (біс-холін тетратіомолібдатом).⁴⁵⁴ Аналіз використовує імунозахоплення церулоплазміну з подальшим хелатуванням та фільтрацією для виділення різних фракцій міді, включаючи церулоплазмін-білок, церулоплазмін-Cu, dNCC та лабільно зв'язану мідь у плазмі людини. Нещодавно також було розроблено флуорометричний аналіз для визначення лабільних іонів міді (II) у сироватці крові, який може виявитися корисним для моніторингу прогресу лікування.⁴⁵⁵

Нарешті, було показано, що концентрація міді в спинномозковій рідині у пацієнтів з неврологічними порушеннями повільно знижується протягом багатьох років разом зі зменшенням клінічних симптомів, а у пацієнтів із недотриманням лікування – може підвищуватися. Це свідчить, що вона може відображати накопичення міді в мозку та може бути корисною для моніторингу у дуже специфічних клінічних ситуаціях.^{200,456,457}

Мінімальна рекомендована частота моніторингу становить два рази на рік. Більш частий моніторинг потрібен на початку лікування для тих, хто відчуває посилення симптомів або побічних ефектів ліків, а також для осіб, які, ймовірно, не дотримуються режиму лікування.

У Німеччині було проведено опитування щодо практики моніторингу ХВ, яке охопило 63 відділення.⁴⁵⁸ 48 відділень повідомили, що дотримуються попередніх європейських рекомендацій щодо тимчасового припинення хелаторів перед визначенням добової екскреції міді з сечею. Частина відділень, які призупинили лікування хелаторами до початку виведення міді з сечею, була низькою у педіатрії (15%) та високою у відділеннях неврології та гастроентерології (разом 70%). Більшість пацієнтів із ХВ контролювали принаймні кожні 3-6 місяців (45% та 38% відповідно). Процедури, що виконувалися під час огляду, відрізнялися між відділеннями. Загальний вміст міді в сироватці крові (71%), церулоплазмін (75%) та добову екскрецію міді з сечею (69%) визначалися більшістю відділень, принаймні двічі на рік.

ПЕРЕХІД від ПЕДІАТРИЧНОЇ до ДОРОСЛОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Як слід здійснювати перехід дітей із ХВ до системи медичної допомоги дорослим?

Рекомендації

- Планування переходу має бути ініційоване педіатричною командою в ранньому підлітковому віці (від 12 до 14 років) для забезпечення поступового розвитку компетенцій щодо самообслуговування перед переходом до дорослої мережі охорони здоров'я (*рівень доказовості 4, сильна рекомендація, сильний консенсус*).
- Для підлітків та молодих дорослих із ХВ може бути запроваджена спеціальна програма переходу та переведення, яка дозволить їм стати автономними, незалежними та відповідальними за своє власне здоров'я (*рівень доказовості 4, слабка рекомендація, сильний консенсус*).
- Мінімальний склад основної групи, залученої до процесу переходу, може включати лікаря та медичну сестру; додатково можуть бути залучені психолог і соціальний працівник (*рівень доказовості 4, слабка рекомендація, консенсус*).
- Під час перехідного періоду рекомендуються спільні або почергові клінічні прийоми за участю педіатра та «дорослого» гепатолога та/або невролога, бажано у присутності медичної сестри (*рівень доказовості 4, слабка рекомендація, сильний консенсус*).

Після передачі пацієнтів із хронічними захворюваннями дитячого віку з педіатричної ланки до служби медичної допомоги дорослим спостерігається підвищений ризик медичних ускладнень та зростання рівня захворюваності. На відміну від більшості рідкісних захворювань печінки у дітей, ХВ є добре відомою патологією серед гепатологів та неврологів, проте недостатня підготовка лікарів у питаннях медицини підліткового віку та специфіки ризикованої поведінки може стати бар'єром для успішного переходу на рівні фахівця дорослої ланки.

Пацієнти з ХВ стикаються з унікальними викликами, оскільки наявність неврологічних або психічних порушень у деяких із них може призводити до погіршення виконавчих функцій. Крім того, існують докази порушення когнітивних функцій у пацієнтів, які отримують лікування, навіть за відсутності неврологічної симптоматики та нормальних результатів МРТ головного мозку. Ці факти слід обов'язково враховувати на початку процесу переходу до дорослої системи охорони здоров'я.^{116,459–461}

Крім того, наявні також дані порушення когнітивних функцій у пацієнтів, які отримували лікування, незважаючи на відсутність неврологічних симптомів та результати МРТ головного мозку в нормі, що слід враховувати на початку процесу переходу до іншого виду медичної допомоги.

У нещодавньому дослідженні Day та ін.¹¹⁶, у якому взяли участь 69 дітей та молодих людей із ХВ (37,8% з ГПН, 48,6% з хронічним захворюванням печінки та

13,5% після сімейного скринінгу), найчастіше повідомлялися щодо когнітивних проблем, у 14,5% пацієнтів виявили порушення пам'яті а також специфічні труднощі у навчанні разом з поганою успішністю в школі. Проблеми з психічним здоров'ям (депресія, тривога, гнів та/або психоз з галюцинаціями) були зареєстровані у 49,3% і частіше зустрічалися у молодих пацієнтів, які звернулися з гострим захворюванням печінки/печінковою недостатністю (70,8%), але також повідомлялося щодо пацієнтів з хронічним захворюванням печінки (40%), безсимптомних та тих, хто не мав симптомів після сімейного скринінгу (30%). Чотирьом пацієнтам (5,4% когорт) був діагностований розлад аутистичного спектру до встановлення діагнозу ХВ. Навмисне самопошкодження та суїцидальні думки/спроби були відзначені у 3 (4%) випадках.¹¹⁶

Загальні принципи ведення пацієнтів до підліткового віку та дорослих суттєво не відрізняються. Пацієнти, які виходять із педіатричної вікової групи, продовжують мати значні медичні проблеми, що ускладнюються індивідуальними поведінковими, соціальними та освітніми труднощами. Поступово розвивається новий напрям – медицина перехідного періоду; перед нею стоїть складне завдання: забезпечити аналогічний рівень медичної допомоги в умовах кардинально іншої індивідуальної відповідальності пацієнта.

Пацієнтів старшого передпубертатного віку слід навчати, а їхню активну участь у власному лікуванні необхідно заохочувати лікарям-педіатрам-гепатологам у міру наближення до підліткового віку. Лікарі-гепатологи для дорослих, які надалі здійснюватимуть ведення цих пацієнтів, мають бути чітко визначені. Основною проблемою є прихильність до лікування та подальшого спостереження. Зв'язок між низькою прихильністю до лікування та суттєвим підвищенням захворюваності і смертності добре описаний, особливо у підлітковому віці.⁴⁶² За даними Day та ін.¹¹⁶ неприхильність до медикаментозної терапії відзначалася у половини (50,7%) дітей та молодих пацієнтів із ХВ. Тип лікування, стать, фенотип захворювання, наявність побічних реакцій і тривалість терапії у більшості досліджень не були пов'язані з рівнем прихильності у підлітків (та дорослих).^{116,229,230}

Вищий або післясередній рівень освіти, а також підтримуюче ставлення сім'ї до лікування є найважливішими факторами, пов'язаними з прихильністю до терапії.^{229,230} Незважаючи на цей підвищений ризик, формалізованого стандартизованого підходу до планування переходу дітей із ХВ до дорослої служби охорони здоров'я наразі не існує. Молоді пацієнти з ХВ потребують мультидисциплінарного підходу та подальшого спостереження, оскільки у частини з них наявне хронічне захворювання печінки, у інших — неврологічні прояви, а в окремих — їх поєднання. Метою програми переходу є полегшення процесу переходу від педіатричної до дорослої моделі медичної допомоги та оптимізація довготривалого благополуччя молодих дорослих шляхом розвитку їхньої здатності реалізувати фізичний, соціальний і психосоціальний потенціал.^{463–465} Планування переходу слід ініціювати педіатричною командою вже на ранніх етапах підліткового віку.²⁴³ Процес переходу не завершується моментом передачі пацієнта, а має продовжуватися впродовж раннього дорослого віку. Передача під

нагляд — це лише окрема подія, тобто заплановане переведення пацієнта з педіатричної до дорослої системи медичної допомоги.

Неефективний перехід підвищує ризик недотримання режиму лікування та незворотного погіршення функції печінки або неврологічного стану.

Оптимальною є організація спільних перехідних клінік (гепатологія–неврологія) для молодих пацієнтів із ХВ (12–25 років) за участю гепатологів і неврологів із залученням психіатрів, соціальних працівників, медичних сестер-координаторів та клінічних психологів/нейропсихологів для раннього виявлення та своєчасної корекції навіть мінімальних симптомів. Це також стосується пацієнтів, виявлених під час сімейного скринінгу та клінічно безсимптомних.

Безперервна мультидисциплінарна підтримка на етапі дорослої медичної допомоги є критично важливою для довгострокового успіху лікування та має включати, зокрема, участь соціальних працівників і лікаря-генетика для проведення генетичного консультування.

До цього процесу також можуть долучатися пацієнтські організації.

Незадоволені потреби та перспективи подальших досліджень

Діагностична шкала Лейпцига потребує подальшої валідації у дорослих пацієнтів та при ГПН. Необхідний подальший розвиток методів швидкої молекулярної діагностики, насамперед для оперативного підтвердження діагнозу при ГПН. Наразі жоден скринінговий тест не валідований для популяційного скринінгу.

Попри ефективність наявних методів лікування, очікується розвиток нових терапевтичних підходів; більш потужні хелатори можуть покращити лікування ГПН та тяжких неврологічних форм захворювання. Генна терапія потенційно може підвищити ефективність лікування, особливо у пацієнтів із низькою прихильністю, а результати поточних клінічних досліджень у найближчому майбутньому дозволять сформулювати відповідні рекомендації.

Роль ТП потребує подальшого вивчення, зокрема у пацієнтів із неврологічними розладами. Моніторинг фармакотерапії потребує валідованих біомаркерів, як для оцінки метаболізму міді, так і для ураження печінки та головного мозку. Необхідно подальші розробки та оцінки ефективності програми переходу пацієнтів.

