

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
26.07.2016 № 769

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ  
ПЕРВИННОЇ ТА ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ)  
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**ХВОРОБА ВІЛЬСОНА**

## ВСТУП

Сучасний розвиток медицини передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики захворювань з урахуванням вимог доказової медицини. Система стандартизації медичної допомоги орієнтована на розробку медико-технологічних документів, що допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уникаючи неефективних та помилкових втручань. Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Хвороба Вільсона», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Вільсона та за своєю формою, структурою та методичним підходом щодо використання вимог доказової медицини створений згідно з Методикою розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованою у Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

Використання такого підходу до лікування пацієнтів рекомендується клінічними настановами, розробленими Європейською та Американською асоціаціями з вивчення захворювань печінки із врахуванням систематичного огляду літератури в Medline (PubMed версія), Embase (dialog версія) і баз даних Cochrane Library з 1966 по березень 2012 роки та результатів світового досвіду надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Вільсона:

1. EASL Clinical Practice Guidelines (CPG): Wilson's disease. 2012
2. AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. 2008

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
ЕГДС	езофагогастроуденоскопія
КМП	клінічний маршрут пацієнта
КТ	комп'ютерна томографія
КФ	Кайзер-Флейшер
ЛПМД	локальний протокол медичної допомоги
МКХ-10	Міжнародна статистична класифікація захворювань та пов'язаних порушень стану здоров'я (10-е видання)
МОЗ України	Міністерство охорони здоров'я України
МРТ	магнітно-резонансна томографія
УКПМД	уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ХВ	хвороба Вільсона
ЦНС	центральна нервова система
ЦП	цироз печінки
ЦПН	церулоплазмін

### I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

**1.1. Діагноз:** Хвороба Вільсона

**1.2. Шифр згідно з МКХ-10:** E 83.0 Хвороба Вільсона

**1.3. Протокол призначений** для лікарів загальної практики-сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-педіатрів дільничних, лікарів-офтальмологів, лікарів-офтальмологів дитячих, лікарів-інфекціоністів, лікарів-інфекціоністів дитячих, лікарів-гастроентерологів, лікарів-неврологів, лікарів-психіатрів, лікарів, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які надають допомогу пацієнтам з хворобою Вільсона, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підпорядкування.

**1.4. Мета протоколу:** визначення комплексу заходів з профілактики, раннього виявлення, діагностики та лікування хвороби Вільсона у дорослих та дітей.

**1.5. Дата складання протоколу:** липень 2016 рік.

**1.6. Дата перегляду протоколу:** липень 2019 рік.

**1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:**

Острополець	заступник начальника управління - начальник відділу
Наталія Андріївна	організації спеціалізованої та високоспеціалізованої допомоги управління медичної допомоги дорослим Медичного департаменту МОЗ України, голова робочої групи;

Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця академік НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Бака Олена Михайлівна	завідувач гастроентерологічного відділення лікарні для вчених Національної академії наук України;
Барінов Юрій Вікторович	директор Центру дитячої офтальмології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча офтальмологія»;
Вітовська Оксана Петрівна	завідувач кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Офтальмологія»;
Вдовиченко Валерій Іванович	професор кафедри терапії №1 і медичної діагностики Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор;
Горова Елла Володимирівна	заступник начальника Управління – начальник відділу контролю якості медичної допомоги управління ліцензування та якості медичної допомоги МОЗ України;
Горовенко Наталія Григорівна	завідувач гастроентерологічного відділення лікарні для вчених Національної академії наук України;
Закревська Олена Валентинівна	лікар-гастроентеролог Комунальної установи «Дніпропетровська міська поліклініка №4» ДОР (м. Дніпропетровськ), к.м.н.;

Лобанець Наталія Валеріївна	асистент кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., професор;
Малицька Алла Павлівна	головний лікар Комунального закладу «Херсонська міська клінічна лікарня імені Карабелеша»;
Манжалій Еліна Георгіївна	асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;
Мартинюк Володимир Юрійович	директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, завідувач кафедрою дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія»;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Міщенко Тамара Сергіївна	завідувач відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Неврологія»;
Патратій Марина Володимирівна	доцент кафедри внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», к.м.н., доцент;
Самогальська Олена Євгенівна	завідувач кафедри клінічної фармації Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»;

Сурмило Микола Миколайович	доцент кафедри терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», к.м.н., доцент;
Федів Олександр Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія»;
Чабан Тетяна Володимирівна	професор кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету, д.м.н., професор;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія»;
Швець Олег Віталійович	доцент кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дієтологія»;
Щербиніна Марина Борисівна	професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара, д.м.н., професор.

#### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення:**

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Мігель Олександр Володимирович завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена Олександрівна начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: [medstandards@dec.gov.ua](mailto:medstandards@dec.gov.ua).

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

#### **Рецензенти:**

Анохіна Галина Анатоліївна професор кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, заслужений лікар України, д.м.н.;

Дорофєєв Андрій Едуардович професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н.

## 1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Хвороба Вільсона (ХВ) є генетичним захворюванням, яке зустрічається в усьому світі. Частота гетерозиготного носійства патологічного гену становить 1 на 90-150 осіб, а поширеність за розрахунком серед дорослих пацієнтів з неврологічними симптомами складає 1 на 30 тис. населення.

В Україні офіційний облік ХВ не ведеться. Проте за даними окремих досліджень у стаціонарах гастроентерологічного профілю частка ХВ серед пацієнтів із хронічним ураженням печінки може досягати 7%.

## II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

ХВ, або гепатоцеребральна дистрофія, є аутосомно-рецесивним спадковим захворюванням з прогресуючим перебігом, при якому дефект жовчної екскреції міді призводить до її накопичення в організмі людини, головним чином, в печінці й головному мозку, та розвитку клінічних проявів. Це відбувається внаслідок мутацій гена АТР7В на 13 хромосомі.

ХВ може проявитися в будь-якому періоді життя. Клінічна картина захворювання надзвичайно різноманітна. Найбільш типовим є ураження печінки з формуванням цирозу печінки (ЦП), неврологічні та психопатологічні розлади, поява кілець Кайзера-Флейшера на десцеметовій мембрані рогівки, гострі епізоди гемолізу часто в сполученні з гострою печінковою недостатністю.

## III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

### 3.1. ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

#### 3.1.1. Профілактика

##### **Положення**

Специфічної профілактики ХВ немає, але раннє виявлення та лікування ХВ позитивно впливає на перебіг захворювання.

##### **Обґрунтування**

ХВ є вже на момент народження, але тривалий час захворювання може мати асимптоматичний перебіг. Раннє виявлення ХВ дозволяє краще її контролювати. Шанси на те, що рідні брати та сестри є гомозиготами, та в них можуть розвинутися клінічні прояви захворювання – становлять 25%. Серед дітей пацієнта з ХВ така ймовірність становить 0,5%. Хоча цей ризик є низьким, враховуючи руйнівний перебіг ХВ, аналіз мутацій гена АТР7В у дітей пацієнтів вважають доцільним.

##### **Необхідні дії лікаря**

##### **Обов'язкові:**

1. При виявленні пацієнта з ХВ направити на лабораторно-інструментальне обстеження рідних братів та сестер пацієнта для виявлення можливого асимптоматичного перебігу хвороби, а саме:

- печінкові проби;



- церулоплазмін та «вільна» мідь сироватки крові;
- добова екскреція міді з сечею;

2. Направити на консультацію до окуліста, позначивши попередній діагноз ХВ, що розглядається, та необхідність огляду очей для виявлення катаракти за типом «соняшника» та кілець Кайзера-Флейшера за допомогою щілинної лампи.

3. За наявності патологічних результатів обстеження для встановлення діагнозу та призначення лікування скерувати на консультації до спеціалістів:

- обов'язково – лікаря-гастроентеролога, лікаря-невропатолога;
- за необхідністю – лікаря-генетика.

#### ***Бажані:***

Направити на генетичне тестування серед рідних братів та сестер, а також дітей пацієнта на найбільш розповсюджені в даній популяції мутації гену Вільсона чи скринінгу на основі мутаційного аналізу серед членів родини.