ДОДАТОК

Узгодження рекомендацій цих клінічних настанов за методом Дельфі

Рекомендація	Консенсус
Першим кроком має бути скринінг порушень метаболізму міді (визначення церулоплазміну сироватки та базової добової екскреції міді із сечею). За наявності можливості слід додатково визначати рівень ВОР (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	94%
Крім того, слід виявляти типові позапечінкові прояви ХВ (кільця Кайзера–Флейшера, неврологічні симптоми, Кумбс-негативний гемоліз, зміни на МРТ головного мозку) (<i>рівень доказовості 3, сильна рекомендація</i>).	100%

Рекомендація	Консенсус
Фармакологічне лікування слід розпочинати після достатнього підтвердження діагнозу за шкалою Лейпцига (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	88%
Для підтвердження діагнозу слід проводити генетичний аналіз АТР7В, що також дозволяє здійснювати сімейний скринінг (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
У разі сумнівного діагнозу слід виконувати кількісне визначення міді в паренхімі печінки (суха маса) (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Скринінг порушень метаболізму міді (церулоплазмін сироватки та базова добова екскреція міді із сечею) і наявності кілець Кайзера–Флейшера має проводитися обов'язково. За можливості також слід визначати рівень ВОМ (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Усім пацієнтам слід виконувати МРТ головного мозку для виявлення змін, зокрема в ділянці базальних гангліїв, таламуса, стовбура мозку та мозочка (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Додатково слід оцінювати будь-які прояви ураження печінки із застосуванням печінкових проб, візуалізаційних методів та неінвазивних тестів фіброзу (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Фармакологічне лікування слід розпочинати після достатнього підтвердження діагнозу за шкалою Лейпцига (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	94%
За підтвердження діагнозу слід виконувати генетичний аналіз АТР7В, що також дозволяє організувати сімейний скринінг (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
Першим кроком має бути скринінг порушень метаболізму міді (церулоплазмін сироватки та базова добова екскреція міді із сечею). За наявності можливості слід додатково визначати рівень ВОМ (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Типові позапечінкові прояви ХВ (кілець Кайзера–Флейшера, неврологічні симптоми, Кумбс-негативний гемоліз) слід активно виявляти у всіх дітей, особливо старше 10 років (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	97%
Фармакологічне лікування слід розпочинати після достатнього підтвердження діагнозу за шкалою Лейпцига (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	91%
Для підтвердження діагнозу слід провести генетичний аналіз АТР7В, що, у свою чергу, може дозволити проведення сімейного скринінгу (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
За неможливості підтвердження або виключення діагнозу слід виконувати кількісне визначення вмісту міді в паренхімі печінки (суха маса) (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
У дітей старше 10 років (навіть безсимптомних) на момент встановлення діагнозу слід виконувати МРТ головного мозку для оцінки поширеності ураження (рівень доказовості 4, сильна рекомендація) .	93%
Скринінг на ХВ слід проводити всім дорослим і дітям старше 4 років із ГПН (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	94%
Слід активно виявляти Кумбс-негативний гемоліз, кілець Кайзера–Флейшера та неврологічні симптоми як високоінформативні ознаки ХВ (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	100%
За наявності можливості може визначатися рівень ВОМ (рівень доказовості 4, слабка рекомендація) .	96%

Рекомендація	Консенсус
МРТ головного мозку може виконуватися за можливості для підтвердження діагнозу <i>(рівень доказовості 4, слабка рекомендація)</i> .	96%
Генетичний аналіз ATR7B слід виконувати якомога раніше, але він не є обов'язковим для початку лікування <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	97%
Визначення вмісту міді в паренхімі печінки (біопсія, суха маса) рекомендовано для діагностичних цілей. Значення >250 мкг/г є високо ймовірним для ХВ, але потребує диференціації з холестатичними захворюваннями печінки <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	97%
Хоча гістологічне дослідження печінки не має специфічних діагностичних ознак ХВ, його слід виконувати при проведенні біопсії для кількісного визначення міді в печінці <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i> .	93%
Гістохімічне фарбування на мідь може не виконуватися, оскільки має низьку діагностичну цінність при ХВ <i>(рівень доказовості 3, слабка рекомендація)</i> .	88%
Молекулярно-генетичне тестування рекомендоване для підтвердження діагнозу або завершення діагностики у випадках невизначених клініко-біохімічних даних <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	97%
Може застосовуватися поетапний підхід до генетичного тестування з метою зниження вартості, починаючи з найпоширеніших варіантів до повного екзомного секвенування <i>(рівень доказовості 3, слабка рекомендація)</i> .	86%
Повне секвенування гена ATR7B методом NGS рекомендовано у випадках невизначеного діагнозу <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	97%
Рекомендовано визначати церулоплазмін сироватки та добову екскрецію міді із сечею (а за наявності — також БОМ), оцінювати клінічні симптоми та проводити печінкові проби у сибсів та родичів першого ступеня спорідненості (батьки, діти) <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i> .	100%
Молекулярно-генетичне тестування слід проводити у сибсів для виявлення біалельних варіантів, ідентичних пробанду <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	100%
Молекулярне тестування рекомендоване родичам першого ступеня спорідненості при наявності порушень обміну міді або патологічних змін печінкових проб <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i> .	97%
Усім дорослим пацієнтам після встановлення діагнозу слід проводити детальне неврологічне обстеження <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i> .	97%
Дітям після встановлення діагнозу слід проводити неврологічне обстеження за наявності нейропсихіатричних розладів або віку понад 10 років <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i> .	97%
Неврологічну оцінку із застосуванням валідованих шкал рекомендовано пацієнтам дорослого віку та дітям старше 10 років із підтвердженим діагнозом, а також у будь-якому віці при наявності нейропсихіатричних розладів <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	94%
МРТ головного мозку слід виконувати всім дорослим та дітям старше 10 років із підтвердженим діагнозом ХВ <i>(рівень доказовості 2, сильна рекомендація)</i> .	93%
Відповідь на лікування слід оцінювати за клінічними та лабораторними/візуалізаційними показниками, а також за показниками метаболізму міді <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i> .	97%

Рекомендація	Консенсус
Ефективність лікування визначається за зникненням печінкових симптомів (жовтяниця, асцит) та/або покращенням печінкових показників (АЛТ, МНВ, альбумін), та/або поступовим покращенням неврологічних симптомів, зникненням кілець Кайзера–Флейшера або відсутністю погіршення за валідованими шкалами чи даними МРТ (<i>рівень доказовості 3, сильна рекомендація</i>).	100%
Хелатори слід розглядати як терапію першої лінії у пацієнтів із вираженим ураженням печінки (значний фіброз, цироз, печінкова недостатність, гемоліз) (<i>рівень доказовості 3, сильна рекомендація</i>).	97%
У пацієнтів із неврологічною маніфестацією можуть застосовуватися як цинк, так і хелатори (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	80%
Рекомендована стратегія терапії хелаторами «start low, go slow», особливо у пацієнтів із неврологічними проявами (<i>рівень доказовості 3, сильна рекомендація</i>).	100%
У безсимптомних пацієнтів без ознак значного ураження печінки можуть застосовуватися як цинк, так і хелатори (<i>рівень доказовості 4, слабка рекомендація</i>).	86%
Рекомендується уникати частого вживання продуктів із високим вмістом міді у симптоматичних пацієнтів до досягнення ремісії/стабілізації, особливо протягом першого року лікування (<i>рівень доказовості 4, слабка рекомендація</i>).	97%
Подальші обмеження дієти з низьким вмістом міді можуть розглядатися з урахуванням ефективності терапії та якості життя (<i>рівень доказовості 4, слабка рекомендація</i>).	90%
Після досягнення відповіді на лікування можливе коригування терапії (зменшення дози хелаторів або перехід на цинк) з міркувань довгострокової безпеки (<i>рівень доказовості 4, слабка рекомендація</i>).	97%
У разі недостатньої відповіді на лікування слід детально оцінити прихильність до терапії на основі балансу міді, лабораторних показників та клінічної картини (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	100%
У пацієнтів із ХВ, у яких не досягнуто достатньої відповіді на терапію першої лінії попри належну прихильність і цільові рівні добової екскреції міді або при розвитку побічних ефектів, слід розглядати зміну терапії (D-пеніциламін ↔ трієнтин або перехід між хелаторами і цинком) (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	100%
У пацієнтів із парадоксальним неврологічним погіршенням на тлі терапії першої лінії слід розглянути зменшення дози хелаторів, повільніше титрування доз або зміну терапії (хелатори ↔ цинк) (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	91%
ТП слід розглядати індивідуально у пацієнтів із прогресуючим погіршенням неврологічних симптомів попри щонайменше 6 місяців оптимізованої медикаментозної терапії (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	86%
ТП показана пацієнтам із декомпенсованим цирозом попри адекватне медикаментозне лікування (<i>рівень доказовості 2, сильна рекомендація</i>).	100%
Пацієнти з декомпенсованим цирозом при ХВ можуть відповідати на медикаментозну терапію, зазвичай після >3 місяців лікування, однак мають одночасно оцінюватися щодо потреби у ТП (<i>рівень доказовості 3, сильна рекомендація</i>).	100%

Рекомендація	Консенсус
Будь-яка анти-мідна терапія повинна продовжуватися під час вагітності та грудного вигодовування (рівень доказовості 4, слабка рекомендація) .	91%
Специфічне лікування (хелатори та цинк) може покращувати неврологічні та нейропсихіатричні порушення, але інколи є недостатнім, тому слід розглядати симптоматичну терапію (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Симптоматичне лікування неврологічних проявів включає фармакотерапію, ін'єкції ботулотоксину, фізичну терапію, логопедичну терапію та рідко нейрохірургічні втручання (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
Нейропсихіатричні розлади можуть лікуватися психотропними препаратами (стабілізатори настрою, антидепресанти, ансіолітики) та/або психотерапією. Слід уникати нейролептиків (за винятком кветіапіну або клозапіну), оскільки вони можуть погіршувати неврологічні симптоми (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Усі пацієнти з гострою печінковою недостатністю (ГПН) при ХВ мають бути направлені до трансплантаційних центрів (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
Пацієнти з ГПН та енцефалопатією мають бути негайно внесені до листа очікування ТП (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	97%
Пацієнти з ГПН при ХВ мають оцінюватися за модифікованою прогностичною шкалою King's College при кожному біохімічному контролі, але не рідше ніж кожні 24 години; показник >11 (навіть без енцефалопатії) є показанням до ТП (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	97%
Фармакотерапію хелаторами (з швидким досягненням повної дози) слід розпочинати негайно у всіх пацієнтів із ГПН при ХВ та у пацієнтів, включених до листа очікування трансплантації, з продовженням до моменту ТП (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	93%
Високооб'ємний плазмаферез слід розглядати як «міст» до ТП. Альбуміновий діаліз може застосовуватися за наявності (рівень доказовості 3 — високооб'ємний плазмаферез: сильна рекомендація; альбуміновий діаліз: слабка рекомендація) .	100%
Пацієнти у листі очікування ТП повинні ретельно моніторуватися та можуть бути виключені з листа при покращенні стану (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	100%
ТП не протипоказана у пацієнтів із неврологічними проявами ХВ, якщо вона виконується за показаннями декомпенсованого цирозу (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
ТП не повинна вважатися протипоказаною у пацієнтів із ХВ та неврологічними симптомами, які потребують трансплантації з приводу декомпенсованого цирозу (рівень доказовості 2, сильна рекомендація) .	100%
ТП може розглядатися як «неврологічне показання» індивідуально у пацієнтів із тяжкими неврологічними проявами ХВ, резистентними до антикуперної терапії (рівень доказовості 2, слабка рекомендація) .	93%
ТП від живого родинного донора (ліва або права частка залежно від віку реципієнта) має розглядатися за умови виключення ХВ у донора (рівень доказовості 3, сильна рекомендація) .	100%
Антимідна терапія після ТП не показана (рівень доказовості 4, сильна рекомендація) .	97%

Рекомендація	Консенсус
Пацієнти зі стабільним перебігом ХВ на тлі лікування повинні спостерігатися кожні 6–12 місяців <i>(рівень доказовості 4, слабка рекомендація)</i>	91%
Пацієнти з нещодавно розпочатим лікуванням, декомпенсованим цирозом, значними неврологічними порушеннями або підозрою на низьку прихильність повинні спостерігатися частіше <i>(рівень доказовості 4, сильна рекомендація)</i>	100%
Моніторинг має включати оцінку симптомів і прихильності, фізикальне обстеження, масу тіла та життєві показники, офтальмологічний огляд (за наявності кілець Кайзера–Флейшера або підозри на некомплаєнс), лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, печінковий і нирковий профілі, коагулограма при цирозі) та УЗД органів черевної порожнини <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i>	94%
Пацієнти з ХВ і цирозом повинні проходити скринінг ускладнень портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної карциноми <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i>	94%
Адекватність терапії D-пеніциламіном або триєнтином слід контролювати на всіх етапах лікування за рівнем добової екскреції міді з сечею та нецерулоплазмін-зв'язаної або WOM (за наявності) <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i>	91%
Адекватність терапії солями цинку слід контролювати аналогічно <i>(рівень доказовості 3, сильна рекомендація)</i>	91%
Моніторинг WOM рекомендований за наявності, із очікуваним поступовим зниженням на тлі лікування <i>(рівень доказовості 3, слабка рекомендація)</i>	86%
Прихильність до лікування може оцінюватися за рівнями вільної міді та WOM, а також добової екскреції міді (вихідно і через 48 год після відміни хелаторів) <i>(рівень доказовості 3, слабка рекомендація)</i>	90%
Планування переходу до дорослої служби слід розпочинати в ранньому підлітковому віці (12–14 років) <i>(рівень доказовості 4, сильна рекомендація)</i>	100%
Може бути впроваджена спеціалізована програма переходу для підлітків і молодих дорослих із ХВ з метою формування автономності та відповідальності за лікування <i>(рівень доказовості 4, слабка рекомендація)</i>	100%
Мінімальна команда переходу може включати лікаря та медичну сестру координатора; за потреби — психолога і соціального працівника <i>(рівень доказовості 4, слабка рекомендація)</i>	78%
Рекомендуються спільні консультації або консультації, що проводяться почергово з педіатром та лікарем гепатологом та/або неврологом, що надають медичну допомогу дорослим пацієнтам, бажано за участю медичної сестри-координатора <i>(рівень доказовості 4, слабка рекомендація)</i>	96%

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Base Wdmd, 2023. <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp>; 2023.
- [2] Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003;37(6):1241–1247.
- [3] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):21.
- [4] Lutsenko S, Petris MJ. Function and regulation of the mammalian coppertransporting ATPases: insights from biochemical and cell biological approaches. *J Membr Biol* 2003;191(1):1–12.
- [5] Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, et al. The prevalence of wilson's disease an update. *Hepatology* 2020;71(2):722–732.
- [6] Ferenci P, Czlonkowska A, Merle U, et al. Late-onset Wilson's disease *Gastroenterology* 2007;132(4):1294–1298.
- [7] Ferenci P, Pfeiffenberger J, Stattermayer AF, et al. HSD17B13 truncated variant is associated with a mild hepatic phenotype in Wilson's Disease. *JHEP Rep* 2019;1(1):2–8.
- [8] Nilles C, Obadia MA, Sobesky R, et al. Diagnosis and outcomes of lateonsetwilson's disease: a national registry-based study. *Mov Disord* 2023;38(2):321–332.
- [9] Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120(2): 151–159.
- [10] Olivarez L, Caggana M, Pass KA, et al. Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach. *Ann Hum Genet* 2001;65(Pt 5):459–463.
- [11] Huster D, Kuhne A, Bhattacharjee A, et al. Diverse functional properties of Wilson disease ATP7B variants. *Gastroenterology* 2012;142(4):947–956 e5.
- [12] Zhang S, Yang W, Li X, et al. Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China. *Transl Neurodegener* 2022;11(1):13.
- [13] Mukherjee S, Dutta S, Majumdar S, et al. Genetic defects in Indian Wilson disease patients and genotype-phenotype correlation. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(1):75–81.
- [14] Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, et al. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000;137(5):719–722.
- [15] Wiernicka A, Dadalski M, Janczyk W, et al. Early onset of wilson disease: diagnostic challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65(5):555–560.
- [16] Ala A, Borjigin J, Rochwarger A, et al. Wilson disease in septuagenarian siblings: raising the bar for diagnosis. *Hepatology* 2005;41(3):668–670.
- [17] Czlonkowska A, Rodo M, Gromadzka G. Late onset Wilson's disease: therapeutic implications. *Mov Disord* 2008;23(6):896–898.
- [18] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;46(3):415–419.
- [19] Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113(1):212–218.
- [20] 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(2):186–190.
- [21] Chevalier K, Mauget-Faysse M, Vasseur V, et al. Eye involvement in wilson's disease: a review of the literature. *J Clin Med* 2022;11(9).
- [22] Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. *Br Med J* 1969;3(5662):95–96.
- [23] 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(1):115–120.
- [24] Walshe JM, Dixon AK. Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet* 1986;1(8485):845–847.
- [25] Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. p. 1037–1050. 1987.
- [26] Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson disease. *Eur JPediatr* 1987;146(3):261–265.

- [27] Czlonkowska A, Gromadzka G, Buttner J, et al. Clinical features of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome in undiagnosed Wilson disease: report of two cases. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(1):129–134.
- [28] Czlonkowska A. A study of haemolysis in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 1972;16(3):303–314.
- [29] Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Semin Neurol* 2007;27(2):123–132.
- [30] Czlonkowska A, Litwin T, Chabik G. Wilson disease: neurologic features. *Handb Clin Neurol* 2017;142:101–119.
- [31] Czlonkowska A, Litwin T, Dziezyc K, et al. Characteristics of a newly diagnosed Polish cohort of patients with neurological manifestations of Wilson disease evaluated with the Unified Wilson's Disease Rating Scale. *BMC Neurol* 2018;18(1):34.
- [32] Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:173–187.
- [33] Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol* 2015;14(1):103–113.
- [34] Dusek P, Litwin T, Czlonkowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations. *Neurol Clin* 2015;33(1):175–204.
- [35] Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Pless M, et al. Ocular motility and Wilson's disease: a study on 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(11):1199–1201.
- [36] Litwin T, Dziezyc K, Poniatowska R, et al. Effect of liver transplantation on brain magnetic resonance imaging pathology in Wilson disease: a case report. *Neurol Neurochir Pol* 2013;47(4):393–397.
- [37] Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord* 2006;21(12):2192–2196.
- [38] Tribl GG, Trindade MC, Bittencourt T, et al. Wilson's disease with and without rapid eye movement sleep behavior disorder compared to healthy matched controls. *Sleep Med* 2016;17:179–185.
- [39] Trindade MC, Bittencourt T, Lorenzi-Filho G, et al. Restless legs syndrome in Wilson's disease: frequency, characteristics, and mimics. *Acta Neurol Scand* 2017;135(2):211–218.
- [40] Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology,
- [41] LeWitt PA, Czlonkowska A. Wilson's disease. In: Lisak RP, Truong DD, Carroll WM, Bhidayasiri R, editors. *International neurology, A clinical approach*. Wiley-Blackwell; 2009.
- [42] Abdel Ghaffar TY, Elsayed SM, Elnaghy S, et al. Phenotypic and genetic characterization of a cohort of pediatric Wilson disease patients. *BMC Pediatr* 2011;11:56.
- [43] Kalra V, Khurana D, Mittal R. Wilson's disease—early onset and lessons from a pediatric cohort in India. *Indian Pediatr* 2000;37(6):595–601.
- [44] Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M, et al. Serum transaminases in children with Wilson's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(4):331–336.
- [45] Rukunuzzaman M. Wilson's disease in Bangladeshi children: analysis of 100 cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18(2):121–127.
- [46] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671–685.
- [47] Langwinska-Wosko E, Litwin T, Dziezyc K, et al. Optical coherence tomography as a marker of neurodegeneration in patients with Wilson's disease. *Acta Neurol Belg* 2017;117(4):867–871.
- [48] Mura G, Zimbrea PC, Demelia L, et al. Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *Int Rev Psychiatry* 2017;29(5):445–462.
- [49] Zimbrea P, Seniow J. Cognitive and psychiatric symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017;142:121–140.
- [50] Seniow J, Mroziak B, Czlonkowska A, et al. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin Neuropsychol* 2003;17(3):367–373.
- [51] Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(10):772–775.
- [52] Seniow J, Bak T, Gajda J, et al. Cognitive functioning in neurologically symptomatic and asymptomatic forms of Wilson's disease. *Mov Disord* 2002;17(5):1077–1083.

- [53] 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;3(8):811–818.
- [54] Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr* 1989;148(6):548–549. [55] Nakada SY, Brown MR, Rabinowitz R. Wilson's disease presenting as symptomatic urolithiasis: a case report and review of the literature. *J Urol* 1994;152(3):978–979.
- [56] Chevalier K, Benyounes N, Obadia MA, et al. Cardiac involvement in Wilson disease: review of the literature and description of three cases of sudden
- [57] Factor SM, Cho S, Sternlieb I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch A Pathol AnatHistol* 1982;397(3):301–311.
- [58] Chu CC, Huang CC, Chu NS. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson's disease. *Nephron* 1996;73(3):477–479.
- [59] Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis* 1977;36(2):99–111.
- [60] Chenbhanich J, Thongprayoon C, Atsawarungruangkit A, et al. Osteoporosis and bone mineral density in patients with Wilson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018;29(2):315–322.
- [61] Weiss KH, Van de Moortele M, Gotthardt DN, et al. Bone demineralisation in a large cohort of Wilson disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(5):949–956.
- [62] Quemeneur AS, Trocello JM, Ea HK, et al. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease. *Osteoporos Int* 2014;25(11):2573–2580.
- [63] Carpenter TO, Carnes Jr DL, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309(15):873–877.
- [64] Weizman Z, Picard E, Barki Y, et al. Wilson's disease associated with pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(6):931–933.
- [65] Klee JG. Undiagnosed Wilson's disease as cause of unexplained miscarriage. *Lancet* 1979;2(8139):423.
- [66] Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, et al. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000;101(6):395–398.
- [67] Walshe JM. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients. *Q J Med* 1989;70(263):253–263.
- [68] Svetel M, Pekmezovic T, Petrovic I, et al. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease. *Eur J Neurol* 2009;16(7):852–857.
- [69] Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(2):112–121.
- [70] Scott J, Gollan JL, Samourian S, et al. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1978;74(4):645–651.
- [71] Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, et al. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991;115(9):720–726.
- [72] Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005;40(8):820–826.
- [73] Martinelli D, Travaglini L, Drouin CA, et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain* 2013;136(Pt 3):872–881.
- [74] Cannata Serio M, Graham LA, Ashikov A, et al. Mutations in the V-ATPase assembly factor VMA21 cause a congenital disorder of glycosylation with autophagic liver disease. *Hepatology* 2020;72(6):1968–1986.
- [75] Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014;370(6):533–542.
- [76] Gitlin JD. Wilson disease. *Gastroenterology* 2003;125(6):1868–1877. [77] Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, et al. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15(4):609–615.

- [78] McCullough AJ, Fleming CR, Thistle JL, et al. Diagnosis of Wilson's disease presenting as fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1983;84(1): 161–167.
- [79] Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, et al. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(11).
- [80] Mak CM, Lam CW, Tam S. Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. *Clin Chem* 2008;54(8):1356–1362.
- [81] 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(6):1948–1956.
- [82] 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(6):524–532.
- [83] 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(5):925–930.
- [84] Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of wilson disease: executive summary of the 2022 practice guidance on wilson disease from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2023;77(4):1428–1455.
- [85] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23(3):139–142.
- [86] Ram J, Gupta A. Kayser-Fleischer ring and sunflower cataract in Wilson disease. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(7):873.
- [87] Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int* 2005;25(3):680–681.
- [88] Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42(6):512–520.
- [89] Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med* 2019;7 (Suppl 2):S70.
- [90] El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM, et al. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem* 2009;394(5):1477–1484.
- [91] El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, et al. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;412(23–24):2254–2260.
- [92] Guillaud O, Brunet AS, Mallet I, et al. Relative exchangeable copper: a valuable tool for the diagnosis of Wilson disease. *Liver Int* 2018;38(2):350–357.
- [93] Trocello JM, El Balkhi S, Woimant F, et al. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord* 2014;29(4):558–562.
- [94] Poujois A, Trocello JM, Djebrani-Oussedik N, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2017;24(1):154–160.
- [95] Marino Z, Molera-Busoms C, Badenas C, et al. Benefits of using exchangeable copper and the ratio of exchangeable copper in a real-world cohort of patients with Wilson disease. *J Inherit Metab Dis* 2023;46(5):982–991.
- [96] Shribman S, Bocchetta M, Sudre CH, et al. Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study. *Brain* 2022;145(1):263–275.
- [97] Dusek P, Smolinski L, Redzia-Ogrodnik B, et al. Semiquantitative scale for assessing brain MRI abnormalities in wilson disease: a validation study. *Mov Disord* 2020;35(6):994–1001.
- [98] Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S60.
- [99] Shivakumar R, Thomas SV. Teaching NeuroImages: face of the giant panda and her cub: MRI correlates of Wilson disease. *Neurology* 2009;72(11):e50.
- [100] Leinweber B, Moller JC, Scherag A, et al. Evaluation of the unified wilson's disease rating scale (UWDRS) in German patients with treated wilson's disease. *Mov Disord* 2008;23(1):54–62.