### **3.1.3. Діагностика**

#### **Положення протоколу**

Діагноз ХВ повинен розглядатись у будь-яких випадках неясної етіології порушень функції печінки (в т.ч. при гострому чи хронічному гепатиті, ЦП, гострій печінковій недостатності), неврологічних та психопатологічних розладів, епізодів гемолізу, Кумбс-негативної гемолітичної анемії, виявленні кілець Кайзера-Флейшера, сімейному анамнезі.

Особливої уваги потребують пацієнти у віці від 5 до 40 років.

#### **Обґрунтування**

Своєчасне встановлення діагнозу та призначення лікування позитивно впливає на перебіг захворювання, дозволяє уникнути ускладнень та зберегти пацієнту повноцінне життя.

#### **Необхідні дії лікаря**

##### ***Обов'язкові:***

1) Розглянути можливість наявності ХВ. При цьому звертають увагу на вік пацієнта, сімейний анамнез та типові ураження однієї чи, як правило, декількох систем організму (див. Розділ IV, Табл. 1).

2) Визначити ураження якої системи переважає (печінки, нервової системи тощо).

3) Оцінити, чи є загрозливі симптоми, пов'язані з декомпенсацією стану пацієнта та необхідністю госпіталізації з цього приводу в залежності від провідної системи ураження та тяжкості стану – до гастроентерологічного, неврологічного відділення або відділення інтенсивної терапії.

4) При задовільному стані пацієнта провести лабораторно-інструментальне обстеження:

- клінічний аналіз крові;
- печінкові проби;
- маркери хронічних вірусних гепатитів;
- церулоплазмину та «вільної» міді сироватки крові;
- добової екскреції міді з сечею;

- УЗД печінки, інших органів черевної порожнини – за показаннями.

5) Скерувати на консультацію до окуліста, позначивши діагноз ХВ, що розглядається, та необхідність огляду очей для виявлення катаракти за типом «соняшника» та кілець Кайзера-Флейшера (КФ) за допомогою щілинної лампи.

б) За результатами обстеження та висновком окуліста для встановлення діагнозу та призначення лікування скерувати на консультації до спеціалістів:

- обов'язково – лікаря-гастроентеролога, лікаря-невропатолога;

- за необхідністю – лікаря-гематолога, лікаря-психіатра, лікаря-нефролога; лікаря-генетика.

***Бажані:***

Провести генетичне тестування на найбільш розповсюджені в даній популяції мутації гену Вільсона.

### **3.1.4. Лікування**

**Положення протоколу**

Лікування ХВ проводиться лікарем-гастроентерологом чи/та лікарем-неврологом. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-терапевти дільничні та лікарі-педіатри дільничні сприяють виконанню рекомендацій відповідних спеціалістів.

**Обґрунтування**

Неадекватна корекція лікування ХВ чи повна відміна лікування може привести до швидкої декомпенсації стану, розвитку незворотних неврологічних змін або печінкової недостатності та смерті пацієнта.

**Необхідні дії лікаря**

***Обов'язкові***

1. Під час обстеження та спеціального лікування – сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій мультидисциплінарної команди спеціалістів.

2. Надати інформацію для пацієнта з ХВ (Додаток).

### **3.1.5. Подальше спостереження, включаючи диспансеризацію**

**Положення протоколу**

Пацієнти зі встановленим діагнозом ХВ та призначеним лікуванням перебувають на диспансерному обліку в лікаря-гастроентеролога та/чи лікаря-невролога, які ведуть необхідну медичну документацію, проводять регулярні огляди та обстеження, оцінюють адекватність терапії та за потреби проводять її корекцію, в т.ч. призначають симптоматичне лікування.

**Обґрунтування**

Пацієнти з ХВ потребують позиттивного спостереження з метою своєчасного виявлення ускладнень та інших негативних подій у перебігу захворювання.

**Необхідні дії лікаря**

***Обов'язкові:***

1) Сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій лікаря-гастроентеролога та/чи лікаря-невролога.

2) При погіршенні стану, появи побічних дій терапії та вирішення інших питань, пов'язаних з перебігом ХВ, своєчасно скеровувати пацієнта на консультацію до відповідного спеціаліста або організувати госпіталізацію у профільне відділення.

3) Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/0) та погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (вкладний листок до облікової форми № 025/0).