- [101] 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;66(2):334–344.
- [102] ESPGHAN 55th Annual Meeting Abstracts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76(S1 Suppl 1):1–1407.
- [103] Couchonnal E, Lion-Francois L, Guillaud O, et al. Pediatric wilson's disease: phenotypic, genetic characterization and outcome of 182 children in France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;73(4):e80–e86.
- [104] 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 Transpl* 2005;11(4):441–448.
- [105] 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;29(2):155–161.
- [106] Valentino PL, Roberts EA, Beer S, et al. Management of wilson disease diagnosed in infancy: an appraisal of available experience to generate discussion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(5):547–554.
- [107] Janczyk W, Bierla JB, Trojanowska I, et al. Prevalence and significance of autoantibody seropositivity in children with wilson's disease. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(4).
- [108] Loudianos G, Zappu A, Lepori MB, et al. Acute liver failure because of wilson disease with overlapping autoimmune hepatitis features: the coexistence of two diseases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(2):e23–e24.
- [109] Milkiewicz P, Saksena S, Hubscher SG, et al. Wilson's disease with superimposed autoimmune features: report of two cases and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(5):570–574.
- [110] Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, et al. Prevalence and significance of autoantibodies in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(2):210–217.
- [111] Yener S, Akarsu M, Karacanci C, et al. Wilson's disease with coexisting autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(1):114–116.
- [112] European Society for Paediatric Gastroenterology H. European Association for the Study of the Liver oboc-aEajpmbau, European Society for Paediatric Gastroenterology H, European Association for the Study of the Liver oboca. Diagnosis of fatty liver in children should occur in parallel to investigation for other causes of liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(7):598–600.
- [113] Abdel Ghaffar TY, El Naghi S, Abdel Gawad M, et al. Safety and efficacy of combined sofosbuvir/daclatasvir treatment of children and adolescents with chronic hepatitis C Genotype 4. *J Viral Hepat* 2019;26(2):263–270.
- [114] Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, et al. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2020;105(5):499–505.
- [115] Litwin T, Dusek P, Szafranski T, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8(7):199–211.
- [116] Day J, Samyn M, Proctor SE, et al. Mental health, cognitive, and neuropsychiatric needs in children and young people with wilson disease. *JPGN Rep* 2021;2(3):e094.
- [117] Kim TJ, Kim IO, Kim WS, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(6):1373–1378.
- [118] Alkhalik Basha MA, Refaat R, Ahmed AF, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy (MRS) as a diagnostic tool for detecting early neurological changes in children with Wilson's disease. *Eur J Radiol* 2019;111:41–46.
- [119] Nicastro E, Loudianos G, Zancan L, et al. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease. *J Hepatol* 2009;50(3):555–561.
- [120] De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: a systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis* 2023;46(2):163–173.
- [121] Kirk FT, Munk DE, Ek J, et al. Case report: Huppke-Brendel syndrome in an adult, mistaken for and treated as Wilson disease for 25 years. *Front Neurol* 2022;13:957794.

- [122] Mandato C, Brive L, Miura Y, et al. Cryptogenic liver disease in four children: a novel congenital disorder of glycosylation. *Pediatr Res* 2006;59(2):293–298.
- [123] Martinelli D, Dionisi-Vici C. AP1S1 defect causing MEDNIK syndrome: a new adaptinopathy associated with defective copper metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1314:55–63.
- [124] Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, et al. Diagnostic approach to acute liver failure in children: a position paper by the sigenp liver disease working group. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):545–557.
- [125] Korman JD, Volenberg I, Balko J, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48(4):1167–1174.
- [126] Vandriel SM, Ayoub MD, Ricciuto A, et al. Pediatric wilson disease presenting as acute liver failure: an individual patient data meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71(3):e90–e96.
- [127] Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(11):1711–1714.
- [128] Feng CX, Chen XQ, He XL, et al. Screening for Wilson’s disease in acute liver failure: a new scoring system in children. *Front Pediatr* 2022;10:1003887.
- [129] Gungor S, Selimoglu MA, Bag HGG, et al. Is it possible to diagnose fulminant Wilson’s disease with simple laboratory tests? *Liver Int* 2020;40(1):155–162.
- [130] Tissieres P, Chevret L, Debray D, et al. Fulminant Wilson’s disease in children: appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(3):338–343.
- [131] Berman DH, Leventhal RI, Gavalier JS, et al. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterology* 1991;100(4):1129–1134.
- [132] Smallwood RA, Williams HA, Rosenoer VM, et al. Liver-copper levels in liver disease: studies using neutron activation analysis. *Lancet* 1968;2(7582):1310–1313.
- [133] Sezer OB, Perk P, Hosnut FO, et al. Is it necessary to re-evaluate diagnostic criteria for Wilson disease in children? *Turk J Gastroenterol* 2014;25(6):690–695.
- [134] 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;62(6):1731–1741.
- [135] Gromadzka G, Bendykowska M, Przybylowski A. Wilson’s disease-genetic puzzles with diagnostic implications. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(7).
- [136] 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;48(12):1452–1458.
- [137] Chi H, Hansen BE, Tang WY, et al. Multiple biopsy passes and the risk of complications of percutaneous liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(1):36–41.
- [138] Schroeder SM, Matsukuma KE, Medici V. Wilson disease and the differential diagnosis of its hepatic manifestations: a narrative review of clinical, laboratory, and liver histological features. *Ann Transl Med* 2021;9(17):1394.
- [139] Fanni D, Guido M, Gerosa C, et al. Liver changes in Wilson’s disease: the full spectrum. A report of 127 biopsies from 43 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(12):4336–4344.
- [140] Karadag N, Tolan K, Samdanci E, et al. Effect of copper staining in wilson disease: a liver explant study. *Exp Clin Transpl* 2017;15(5):542–546.
- [141] Stattermayer AF, Traussnigg S, Dienes HP, et al. Hepatic steatosis in Wilson disease–Role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol* 2015;63(1):156–163.
- [142] Vieira Barbosa J, Fraga M, Saldarriaga J, et al. Hepatic manifestations of Wilson’s disease: 12-year experience in a Swiss tertiary referral centre. *Swiss Med Wkly* 2018;148:w14699.
- [143] Alqahtani SA, Chami R, Abuquteish D, et al. Hepatic ultrastructural features distinguish paediatric Wilson disease from NAFLD and autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2022;42(11):2482–2491.
- [144] Pilloni L, Lecca S, Van Eyken P, et al. Value of histochemical stains forcopper in the diagnosis of Wilson’s disease. *Histopathology* 1998;33(1):28–33.
- [145] Wiethoff H, Mohr I, Fichtner A, et al. Metallothionein: a game changer in histopathological diagnosis of Wilson disease. *Histopathology* 2023;83(6):936–948.

- [146] Mounajjed T, Oxentenko AS, Qureshi H, et al. Revisiting the topic of histochemically detectable copper in various liver diseases with special focus on venous outflow impairment. *Am J Clin Pathol* 2013;139(1):79–86.
- [147] Evans GW, Buboia RS, Hambidge KM. Wilson's disease: identification of an abnormal copper-binding protein. *Science* 1973;181(4105):1175–1176.
- [148] Nartey NO, Frei JV, Cherian MG. Hepatic copper and metallothionein distribution in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Lab Invest* 1987;57(4):397–401.
- [149] Rowan DJ, Mangalaparthi KK, Singh S, et al. Metallothionein immunohistochemistry has high sensitivity and specificity for detection of Wilson disease. *Mod Pathol* 2022;35(7):946–955.
- [150] Espinos C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? *JHEP Rep* 2020;2(4):100114.
- [151] Park KJ, Lee W, Chun S, et al. The frequency of discordant variant classification in the human gene mutation database: a comparison of the American College of medical genetics and genomics guidelines and Clin-Var. *Lab Med* 2021;52(3):250–259.
- [152] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–424.
- [153] Vilarinho S, Mistry PK. Exome sequencing in clinical hepatology. *Hepatology* 2019;70(6):2185–2192.
- [154] Zheng M, Allington G, Vilarinho S. Genomic medicine for liver disease. *Hepatology* 2022;76(3):860–868.
- [155] O'Daniel JM, McLaughlin HM, Amendola LM, et al. A survey of current practices for genomic sequencing test interpretation and reporting processes in US laboratories. *Genet Med* 2017;19(5):575–582.
- [156] Panzer M, Viveiros A, Schaefer B, et al. Synonymous mutation in adenosine triphosphatase copper-transporting beta causes enhanced exon skipping in Wilson disease. *Hepatol Commun* 2022;6(7):1611–1619.
- [157] Jardel A, Bonnet C, Frismand-Kryloff S, et al. Next-generation sequencing: a decisive diagnostic aid for atypical Wilson's disease. *J Neurol* 2022;269(12):6664–6666.
- [158] Xu WQ, Wang RM, Dong Y, et al. Pathogenicity of intronic and synonymous variants of ATP7B in wilson disease. *J Mol Diagn* 2023;25(1):57–67.
- [159] Woimant F, Poujois A, Bloch A, et al. A novel deep intronic variant in ATP7B in five unrelated families affected by Wilson disease. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(10):e1428.
- [160] Todorov T, Balakrishnan P, Savov A, et al. Intragenic deletions in ATP7B as an unusual molecular genetics mechanism of wilson's disease pathogenesis. *PLoS One* 2016;11(12):e0168372.
- [161] Li H, Tao R, Liu L, et al. Population screening and diagnostic strategies in 2019;7(Suppl 2):S59.
- [162] Firneisz G, Szonyi L, Ferenci P, et al. Wilson disease in two consecutive generations: an exceptional family. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):2269–2271.
- [163] Maier-Dobersberger T, Mannhalter C, Rack S, et al. Diagnosis of Wilson's disease in an asymptomatic sibling by DNA linkage analysis. *Gastroenterology* 1995;109(6):2015–2018.
- [164] Stattermayer AF, Entenmann A, Gschwantler M, et al. The dilemma to diagnose Wilson disease by genetic testing alone. *Eur J Clin Invest* 2019;49(8):e13147.
- [165] Brunet AS, Marotte S, Guillaud O, et al. Familial screening in Wilson's disease: think at the previous generation. *J Hepatol* 2012;57(6):1394–1395.
- [166] Ferenci P. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(2):157–165.
- [167] Dziezyc K, Litwin T, Chabik G, et al. Families with Wilson's disease in subsequent generations: clinical and genetic analysis. *Mov Disord* 2014;29(14):1828–1832.
- [168] Hall K. Max wilson and the principles and practice of screening for disease. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):15.
- [169] Hahn SH. Population screening for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1315:64–69.

- [170] Collins CJ, Yi F, Dayuha R, et al. Direct measurement of ATP7B peptides is highly effective in the diagnosis of wilson disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2367–23682 e1.
- [171] Qiao L, Ge J, Li C, et al. Pathogenic gene variation spectrum and carrier screening for Wilson's disease in Qingdao area. *Mol Genet Genomic Med* 2021;9(8):e1741.
- [172] Czlonkowska A, Tarnacka B, Litwin T, et al. Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992-2003 observation period. *J Neurol* 2005;252(6):698–703.
- [173] Roberts EA, Schilsky ML. American association for study of liver D. Diagnosis and treatment of wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6): 2089–2111.
- [174] Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease
- [175] Noureen N, Rana MT. Neurological Wilson disease in children: a three years experience from Multan. *J Pak Med Assoc* 2011;61(8):743–748.
- [176] Roberts EA, Socha P. Wilson disease in children. *Handb Clin Neurol* 2017;142:141–156.
- [177] Rukunuzzaman M, Karim AB, Nurullah M, et al. Childhood wilson disease: Bangladesh perspective. *Mymensingh Med J* 2017;26(2):406–413.
- [178] Volpert HM, Pfeiffenberger J, Groner JB, et al. Comparative assessment of clinical rating scales in Wilson's disease. *BMC Neurol* 2017;17(1):140.
- [179] Redzia-Ogrodnik B, Czlonkowska A, Antos A, et al. Pathognomonic neuroradiological signs in Wilson's disease - truth or myth? *Parkinsonism Relat Disord* 2023;107:105247.
- [180] Poujois A, Mikol J, Woimant F. Wilson disease: brain pathology. *Handb Clin Neurol* 2017;142:77–89.
- [181] Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral A, et al. A novel global assessment scale for wilson's disease (GAS for WD). *Mov Disord* 2009;24(4):509–518.
- [182] Li X, Feng Z, Tang W, et al. Sex differences in clinical characteristics and brain MRI change in patients with wilson's disease in a Chinese population. *Front Physiol* 2018;9:1429.
- [183] Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019;59:167–174.
- [184] van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Jansen GH, et al. Cranial MR in Wilson disease: abnormal white matter in extrapyramidal and pyramidal tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(10):2021–2027.
- [185] Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006;48(9):613–621.
- [186] Smolinski L, Litwin T, Redzia-Ogrodnik B, et al. Brain volume is related to neurological impairment and to copper overload in Wilson's disease. *Neurol Sci* 2019.
- [187] Das M, Misra UK, Kalita J. A study of clinical, MRI and multimodality evoked potentials in neurologic Wilson disease. *Eur J Neurol* 2007;14(5):498–504.
- [188] Skowronska M, Litwin T, Kurkowska-Jastrzebska I, et al. Transcranial sonography changes in patients with Wilson's Disease during de-coppering therapy. *Neurol Neurochir Pol* 2020;54(2):185–192.
- [189] Svetel M, Mijajlovic M, Tomic A, et al. Transcranial sonography in Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(3):234–238.
- [190] Tarnacka B, Szeszkowski W, Golebiowski M, et al. Metabolic changes in 37 newly diagnosed Wilson's disease patients assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(8):582–586.
- [191] Tarnacka B, Szeszkowski W, Golebiowski M, et al. Brain proton magnetic spectroscopy in long-term treatment of Wilson's disease patients. *Metab Brain Dis* 2010;25(3):325–329.
- [192] Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, et al. Sonographic detection of basalganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005;64(10):1726–1732.
- [193] Bembenek JP, Kurczyk K, Czlonkowska A. TMS-induced motor evoked potentials in Wilson's disease: a systematic literature review. *Bioelectromagnetics* 2015;36(4):255–266.
- [194] Ecevit C, Ozgenc F, Gokcay F, et al. The diagnostic value of multimodal evoked potentials in the determination of subclinical neurological involvement

of Wilson's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(6):627–632.

- [195] Mihaylova VM, Kosseva OR, Kotzev IA, et al. Evoked potentials in patients with wilson disease. *J Clin Neurophysiol* 2022;39(6):510–512.
- [196] Albrecht P, Muller AK, Ringelstein M, et al. Retinal neurodegeneration in Wilson's disease revealed by spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One* 2012;7(11):e49825.
- [197] Shribman S, Heller C, Burrows M, et al. Plasma neurofilament light as a biomarker of neurological involvement in wilson's disease. *Mov Disord* 2021;36(2):503–508.
- [198] Ziemssen T, Akgun K, Czlonkowska A, et al. Serum neurofilament light chain as a biomarker of brain injury in wilson's disease: clinical and neuroradiological correlations. *Mov Disord* 2022;37(5):1074–1079.
- [199] Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, et al. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;128(2):285–287.
- [200] Weisner B, Hartard C, Dieu C. CSF copper concentration: a new parameter for diagnosis and monitoring therapy of Wilson's disease with cerebral manifestation. *J Neurol Sci* 1987;79(1–2):229–237.
- [201] Fitzmaurice M, Ratliff NB. Immunoglobulin deposition in atherosclerotic aortocoronary saphenous vein grafts. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(4):388–393.
- [202] Iacobelli S, Natoli V, Scambia G. Estrogen-induced proteins in estrogensensitive cells. *Prog Clin Biol Res* 1984;142:53–62.
- [203] Gibbs K, Walshe JM. Liver copper concentration in Wilson's disease: effect of treatment with 'anti-copper' agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5(4):420–424.
- [204] 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(4):264–278.
- [205] Dziezyc K, Litwin T, Chabik G, et al. Measurement of urinary copper excretion after 48-h d-penicillamine cessation as a compliance assessment in Wilson's disease. *Funct Neurol* 2015;30(4):264–268.
- [206] Pfeiffenberger J, Lohse CM, Gotthardt D, et al. Long-term evaluation of urinary copper excretion and non-caeruloplasmin associated copper in Wilson disease patients under medical treatment. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(2):371–380.
- [207] Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140(4):1189–1189 e1.
- [208] Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(1):72–77.
- [209] Czlonkowska A, Litwin T, Karlinski M, et al. D-penicillamine versus zinc sulfate as first-line therapy for Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2014;21(4): 599–606.
- [210] Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW, et al. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(9):947–958.
- [211] Kalita J, Kumar V, Chandra S, et al. Worsening of Wilson disease following penicillamine therapy. *Eur Neurol* 2014;71(3–4):126–131.
- [212] Antos A, Czlonkowska A, Smolinski L, et al. Early neurological deterioration in Wilson's disease: a systematic literature review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2023;44(10):3443–3455.
- [213] Litwin T, Dziezyc K, Karlinski M, et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2015;355(1–2):162–167.
- [214] Mohr I, Pfeiffenberger J, Eker E, et al. Neurological worsening in Wilson disease- clinical classification and outcome. *J Hepatol* 2023;79(2):321–328.
- [215] Ranucci G, Di Dato F, Leone F, et al. Penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in wilson disease: is useful switching to zinc? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):e72–e73.
- [216] Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1(8273):643–647.

- [217] Taylor RM, Chen Y, Dhawan A, et al. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009;168(9):1061–1068.
- [218] Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):1028–1035. e1-2.
- [219] Schilsky ML, Czlonkowska A, Zuin M, et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(12):1092–1102.
- [220] Voituriez L, Ulrich J, Gaboriau F, et al. Identification of the two cis-syn [2 +2] cycloadducts resulting from the photoreaction of 3-carbethoxypsoralen with 2'-deoxycytidine and 2'-deoxyuridine. *Int J Radiat Biol* 1990;57(5): 903–918.
- [221] 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(3):139–143.
- [222] Tang S, Bai L, Hou W, et al. Comparison of the effectiveness and safety of d-penicillamine and zinc salt treatment for symptomatic wilson disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:847436.
- [223] Santiago R, Gottrand F, Debray D, et al. Zinc therapy for wilson disease in children in French pediatric centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(6):613–618.
- [224] Wiernicka A, Janczyk W, Dadalski M, et al. Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. *World J Gastroenterol* 2013;19(27):4356–4362.
- [225] Camarata MA, Ala A, Schilsky ML. Zinc maintenance therapy for wilson disease: a comparison between zinc acetate and alternative zinc preparations. *Hepatol Commun* 2019;3(8):1151–1158.
- [226] 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(4):365–367.
- [227] Burton BK. Reply to a letter to the editor regarding the original article, clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61(6):619–625. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(3):e39-40.
- [228] ClinicalTrials.gov. Study of ALXN1840 versus standard of care in pediatric participants with Wilson disease [ClinicalTrials.gov ID NCT05047523].
- [229] Maselbas W, Czlonkowska A, Litwin T, et al. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol* 2019;19(1):278.
- [230] Maselbas W, Litwin T, Czlonkowska A. Social and demographic characteristics of a Polish cohort with Wilson disease and the impact of treatment persistence. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):167.
- [231] Litwin T, Dziezyc K, Czlonkowska A. Wilson disease-treatment perspectives. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S68.
- [232] Vetrik M, Mattova J, Mackova H, et al. Biopolymer strategy for the treatment of Wilson's disease. *J Control Release* 2018;273:131–138.
- [233] Russell K, Gillanders LK, Orr DW, et al. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(3):326–331.
- [234] Teufel-Schaefer U, Forster C, Schaefer N. Low copper diet-A therapeutic option for wilson disease? *Children (Basel)* 2022;9(8).
- [235] Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R, et al. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr* 1993;12(5):527–530.
- [236] Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Prognosis of Wilsonian chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1991;100(3):762–767.
- [237] Brewer GJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. *J Lab Clin Med* 1999;134(3):322–324.
- [238] Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transpl* 2011;25(1):E52–E60.

- [239] Beinhardt S, Leiss W, Stattermayer AF, et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(4):683–689.
- [240] Czlonkowska A, Niewada M, Litwin T, et al. Seven decades of clinical experience with Wilson's disease: report from the national reference centre in Poland. *Eur J Neurol* 2022.
- [241] Schilsky ML. Long-term outcome for Wilson disease: 85% good. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(4):690–691.
- [242] Hefter H, Kruschel TS, Novak M, et al. Differences in the time course of recovery from brain and liver dysfunction in conventional long-term treatment of wilson disease. *J Clin Med* 2023;12(14).
- [243] Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W, et al. Wilson's disease- management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022;56–57:101768.
- [244] Jacquélet E, Poujois A, Pheulpin MC, et al. Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: a cross sectional study of Wilson's disease. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(6):1481–1488.
- [245] Zhou ZH, Wu YF, Yan Y, et al. Persistence with medical treatment for Wilson disease in China based on a single center's survey research. *Brain Behav* 2021;11(6):e02168.
- [246] Dziezyc K, Karlinski M, Litwin T, et al. Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients. *Eur J Neurol* 2014;21(2):332–337.
- [247] Ala A, Aliu E, Schilsky ML. Prospective pilot study of a single daily dosage of trientine for the treatment of Wilson disease. *Dig Dis Sci* 2015;60(5): 1433–1439.
- [248] Fox AN, Schilsky M. Once daily trientine for maintenance therapy of Wilson disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(2):494–495.
- [249] Guillaud O, Woimant F, Couchonnal E, et al. Maintenance therapy simplification using a single daily dose: a preliminary real-life feasibility study in patients with Wilson disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46(9): 101978.
- [250] Padovani D, Galardon E. Molecular basis for the interaction of catalase with d-penicillamine: rationalization of some of its deleterious effects. *Chem Res Toxicol* 2022;35(3):412–421.
- [251] Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, et al. Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Liver Int* 2019;39(11):2136–2152.
- [252] Kumar M, Murugan TP, Lionel AP, et al. Management of children and adolescents with wilson disease and neurological worsening following Dpenicillamine therapy: a single centre experience. *Ann Indian Acad Neurol* 2022;25(4):698–702.
- [253] Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987;317(4):209–213.
- [254] Avan A, Czlonkowska A, Gaskin S, et al. The role of zinc in the treatment of wilson's disease. *Int J Mol Sci* 2022;23(16).
- [255] Hoogenraad TU. Paradigm shift in treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice. *Brain Dev* 2006;28(3):141–146.
- [256] Roberts EA. Zinc toxicity: from "no, never" to "hardly ever". *Gastroenterology* 2011;140(4):1132–1135.
- [257] Ott P, Ala A, Askari FK, et al. Designing clinical trials in wilson's disease. *Hepatology* 2021;74(6):3460–3471.
- [258] Mohr I, Bourhis H, Woimant F, et al. Experience on switching trientine formulations in Wilson disease: efficacy and safety after initiation of TETA 4HCl as substitute for TETA 2HCl. *J Gastroenterol Hepatol* 2023;38(2): 219–224.
- [259] Mohr I, Weiss KH. Current anti-copper therapies in management of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 2):S69.
- [260] Weiss KH, Kruse C, Manolaki N, et al. Multicentre, retrospective study to assess long-term outcomes of chelator based treatment with trientine in Wilson disease patients withdrawn from therapy with d -penicillamine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34(9):940–947.
- [261] Weiss KH, Stremmel W. Clinical considerations for an effective medical therapy in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1315:81–85.