## **3.2. ВТОРИННА (СПЕЦІАЛІЗОВАНА) МЕДИЧНА ДОПОМОГА**

### **3.2.1. Діагностика**

#### **Положення протоколу**

Діагностичні заходи спрямовані на встановлення та підтвердження діагнозу ХВ, в т.ч. диференційну діагностику його з іншими захворюваннями, що характеризуються ураженням печінки та/чи нервової системи, з оцінкою наявності чи ризику тяжких ускладнень.

Діагноз ХВ повинен розглядатись серед амбулаторних та госпіталізованих пацієнтів у будь-яких випадках неясної етіології порушень функції печінки (в т.ч. гострому чи хронічному гепатиті, ЦП, гострій печінковій недостатності), неврологічних та психопатологічних розладів, епізодів гемолізу, Кумбс-негативної гемолітичної анемії, виявленні кілець Кайзера-Флейшера, сімейному анамнезі.

Особливої уваги потребують пацієнти у віці від 5 до 40 років.

#### **Обґрунтування**

Встановлення діагнозу ХВ ґрунтується на комплексній оцінці даних сімейного анамнезу, об'єктивного огляду та результатів лабораторно-інструментального обстеження. Своєчасне встановлення діагнозу та призначення лікування позитивно впливає на перебіг захворювання, дозволяє уникнути ускладнень та зберегти пацієнту повноцінне життя.

#### **Необхідні дії лікаря**

##### ***Обов'язкові:***

1) Оцінити результати лабораторно-інструментального обстеження та висновків спеціалістів стосовно клінічної ситуації, що були проведені на попередньому етапі; в разі неповного об'єму рекомендованого лабораторно-інструментального обстеження та необхідних консультацій (див. вище), вони виконуються в закладах охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу;

2) Виключити наявність інших етіологічних факторів щодо захворювання печінки, а саме вірусних (анамнез, дослідження крові на маркери гострих та хронічних вірусних гепатитів); автоімунних; зловживання алкоголем чи іншими токсичними речовинами; вживання гепатотоксичних лікарських препаратів, інших генетичних захворювань;

3) Виключити наявність інших нервових хвороб (хвороба Паркінсона, есенційний тремор, розсіяний склероз, вогнищеві пошкодження мозочка тощо);

4) Якщо для підтвердження діагнозу ХВ не виявленні одночасно кільця Кайзера-Флейшера та низький рівень сироваткового церулоплазміну (нижче 0,1 г/л), необхідно скористатися бальною системою діагностики ХВ (див. Розділ IV, Табл. 3). Діагностичний алгоритм, який базується на цій бальній системі діагностики ХВ, див. Розділ IV, пп. 4.1.2. Підходи до діагностики ХВ при неуточненій хворобі печінки та в пацієнтів з неврологічними або/та психопатологічними розладами з чи без захворювання печінки наведено в Розділі IV, пп 4.1.3 та 4.1.4.

5) Оцінити ступені фіброзу печінки, портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії та наявність загрозливих симптомів, що пов'язані з декомпенсацією стану пацієнта, за відповідними лабораторно-інструментальними обстеженнями:

- розгорнутий аналіз крові в динаміці;
- печінкові проби в динаміці;
- коагулограма;
- ЕГДС;
- лабораторні фібротести, еластометрія(графія), доплерографія судів черевної порожнини;
- психометричні тести;

б) При складнощах діагностики ХВ чи потреби уточнення стану пацієнту розглянути можливість застосування таких видів лабораторно-інструментального обстеження:

- біопсія печінки з подальшим морфологічним дослідженням біоптату та визначенням кількості міді в паренхімі печінки;
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку;
- магнітно-резонансна спектроскопія головного мозку;
- транскраніальна сонографія.

***Бажані:***

Провести генетичне тестування на найбільш розповсюджені в даній популяції мутації гену Вільсона.

### **3.2.2. Госпіталізація**

**Положення протоколу**

Пацієнти з ХВ чи підозрою на ХВ можуть бути госпіталізовані в гастроентерологічні, неврологічні відділення та відділення інтенсивної терапії.

Показанням для госпіталізації до гастроентерологічного відділення є:

- гепатит нез'ясованої етіології з помірною або високою активністю (після виключення гострого інфекційного гепатиту);
- вперше виявлена ХВ;
- ХВ з явищами гепатиту або ЦП з помірною та високою активністю;
- перебіг ХВ, що ускладнений побічними проявами терапії;
- перебіг ХВ, що ускладнений супутніми захворюваннями;
- асцит, підвищена кровоточивість;
- блювання, стійка відсутність апетиту, набряки.

Показанням для госпіталізації до неврологічного відділення є:

- астерікс;
- порушення ходи та рівноваги;
- хворі без різких порушень життєво важливих функцій з ішемічним, геморагічним інсультами, субарахноїдальним крововиливом;
- крововилив в мозочок;
- транзиторні ішемічні атаки в різних басейнах;
- неврологічні прояви вертебральних дегенеративно-дистрофічних уражень з вираженим больовим синдромом;
- демієлінізуючі ураження ЦНС в стадії загострення;
- ураження з грубим порушенням функції ЦНС;
- ураження периферичної нервової системи з важкими порушенням функції ЦНС;
- епілепсія та судомні синдроми різного генезу, вперше виявленими і частими епіпадами;
- екстрапірамідні порушення в стадії декомпенсації з грубим порушенням рухових функцій або вперше виявлені;
- нервово-м'язові порушення у стадії декомпенсації з вираженим порушенням функцій або вперше виявлені.

Показаннями для госпіталізації до відділення інтенсивної терапії є:

- кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка;
- наростання жовтяниці;
- порушення ковтання та мови;
- кома;
- пригнічення свідомості;
- різке порушення життєво важливих функцій: гемодинаміки, дихання, ковтання, незалежно від стану свідомості;
- епілептичний статус, який не купується або повторні судомні напади;
- гостра серцево-судинна недостатність;
- гострі розлади дихання та інші розлади функцій життєво важливих органів і систем (ЦНС, паренхіматозних органів та ін.).

Тривалість стаціонарного лікування визначається строками досягнення клінічної ефективності терапії (3-4 тижні).

### **Обґрунтування**

При підозрі на діагноз ХВ необхідна госпіталізація пацієнта у гастроентерологічне чи неврологічне відділення для підтвердження або спростування діагнозу. У випадку підтвердження ХВ є потреба в підборі лікування за перебігу ХВ з ускладненнями, що загрожують життю пацієнта, показана госпіталізація у відділення невідкладних станів з вирішенням питання можливості трансплантації печінки.

### **Необхідні дії лікаря**

#### **Обов'язкові:**

- 1) Ознайомити пацієнта з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару:
  - інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностичних та лікувальних процедур (форма № 003-6/0);

- погодити інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (вкладений листок до облікової форми № 003-6/0).

### 3.2.3. Лікування

#### Положення протоколу

Лікування ХВ повинно проводитися у спеціалізованих медичних закладах (центрах), гастроентерологічних або неврологічних відділеннях, бажано медичним персоналом, який має досвід лікування даної патології. Після встановлення діагнозу ХВ лікування має бути довічним.

Основним методом лікування у пацієнтів із ХВ є хелаторна терапія. Для пацієнтів з ХВ важливим є постійний моніторинг не тільки на відповідність терапевтичної дози препарату, але й виникнення медикаментозно-індукованих побічних дій.

При виникненні ускладнень медикаментозної терапії ХВ або розвитку клінічних станів, що загрожують життю пацієнта, необхідно вирішити питання щодо трансплантації печінки.

#### Обґрунтування

Численні дослідження свідчать про ефективність пеніциламіну при лікуванні ХВ. Своєчасне призначення хелаторної терапії пацієнтам з ХВ зупиняє прогресування захворювання, знижує ймовірність розвитку ускладнень та смерті пацієнта. Постійна терапія надає позитивний ефект у переважній більшості пацієнтів, майже до зникнення всіх симптомів або різкого їх зменшення. Без лікування пацієнти завжди гинуть.

#### Необхідні дії лікаря

##### *Обов'язкові:*

**1) Призначити первинну терапію.** Всі пацієнтам, що страждають на ХВ, незалежно від переважання локалізації ураження (печінка, нервова система, тощо) призначають пеніциламін.