- [262] Haftu H, Mustefa M, Gebrehiwot T. Zinc monotherapy as an alternative treatment option for decompensated liver disease due to wilson disease? *Case Rep Hepatol* 2020;2020:1275940.
- [263] Hou H, Chen D, Liu J, et al. Clinical and genetic analysis in neurological wilson's disease patients with neurological worsening following chelator therapy. *Front Genet* 2022;13:875694.
- [264] Sinha S, Taly AB. Withdrawal of penicillamine from zinc sulphate-penicillamine maintenance therapy in Wilson's disease: promising, safe and cheap. *J Neurol Sci* 2008;264(1–2):129–132.
- [265] Litwin T, Bembenek J, Antos A, et al. Liver transplantation as a treatment for Wilson's disease with neurological presentation: a systematic literature review. *Acta Neurol Belg* 2022;122(2):505–518.
- [266] Chang H, Xu A, Chen Z, et al. Long-term effects of a combination of Dpenicillamine and zinc salts in the treatment of Wilson's disease in children. *Exp Ther Med* 2013;5(4):1129–1132.
- [267] Greig JA, Nordin JML, Smith MK, et al. A gene therapy approach to improve copper metabolism and prevent liver damage in a mouse model of wilson disease. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2019;30(1):29–39.
- [268] Pohler M, Guttman S, Nadzemova O, et al. CRISPR/Cas9-mediated correction of mutated copper transporter ATP7B. *PLoS One* 2020;15(9): e0239411.
- [269] Ranucci G, Polishchuck R, Iorio R. Wilson's disease: prospective developments towards new therapies. *World J Gastroenterol* 2017;23(30):5451–5456.
- [270] Nayagam JS, Jeyaraj R, Foskett P, et al. ATP7B genotype and chronic liver disease treatment outcomes in wilson disease: worse survival with loss-offunction variants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(5):1323–1329 e4.
- [271] Roberts EA, Schilsky ML. Current and emerging issues in wilson's disease. *N Engl J Med* 2023;389(10):922–938.
- [272] Burra P, Giannini EG, Caraceni P, et al. Specific issues concerning the management of patients on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Int* 2018;38(8):1338–1362.
- [273] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64(2):433–485.
- [274] Petrasek J, Jirsa M, Sperl J, et al. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl* 2007;13(1):55–61.
- [275] Pham HP, Schwartz J, Cooling L, et al. Report of the ASFA apheresis registry study on Wilson's disease. *J Clin Apher* 2016;31(1):11–15.
- [276] Rustom N, Bost M, Cour-Andlauer F, et al. Effect of molecular adsorbents recirculating system treatment in children with acute liver failure caused by Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(2):160–164.
- [277] Litwin T, Bembenek J, Antos A, et al. The maternal and fetal outcomes of pregnancy in wilson's disease: a systematic literature review and metaanalysis. *Biomedicines* 2022;10(9).
- [278] Pfeiffenberger J, Beinhardt S, Gotthardt DN, et al. Pregnancy in Wilson's disease: management and outcome. *Hepatology* 2018;67(4):1261–1269.
- [279] Rath HC, Enger IM, Ruschoff J, et al. [Acute hemolytic crisis as the initial manifestation of Wilson disease]. *Z Gastroenterol* 1997;35(3):199–203.
- [280] White WL. Erratum to: why I hate the index finger. *Hand (N Y)*. 2011;6(2):233.
- [281] Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, et al. Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62(1):141–143.
- [282] Keen CL, Lonnerdal B, Hurley LS. Drug-induced copper deficiency: a model for copper deficiency teratogenicity. *Teratology* 1983;28(1):155–156.
- [283] Mjølnerød OK, Dommerud SA, Rasmussen K, et al. Congenital connectivetissue defect probably due to D-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971;1(7701):673–675.
- [284] Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet A* 2004;128A(3):294–298.
- [285] Solomon L, Abrams G, Dinner M, et al. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1977;296(1):54–55.
- [286] Keen CL, Mark-Savage P, Lonnerdal B, et al. Teratogenic effects of Dpenicillamine in rats: relation to copper deficiency. *Drug Nutr Interact* 1983;2(1):17–34.

- [287] Dathe K, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome after chelation therapy in Wilson disease. Evaluation of the German Embryotox Database. *Reprod Toxicol* 2016;65:39–45.
- [288] Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31(2):364–370.
- [289] Mussi MCL, Nardelli MJ, Santos BC, et al. Pregnancy outcomes in wilson's disease women: single-center case series. *Fetal Pediatr Pathol* 2022;41(5):741–748.
- [290] Anon Penicillamine. Drugs and lactation database (LactMed®). Bethesda (MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
- [291] Kodama H, Anan Y, Izumi Y, et al. Copper and zinc concentrations in the breast milk of mothers undergoing treatment for Wilson's disease: a prospective study. *BMJ Paediatr Open* 2021;5(1):e000948.
- [292] Litwin T, Dusek P, Antos A, et al. Tackling the neurological manifestations in Wilson's disease - currently available treatment options. *Expert Rev Neurother* 2023;23(12):1249–1259.
- [293] Litwin T, Dusek P, Czlonkowska A. Symptomatic treatment of neurologic symptoms in Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017;142:211–223.
- [294] Lorincz MT. Recognition and treatment of neurologic Wilson's disease. *Semin Neurol* 2012;32(5):538–543.
- [295] Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management perspective of wilson's disease: early diagnosis and individualized therapy. *Curr Neuropharmacol* 2021;19(4):465–485.
- [296] Brewer GJ, Fink JK, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1999;19(3):261–270.
- [297] Holscher S, Leinweber B, Heftner H, et al. Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol* 2010;64(2):83–87.
- [298] Maciel R, Portela DC, Xavier-Souza G, et al. Improvement of "Wing-Beating" tremor in wilson's disease with high dose of zolpidem: a case report. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6(7):608–609.
- [299] Stone A, Powell ME, Hamers K, et al. Optimizing Botox regimens in patients with adductor spasmodic dysphonia and essential tremor of voice: a 31-year experience. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2022;7(5):1499–1505.
- [300] Dhar D, Holla VV, Kamble N, et al. Surgical outcomes in rare movement disorders: a report of seventeen patients from India and review of literature. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2022;12:22.
- [301] Dwarakanath S, Zafar A, Yadav R, et al. Does lesioning surgery have a role in the management of multietiological tremor in the era of Deep Brain Stimulation? *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:131–136.
- [302] Hedera P. Treatment of Wilson's disease motor complications with deep brain stimulation. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1315:16–23.
- [303] Low HL, Alexander SK, Misbahuddin A, et al. Posterior subthalamic area deep brain stimulation for treatment of tremor and dystonia in Wilson's disease. *Brain Stimul* 2019;12(5):1304–1306.
- [304] Pal PK, Sinha S, Pillai S, et al. Successful treatment of tremor in Wilson's disease by thalamotomy: a case report. *Mov Disord* 2007;22(15):2287–2290.
- [305] Svetel M, Kozic D, Stefanova E, et al. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001;16(4):719–723.
- [306] Cao Z, Rao R, Wu T, et al. Botulinum toxin type A treatment of four cases of Wilson disease with lower limb dystonia: a prospective study. *Toxicon* 2023;221:106959.
- [307] Heftner H, Samadzadeh S. Effective treatment of neurological symptoms with normal doses of botulinum neurotoxin in wilson's disease: six cases and literature review. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4).
- [308] Kalita J, Ranjan A, Misra UK. Oromandibular dystonia in wilson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2015;2(3):253–259.
- [309] Teive HA, Kluppel LE, Munhoz RP, et al. Jaw-opening oromandibular dystonia secondary to Wilson's disease treated with botulinum toxin type A. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(6):407–409.
- [310] Teive HA, Munhoz RP, Souza MM, et al. Status Dystonicus: study of five, cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(1):26–29.

- [311] Hirabayashi S, Kanda H, Tsuno T, et al. [Effects of high-dosage trihexyphenidyl on symptomatic dystonia in a case of Wilson disease]. *No To Hattatsu* 1985;17(6):571–576.
- [312] Barbeau A, Friesen H. Treatment of Wilson's disease with L-dopa after failure with penicillamine. *Lancet* 1970;1(7657):1180–1181.
- [313] Berio A, Vento R, Di Stefano A. [Favorable results with an association of Ldopa and amantadine added to penicillamine in the treatment of Wilson's disease]. *Minerva Pediatr* 1973;25(18):807–813.
- [314] Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, et al. Use of apomorphine to test for dopamine responsiveness in Wilson's disease. *Lancet*. 1989;2(8666): 801–802.
- [315] Gelmers HJ, Troost J, Willemse J. Wilson's disease: modification by LDOPA. *Neuropadiatrie* 1973;4(4):453–457.
- [316] Morgan JP, Preziosi TJ, Bianchine JR. Ineffectiveness of L-dopa as supplement to penicillamine in a case of Wilson's disease. *Lancet* 1970;2 (7674):659.
- [317] Leroose M, Di Fabio R, Serrao M, et al. Gabapentin can improve dystonia in confirmed Wilson disease. *Can J Neurol Sci* 2014;41(2):284–285.
- [318] Micheli F, Tschopp L, Cersosimo MG. Oxcarbazepine-responsive paroxysmal kinesigenic dyskinesia in Wilson disease. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(6):262–264.
- [319] Paliwal VK, Gupta PK, Pradhan S. Gabapentin as a rescue drug in Dpenicillamine-induced status dystonicus in patients with Wilson disease. *Neurol India* 2010;58(5):761–763.
- [320] Uribe Roca MC, Micheli F, Viotti R. Cannabis sativa and dystonia secondary to Wilson's disease. *Mov Disord* 2005;20(1):113–115.
- [321] Hao W, Wei T, Yang W, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb dystonia in patients with wilson's disease: a randomized controlled trial. *Front Neurol* 2021;12:783365.
- [322] Lozeron P, Poujois A, Meppiel E, et al. Inhibitory rTMS applied on somatosensory cortex in Wilson's disease patients with hand dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(10):1161–1170.
- [323] Lozeron P, Poujois A, Richard A, et al. Contribution of TMS and rTMS in the understanding of the pathophysiology and in the treatment of dystonia. *Front Neural Circuits* 2016;10:90.
- [324] Sidiropoulos C, Hutchison W, Mestre T, et al. Bilateral pallidal stimulation for Wilson's disease. *Mov Disord* 2013;28(9):1292–1295.
- [325] Barthel H, Hermann W, Kluge R, et al. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(2):234–238.
- [326] Chan KH, Cheung RT, Au-Yeung KM, et al. Wilson's disease with depression and parkinsonism. *J Clin Neurosci* 2005;12(3):303–305.
- [327] Litwin T, Chabik G, Czlonkowska A. Acute focal dystonia induced by a tricyclic antidepressant in a patient with Wilson disease: a case report. *Neurol Neurochir Pol* 2013;47(5):502–506.
- [328] Mueller A, Reuner U, Landis B, et al. Extrapyrimal symptoms in Wilson's disease are associated with olfactory dysfunction. *Mov Disord* 2006;21(9):1311–1316.
- [329] Ertan E, Gurvit HI, Hanagasi HH, et al. Intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT((R))LOUD]) for individuals with Wilson's disease and adult cerebral palsy: two case reports. *Logoped Phoniatr Vocol* 2022;47(4):262–270.
- [330] Poujois A, Pernon M, Trocello JM, et al. Dystonic dysarthria in wilson disease: efficacy of zolpidem. *Front Neurol* 2017;8:559.
- [331] Hefter H, Arendt G, Stremmel W, et al. Motor impairment in Wilson's disease, II: slowness of speech. *Acta Neurol Scand* 1993;87(2):148–160.
- [332] Barikroo A, Carnaby G, Crary M. Electrical stimulation therapy for dysphagia: a follow-up survey of USA dysphagia practitioners. *Int J Rehabil Res* 2017;40(4):360–365.
- [333] Lee SY, Yang HE, Yang HS, et al. Neuromuscular electrical stimulation therapy for dysphagia caused by wilson's disease. *Ann Rehabil Med* 2012;36(3):409–413.
- [334] Loser C, Aschl G, Hebutterne X, et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition—percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005;24(5):848–861.
- [335] Lal D, Hotaling AJ. Drooling. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(6):381–386.

- [336] Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. *Dysphagia* 1988;3(2):73–78.
- [337] Trocello JM, Osmani K, Pernon M, et al. Hypersialorrhea in wilson's disease. *Dysphagia* 2015;30(5):489–495.
- [338] Friedman A, Potulska A. Quantitative assessment of parkinsonian sialorrhea and results of treatment with botulinum toxin. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7(4):329–332.
- [339] Cochen De Cock V, Girardot-Tinant N, Woimant F, et al. Sleep abnormalities in wilson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20(11):46.
- [340] Cochen De Cock V, Lacombe S, Woimant F, et al. Sleep disorders in Wilson's disease. *Sleep Med* 2021;83:299–303.
- [341] Cochen De Cock V, Woimant F, Poujois A. Sleep disorders in wilson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(11):84.
- [342] Carta MG, Sorbello O, Moro MF, et al. Bipolar disorders and Wilson's disease. *BMC Psychiatry* 2012;12:52.
- [343] Rodrigues AC, Dalgalarondo P. [Neuropsychiatric disturbances in Wilson's disease and use of electroconvulsive therapy: case report]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):876–880.
- [344] Rodrigues AC, Dalgalarondo P, Banzato CE. Successful ECT in a patient with a psychiatric presentation of Wilson's disease. *J ECT* 2004; 20(1):55.
- [345] Sahoo MK, Avasthi A, Sahoo M, et al. Psychiatric manifestations of Wilson's disease and treatment with electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry* 2010;52(1):66–68.
- [346] Zimbrea PC, Schilsky ML. The spectrum of psychiatric symptoms in Wilson's disease: treatment and prognostic considerations. *Am J Psychiatry* 2015;172(11):1068–1072.
- [347] Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, et al. A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease. *Expert Rev Neurother* 2019;19(11):1117–1126.
- [348] Loganathan S, Nayak R, Sinha S, et al. Treating mania in Wilson's disease with lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20(4):487–489.
- [349] Rybakowski JK, Litwin T, Chlopocka-Wozniak M, et al. Lithium treatment of a bipolar patient with Wilson's disease: a case report. *Pharmacopsychiatry* 2013;46(3):120–121.
- [350] Woerwag-Mehta S, Hindley P, Hedderly T, et al. Complex psychiatric presentation in adolescent onset Wilson's disease. *BMJ Case Rep* 2011:2011.
- [351] Kulaksizoglu IB, Polat A. Quetiapine for mania with Wilson's disease. *Psychosomatics* 2003;44(5):438–439.
- [352] Guillaud O, Dumortier J, Sobesky R, et al. Long term results of liver transplantation for Wilson's disease: experience in France. *J Hepatol* 2014;60(3):579–589.
- [353] Pfister ED, Karch A, Adam R, et al. Predictive factors for survival in children receiving liver transplants for wilson's disease: a cohort study using European liver transplant registry data. *Liver Transpl* 2018;24(9):1186–1198.
- [354] Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, et al. Liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Proc* 2008;40(1):228–230.
- [355] Wang XH, Zhang F, Li XC, et al. Eighteen living related liver transplants for Wilson's disease: a single-center. *Transpl Proc* 2004;36(8):2243–2245.
- [356] Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27(11):1377–1381.
- [357] Fischer RT, Soltys KA, Squires Jr RH, et al. Prognostic scoring indices in Wilson disease: a case series and cautionary tale. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(4):466–469.
- [358] Pawaria A, Sood V, Lal BB, et al. Ninety days transplant free survival with high volume plasma exchange in Wilson disease presenting as acute liver failure. *J Clin Apher* 2021;36(1):109–117.
- [359] Shribman S, Webb G, Taylor R, et al. Liver transplantation for late-onset presentations of acute liver failure in Wilson's disease: the UK experience over 2 decades. *JHEP Rep* 2020;2(3):100096.
- [360] Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1315:45–49.
- [361] Bruha R, Marecek Z, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson disease: natural history, treatment, mutations analysis and phenotypic correlation. *Liver Int* 2011;31(1):83–91.

- [362] Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, et al. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease. *QJM* 2005;98(8):557–563.
- [363] Chen DB, Feng L, Lin XP, et al. Penicillamine increases free copper and enhances oxidative stress in the brain of toxic milk mice. *PLoS One* 2012;7(5):e37709.
- [364] Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996;243(3):269–273.
- [365] Kim B, Chung SJ, Shin HW. Trientine-induced neurological deterioration in a patient with Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2013;20(4):606–608.
- [366] Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):936–941.
- [367] Beart Jr RW, Putnam CW, Porter KA, et al. Letter: liver transplantation for Wilson's disease. *Lancet* 1975;2(7926):176–177.
- [368] Groth CG, Dubois RS, Corman J, et al. Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease. *Transpl Proc* 1973;5(1):829–833.
- [369] Abdallah MA, Singal AK. Liver transplantation in adults with wilson's disease for the neuropsychiatric phenotype: are we there yet? *Liver Transpl* 2020;26(4):485–486.
- [370] Ahmad A, Torrazza-Perez E, Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol* 2017;142:193–204.
- [371] Bandmann O, Weiss KH, Hedera P. Liver transplant for neurologic Wilson disease: hope or fallacy? *Neurology* 2020;94(21):907–908.
- [372] Brewer GJ, Askari F. Transplant livers in Wilson's disease for hepatic, not neurologic, indications. *Liver Transpl* 2000;6(5):662–664.
- [373] Catana AM, Medici V. Liver transplantation for Wilson disease. *World J Hepatol* 2012;4(1):5–10.
- [374] Ferrarese A, Burra P. The need for consensus about liver transplantation for patients with neuropsychiatric wilson's disease. *Prog Transpl* 2021;31(2): 168–170.
- [375] Garoufalia Z, Prodromidou A, Machairas N, et al. Liver transplantation for wilson's disease in non-adult patients: a systematic review. *Transpl Proc* 2019;51(2):443–445.
- [376] Rodriguez-Castro KI, Hevia-Urrutia FJ, Sturniolo GC. Wilson's disease: a review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015;7(29):2859–2870.
- [377] Aksoy F, Arslan IE, Ozgur T, et al. Does liver transplant improve neurological symptoms in wilson disease? Report of 24 cases. *Exp Clin Transpl* 2022;20(11):1009–1015.
- [378] Bellary S, Hassanein T, Van Thiel DH. Liver transplantation for Wilson's disease. *J Hepatol* 1995;23(4):373–381.
- [379] Chen CL, Chen YS, Lui CC, et al. Neurological improvement of Wilson's disease after liver transplantation. *Transpl Proc* 1997;29(1–2):497–498.
- [380] Cheng F, Li GQ, Zhang F, et al. Outcomes of living-related liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience in China. *Transplantation* 2009;87(5):751–757.
- [381] Duarte-Rojo A, Zepeda-Gomez S, Garcia-Leiva J, et al. Liver transplantation for neurologic Wilson's disease: reflections on two cases within a mexican cohort. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74(3):218–223.
- [382] Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geraci LC, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg* 1999;5(6): 467–474.
- [383] Erol I, Alehan F, Ozcay F, et al. Neurologic complications of liver transplantation in pediatric patients with the hepatic form of Wilson's disease. *J Child Neurol* 2008;23(3):293–300.
- [384] Ferrarese A, Morelli MC, Carrai P, et al. Outcomes of liver transplant for adults with wilson's disease. *Liver Transpl* 2020;26(4):507–516.
- [385] Geissler I, Heinemann K, Rohm S, et al. Liver transplantation for hepatic and neurological Wilson's disease. *Transpl Proc* 2003;35(4):1445–1446.
- [386] Lankarani KB, Malek-Hosseini SA, Nikeghbalian S, et al. Fourteen years of experience of liver transplantation for wilson's disease; a report on 107 cases from shiraz, Iran. *PLoS One* 2016;11(12):e0167890.