При застосуванні пеніциламіну розвивається недостатність піридоксину, що вимагає додаткове постійне призначення піридоксину.

**2) За наявності протипоказань до хелаторної терапії** призначити препарати цинку.

Препарати цинку можуть бути застосовані в якості терапії першої лінії у пацієнтів з неврологічними проявами. В деяких випадках можливо застосування комбінованої терапії з використанням хелаторів у поєднанні з препаратами цинку.

**3) Враховувати особливості відповіді на лікування.** У пацієнтів з ураженням печінки відновлення її синтетичної функції та зменшення клінічних ознак відбувається, як правило, протягом перших 2-6 міс. з подальшим поліпшенням протягом першого року лікування. Недотримання терапії призводить до значного прогресу захворювання печінки та гострої печінкової недостатності протягом 1-12 міс. після припинення лікування.

У пацієнтів з неврологічними проявами ХВ усунення симптомів відбувається повільніше, іноді позитивні зміни стають помітні тільки після трьох років лікування. На початковій стадії лікування пеніциламіном

відзначають погіршення неврологічної симптоматики в 10-50% пацієнтів. Таке спостерігають як при застосуванні пеніциламіну, так і цинку сульфату. Особливо підсилює неврологічну симптоматику, часто до незворотних неврологічних змін, призначення відразу високої дози (1500 мг/добу або більше), або повторне призначення лікування в пацієнтів, які припинили терапію на тривалий час.

Медикаментозна терапія малоефективна серед пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, яку було спровоковано ХВ. В цьому випадку необхідно скористатись розрахунком прогностичного індексу. Результат, який перевищує 11, є завжди фатальним без трансплантації печінки (див. Розділ IV, Табл. 4).

**4) Проводити постійний моніторинг побічних проявів лікарських засобів, що застосовуються у лікуванні ХВ.** Прийом пеніциламіну супроводжується численними побічними проявами. Приблизно у 30% пацієнтів вони потребують відміни препарату та призначення альтернативного лікування.

У разі застосування препаратів цинку потрібний ретельний моніторинг рівня трансаміназ, а при їх підвищенні препарати цинку потрібно замінити на хелатуючі агенти.

**5) Корегувати дозу пеніциламіну** за зниженням рівня добової екскреції міді з сечею. Цей показник є найвищим після початку лікування та може перевищувати 16 мкмоль (1000 мкг). Добова екскреція міді з сечею під час лікування має складати близько 3-8 мкмоль.

Для підтвердження ефективності призначеної дози препарату виділення міді з сечею через два дні після припинення прийому пеніциламіну має бути менше 1,6 мкмоль/24 години. Показник, що перевищує це значення, може вказувати на недотримання пацієнтом терапії. В таких випадках «вільна» мідь буде підвищена більше, чим 15 мкг/л.

Для тривалого лікування найбільш вагомим показником ефективності є поліпшення клінічної та лабораторної картини. Нормалізація показників обміну міді свідчить про виснаження запасів міді в організмі (за винятком ЦНС); зазвичай, супроводжується нормалізацією активності печінкових трансаміназ.

**6) Пояснити пацієнту, що лікування проводиться довічно** та не повинно припинятись, за винятком виконання трансплантації печінки.

**7) Оцінити потреби в трансплантації печінки,** направити для консультації з цього приводу у відповідний медичний заклад з внесенням пацієнта з ХВ в лист очікування трансплантації печінки.

#### Показання для трасплантації печінки:

- фульмінантна печінкова недостатність внаслідок ХВ, що не відповідає на медикаментозне лікування – див. прогностичний індекс у Табл. 2 (має бути проведена термінова трансплантація печінки);
- декомпенсований ЦП внаслідок ХВ з показниками шкали MELD 15 та більше (має бути проведена термінова трансплантація печінки);

- декомпенсований ЦП внаслідок ХВ у пацієнтів, які не відповідають на терапію хелатуючими агентами (трансплантація печінки має бути проведена протягом 3 місяців);
- питання з трансплантації печінки розглядається у пацієнтів з важким ураженням нервової системи внаслідок ХВ.