- [387] Laurencin C, Brunet AS, Dumortier J, et al. Liver transplantation in wilson's disease with neurological impairment: evaluation in 4 patients. *Eur Neurol* 2017;77(1–2):5–15.
- [388] Marin C, Robles R, Parrilla G, et al. Liver transplantation in Wilson's disease: are its indications established? *Transpl Proc* 2007;39(7):2300–2301.
- [389] Markiewicz-Kijewska M, Szymczak M, Ismail H, et al. Liver transplantation for fulminant Wilson's disease in children. *Ann Transpl* 2008;13(2):28–31.
- [390] Martin AP, Bartels M, Redlich J, et al. A single-center experience with liver transplantation for Wilson's disease. *Clin Transpl* 2008;22(2):216–221.
- [391] Medici V, Mirante VG, Fassati LR, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: the burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl* 2005;11(9):1056–1063.
- [392] Ni W, Dong QY, Zhang Y, et al. Zinc monotherapy and a low-copper diet are beneficial in patients with Wilson disease after liver transplantation. *CNS Neurosci Ther* 2013;19(11):905–907.
- [393] Ocal R, Ayvazoglu Soy EH, Benli S, et al. Effect of liver transplant on neurologic manifestations and brain magnetic resonance imaging findings in wilson disease. *Exp Clin Transpl* 2020;18(Suppl 1):84–87.
- [394] Peedikayil MC, Al Ashgar HI, Al Mousa A, et al. Liver transplantation in Wilson's disease: single center experience from Saudi Arabia. *World J Hepatol* 2013;5(3):127–132.
- [395] Pinto C, Malaquias MJ, Miranda HP, et al. Brain MRI in the decision for liver transplantation in pediatric neurological wilson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2022;9(7):941–948.
- [396] Poujois A, Sobesky R, Meissner WG, et al. Liver transplantation as a rescue therapy for severe neurologic forms of Wilson disease. *Neurology* 2020;94(21):e2189–e2202.
- [397] Pratschke J, Steinmuller T, Bechstein WO, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatic associated metabolic disorders. *Clin Transpl* 1998;12(3):228–232.
- [398] Robles R, Parrilla P, Sicilia J, et al. Indications and results of liver transplants in Wilson's disease. *Transpl Proc* 1999;31(6):2453–2454.
- [399] Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19(3):583–587.
- [400] Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation in neurologic Wilson's disease. *Transpl Proc* 2001;33(1–2):1518–1519.
- [401] Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transpl* 1997;11(3):217–224.
- [402] Wang XH, Cheng F, Zhang F, et al. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Int* 2005;18(6):651–656.
- [403] Yagci MA, Tardu A, Karagul S, et al. Influence of liver transplantation on neuropsychiatric manifestations of wilson disease. *Transpl Proc* 2015;47(5):1469–1473.
- [404] Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;87(2):261–267.
- [405] Andorno E, Miggino M, Panaro F, et al. Split liver transplantation for acute Wilson's disease: new option for urgent recipient? *Hepatogastroenterology* 2007;54(77):1567–1569.
- [406] Bax RT, Hassler A, Luck W, et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998;51(3):863–865.
- [407] Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, et al. Outcome of living donor liver transplantation for wilson's disease in adults: a single center experience. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8(2):132–135.
- [408] Desideri F, Marignani M, Vanovermeire O, et al. Moyamoya disease as a possible cause of neurological impairment following liver transplantation for Wilson's disease. *Hepatol Res* 2011;41(3):282–286.
- [409] Dou K, Wang D, Tao K, et al. A modified heterotopic auxiliary living donor liver transplantation: report of a case. *Ann Hepatol* 2014;13(3):399–403.
- [410] Guarino M, Stracciari A, D'Alessandro R, et al. No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995;92(5):405–408.
- [411] Haberal M, Akdur A, Moray G, et al. Auxiliary partial orthotopic living liver transplant for wilson disease. *Exp Clin Transpl* 2017;15(Suppl 1):182–184.

- [412] Hermann W, Eggers B, Wagner A. The indication for liver transplant to improve neurological symptoms in a patient with Wilson's disease. *J Neurol* 2002;249(12):1733–1734.
- [413] Kassam N, Witt N, Kneteman N, et al. Liver transplantation for neuropsychiatric Wilson disease. *Can J Gastroenterol* 1998;12(1):65–68.
- [414] Kim JS, Kim SY, Choi JY, et al. Delayed appearance of wing-beating tremor after liver transplantation in a patient with Wilson disease. *J Clin Neurosci* 2014;21(8):1460–1462.
- [415] Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Neurological presentation of Wilson's disease in a patient after liver transplantation. *Mov Disord* 2008;23(5):743–746.
- [416] Lui CC, Chen CL, Cheng YF, et al. Recovery of neurological deficits in a case of Wilson's disease after liver transplantation. *Transpl Proc* 1998;30 (7):3324–3325.
- [417] Mason AL, Marsh W, Alpers DH. Intractable neurological Wilson's disease treated with orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1993;38(9): 1746–1750.
- [418] Mocchegiani F, Gemini S, Vincenzi P, et al. Liver transplantation in neurological Wilson's Disease: is there indication? A case report. *Transpl Proc* 2014;46(7):2360–2364.
- [419] Pabon V, Dumortier J, Gincul R, et al. Long-term results of liver transplantation for Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(4):378–381.
- [420] Park YK, Kim BW, Wang HJ, et al. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation in a patient with Wilson's disease: a case report. *Transpl Proc* 2008;40(10):3808–3809.
- [421] Podgaetz E, Chan C, Liver transplant T. Liver transplantation for Wilson s disease: our experience with review of the literature. *Ann Hepatol* 2003;2(3):131–134.
- [422] Polson RJ, Rolles K, Calne RY, et al. Reversal of severe neurological manifestations of Wilson's disease following orthotopic liver transplantation. *Q J Med* 1987;64(244):685–691.
- [423] Rothfus WE, Hirsch WL, Malatack JJ, et al. Improvement of cerebral CT abnormalities following liver transplantation in a patient with Wilson disease. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12(1):138–140.
- [424] Senzolo M, Loreno M, Fagioli S, et al. Different neurological outcome of liver transplantation for Wilson's disease in two homozygotic twins. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(1):71–75.
- [425] Sorbello O, Riccio D, Sini M, et al. Resolved psychosis after liver transplantation in a patient with wilson's disease. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:182–184.
- [426] Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, et al. Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 2000;57 (3):384–386.
- [427] Suess T, Bokemeyer M, Schomerus G, et al. Video documented follow-up of liver transplantation in Wilson's disease with predominant neurological manifestation. *Mov Disord* 2007;22(7):1036–1038.
- [428] Sutariya VK, Tank AH, Modi PR. Orthotropic liver transplantation for intractable neurological manifestations of Wilson's disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(3):556–559.
- [429] Sutcliffe RP, Maguire DD, Muiesan P, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment. *Transplantation* 2003;75(7):1003–1006.
- [430] Suzuki S, Sato Y, Ichida T, et al. Recovery of severe neurologic manifestations of Wilson's disease after living-related liver transplantation: a case report. *Transpl Proc* 2003;35(1):385–386.
- [431] Walker G, Hussaini T, Stowe R, et al. Liver transplant can resolve severe neuropsychiatric manifestations of wilson disease: a case report. *Exp Clin Transpl* 2018;16(5):620–624.
- [432] Wu JC, Huang CC, Jeng LB, et al. Correlation of neurological manifestations and MR images in a patient with Wilson's disease after liver transplantation. *Acta Neurol Scand* 2000;102(2):135–139.
- [433] Xu WQ, Wang RM, Dong Y, et al. Emerging neurological symptoms after liver transplantation: a 6-year follow-up of an adolescent patient with Wilson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2022;28(5):788–791.
- [434] Zitelli BJ, Malatack JJ, Gartner Jr JC, et al. Orthotopic liver transplantation in children with hepatic-based metabolic disease. *Transpl Proc* 1983;15(1): 1284–1287.
- [435] Bechstein WO. Neurotoxicity o fcalcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13(5):313–326.
- [436] Yu J, Zheng SS, Liang TB, et al. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004;10 (17):2540–2543.

- [437] Tang R, Xue Z, Ye Q. Wilson's disease and hepatic transplantation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2002;22(2):142–143.
- [438] Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatr Transpl* 2014;18(1):6–15.
- [439] Gunjan D, Shalimar Nadda N, Kedia S, et al. Hepatocellular carcinoma: an unusual complication of longstanding wilson disease. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7(2):152–154.
- [440] Pfeiffenberger J, Mogler C, Gotthardt DN, et al. Hepatobiliary malignancies in Wilson disease. *Liver Int* 2015;35(5):1615–1622.
- [441] van Meer S, de Man RA, van den Berg AP, et al. No increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis due to Wilson disease during long-term follow-up. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(3):535–539.
- [442] Litwin T, Antos A, Bembenek J, et al. Copper deficiency as wilson's disease overtreatment: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(14).
- [443] Alkhouri N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun* 2023;7(6).
- [444] Chanpong A, Dhawan A. Long-term urinary copper excretion on chelation therapy in children with wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(2):210–215.
- [445] Eda K, Mizuochi T, Iwama I, et al. Zinc monotherapy for young children with presymptomatic Wilson disease: a multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(1):264–269.
- [446] Schilsky M, To U, Ala A, et al. Preliminary findings for accurate NONceruloplasmin copper (ancc): potential monitoring biomarker in medically
- [447] To U, Camarata M, Coskun AK, et al. Patterns of ALT and AST, 24-HOUR urine copper in adult patients with treated wilson disease: results from an international multi-site registry over the course of 3 years. *Hepatology* 2022;76:1122–1123.
- [448] Seetharaman J, Sarma M, Yachha SK, et al. Is exchangeable copper, a better prognostic tool for assessing treatment control in hepatic wilson's disease in children? *United Eur Gastronterology J* 2020;8:598–599.
- [449] Wilson pnddedsmid. https://www.has-sante.fr/jcms/c_640052/fr/maladiiede-wilson.
- [450] Schilsky M, Poujois A, Zuin MG, et al. Clinical utility of non-ceruloplasmin copper determined by copper speciation for monitoring Wilson disease therapy: comparative data analysis with 24-hour urinary copper excretion from the CHELATE trial. *J Hepatol* 2022;77:S61–S62.
- [451] Schilsky M, Poujois A, Zuin M, et al. Clinical utility of non-ceruloplasmin copper determined by copper speciation for monitoring Wilson disease therapy: comparative data analysis with 24-hour urinary copper excretion from the CHELATE trial. *J Hepatol* 2022;77:61–62.
- [452] Zuin M, Czlonkowska A, Cassiman D, et al. Trientine tetrahydrochloride versus d-Penicillamine for the management of patients with Wilson Disease: results from the CHELATE trial a year after randomisation. *Dig Liv Dis* 2022;54.
- [453] Solovyev N, Ala A, Schilsky M, et al. Biomedical copper speciation in relation to Wilson's disease using strong anion exchange chromatography coupled to triple quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2020;1098:27–36.
- [454] Liang T, Zhang H, Zhang L, et al. Development and validation of a novel ICP-ms method to quantify different copper species in human plasma from patients with wilson disease. *Hepatology* 2022;76:1116.
- [455] Maares M, Haupt A, Schussler C, et al. A fluorometric assay to determine labile copper(II) ions in serum. *Sci Rep* 2023;13(1):12807.
- [456] Hartard C, Weisner B, Dieu C, et al. Wilson's disease with cerebral manifestation: monitoring therapy by CSF copper concentration. *J Neurol* 1993;241(2):101–107.
- [457] Kodama H, Okabe I, Yanagisawa M, et al. Does CSF copper level in Wilson disease reflect copper accumulation in the brain? *Pediatr Neurol* 1988;4 (1):35–37.
- [458] Zimny S, Bourhis H, Weber S, et al. Medical care of patients with Wilson disease in Germany: a multidisciplinary survey among university centers. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):122.

- [459] Favre E, Lion-Francois L, Canton M, et al. Cognitive abilities of children with neurological and liver forms of wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):436–439.
- [460] Stock AK, Reuner U, Gohil K, et al. Effects of copper toxicity on response inhibition processes: a study in Wilson’s disease. *Arch Toxicol* 2016;90(7):1623–1630.
- [461] Wenisch E, De Tassigny A, Trocello JM, et al. Cognitive profile in Wilson’s disease: a case series of 31 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(12): 944–949.
- [462] Miloh T, Annunziato RA. Transition of care and adherence in patients with wilson disease. In: Kerkar N, Roberst EA, editors. *Clinical and translational perspectives on Wilson disease*. London, UK: Academic Press; 2019. p. 383–389.
- [463] Hadzic N, Baumann U, McKiernan P, et al. Long-term challenges and perspectives of pre-adolescent liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(6):435–445.
- [464] Vajro P, Fischler B, Burra P, et al. The health care transition of youth with liver disease into the adult health system: position paper from ESPGHAN and EASL. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(6):976–990.
- [465] Vittorio J, Kosmach-Park B, King LY, et al. Health care transition for adolescents and young adults with pediatric-onset liver disease and transplantation: a position paper by the north American society of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023;76(1):84–101.