**8) Надати пацієнтам рекомендації щодо** дієти, режиму харчування, режиму праці та відпочинку, підібрати комплекс лікувальної фізкультури. При вирішенні цих питань за можливістю пацієнта скеровують на консультацію до відповідних спеціалістів (дієтолога, лікаря чи інструктора з лікувальної фізкультури тощо).

**9) Враховувати особливості ведення окремих категорій пацієнтів з ХВ:**

**Вагітність:** зниження дози хелаторів до мінімальної, тобто 300-600 мг/добу в останньому триместрі. Грудне вигодовування при лікуванні хелаторми не рекомендується,

**Цукровий діабет:** необхідно контролювати рівень глюкози в крові під час лікування хелатами. Цукровий діабет лікується таким же чином, як в інших пацієнтів.

**Гіпотиреоз та гіпогонадизм:** контролювати функції щитовидної залози та рівень сироваткового тестостерону.

**Хірургічне втручання (будь-яке):** зниження дози хелаторів до мінімальної, тобто 250-300 мг/добу. Лікування із застосуванням великих доз препарату поновлюють тільки після остаточного загоєння операційних ран.

### 3.2.4. Виписка з рекомендаціями після госпіталізації

#### Положення протоколу

При виписуванні пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, що містить інформацію про особливості перебігу захворювання, отримане лікування та рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

#### Обґрунтування

Виписка пацієнта планується відповідно до результатів діагностики та позитивної динаміки терапії.

#### Необхідні дії лікаря

##### Обов'язкові:

1. Оформити Виписку із медичної карти стаціонарного хворого (форма № 027/о).

2. Надати пацієнтам інформацію щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідність неухильного дотримання плану подальшого лікування, проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації.

Надати рекомендації щодо способу життя, дієти, режиму харчування та фізичних навантажень.

### 3.2.5. Подальше спостереження



### **Положення протоколу**

Диспансерне спостереження усіх пацієнтів з ХВ проводиться лікарем-гастроентерологом та/чи лікарем-неврологом

### **Обґрунтування**

Пацієнти з ХВ підлягають диспансеризації впродовж усього життя, щоб запобігти повторному накопиченню міді.

### **Необхідні дії лікаря**

#### **Обов'язкові:**

Забезпечення ведення медичної документації та відображення у ній заходів з диспансеризації.

Організація диспансерного спостереження згідно з планом диспансеризації.

### **План диспансеризації**

Рутинний моніторинг рівня міді сироватки крові та церулоплазміну, печінкових ферментів, міжнародного нормалізаційного співвідношення, функціональних проб, загального аналізу крові та аналізу сечі, а також фізикальне обстеження та дослідження неврологічного статусу повинні проводитись регулярно, щонайменше два рази на рік.

Критерієм переходу на підтримуючу терапію є нормалізація показників обміну міді при 2-х послідовних дослідженнях, які виконані з інтервалом у 3 міс.: зниження рівня вільної міді ( $< 1,6$  мкмоль/л) і негативна проба з пеніциламіном.

Принаймні один раз на рік потрібно вимірювати 24-годинну екскрецію міді з сечею під час прийому медикаментів та через 2 дні після перерви в лікуванні. Ще одним корисним показником для контролю терапії може бути визначення «вільної» міді сироватки крові.

Лабораторні дослідження проводяться:

- кожні 3 місяці (4 рази на рік);
- щорічно впродовж усього життя (за відсутності скарг).

Для своєчасного виявлення побічних ефектів хелатної терапії необхідно контролювати клінічний аналіз крові (включаючи рівень тромбоцитів) і загальноклінічний аналіз сечі з початку лікування кожні 3 дні, потім кожну неділю протягом місяця, потім 1 раз на 2 тижні на протязі перших 6 місяців лікування, в подальшому – кожний місяць; біохімічні показники крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, креатинін, сечовина) у фазу початку терапії – 1 раз на 3 міс., далі – 1 раз на півроку. Не рідше ніж 1 раз на рік здійснювати рентгенологічне або ультразвукове дослідження нирок і сечовивідних шляхів.

**Об'єм обстежень під час диспансерного огляду пацієнтів, які не мають скарг:**

1. Збір скарг та анамнестичних даних.
2. Проведення фізикального обстеження:
  - 2.1. Огляд шкіри та слизових.
  - 2.2. Пальпаторне визначення розмірів печінки та селезінки.
3. Проведення лабораторних обстежень:

- 3.1. Клінічний аналіз крові та сечі.
- 3.2. Біохімічний аналіз крові з визначенням показників сироваткових міді, церулоплазміну, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубину.
- 3.3. Екскреція міді з сечею.
4. Проведення інструментальних обстежень:
  - 4.1. УЗД печінки та органів черевної порожнини.
  - 4.2. Еластометрія печінки.
  - 4.2. Додаткові обстеження за необхідності.
5. Виявлення ускладнень перебігу захворювання, контроль супутніх захворювань.

Контрольні обстеження пацієнта для уточнення його стану проводять 4 рази на рік впродовж першого року або за потреби (Табл. 6).

## IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

### 4.1. Діагностика

#### 4.1.1. Критерії діагностики ХВ

Встановлення діагнозу ХВ ґрунтується на комплексній оцінці даних сімейного анамнезу, об'єктивного огляду та результатів лабораторно-інструментального обстеження.

Серед лабораторно-інструментальних методів перші місця за актуальністю посідають виявлення кілець Кайзера-Флейшера за допомогою щільної лампи та лабораторні тести з визначенням церулоплазміну сироватки крові, добової екскреції міді з сечею, «вільної» міді в сироватці крові. Золотим стандартом діагностики ХВ вимірювання концентрації міді в тканині печінки (Табл. 2).

У складних ситуаціях користуються бальною системою діагностики ХВ (Табл. 3).

Для підтвердження діагнозу ХВ, зазвичай, достатньо виявлення разом кілець Кайзера-Флейшера та низького рівня сироваткового церулоплазміну (нижче 0,1 г/л).

Таблиця 1

### Типові клінічні прояви хвороби Вільсона

<b>Печінкові</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Безсимптомна гепатомегалія</li> <li>• Ізольована спленоменгалія</li> <li>• Стійке підвищення активності амінотрансфераз сироватки</li> <li>• Стеатоз печінки</li> <li>• Гострий гепатит</li> <li>• Перебіг подібний до автоімунного гепатиту</li> <li>• ЦП: компенсований або декомпенсований</li> <li>• Гостра печінкова недостатність</li> </ul>
<b>Неврологічні</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рухові порушення (тремор, мимовільні рухи)</li> <li>• Слиноотеча, дизартрія</li> </ul>

- Ригідна дистонія
- Псевдобульбарний параліч
- Вегетативна дистонія
- Мігреноподібні головні болі
- Безсоння
- Дистонічні атаки

**Психопатологічні** • Депресія

- Невротична поведінка
- Зміни особистості
- Психоз

**Інші системи** • Очні: кільця Кайзера-Флейшера, катаракта за типом «соняшника»

- Шкірні: блакитні лунки у нігтьового ложа
- Ниркові порушення: аміноацидурия, нирковокам'яна хвороба
- Скелетні аномалії: передчасний остеопороз і артрит
- Кардіоміопатія, аритмія
- Панкреатит
- Гіпопаратиреоз
- Порушення менструального циклу; безпліддя, повторні викидні

Таблиця 2

**Рутинні інструментально-лабораторні дослідження для діагностики хвороби Вільсона**

Показник	Типовий результат	Хибнонегативний результат	Хибнопозитивний результат
Церулоплазмін сироватки крові	Зниження на 50% від нижньої межі норми	Нормальний рівень при активному запальному процесі в печінці Завищений показник при імунологічному аналізі Вагітність Лікування естрогенами	Низкий рівень: Мальабсорбція Ацерулоплазміємія Гетерозиготний варіант
Добова екскреція міді з сечею	> 1,6 мкмоль/24 год > 0,64 мкмоль/24 год у дітей	У дітей без захворювання печінки Неправильний збір сечі	Гепатоцелюлярному некрозі Холестаз Забруднення зразка сечі
«Вільна» мідь сироватки крові	> 1,6 мкмоль/л	Нормальний рівень, якщо церулоплазмін завищений при імунологічному аналізі	
Концентрація міді в паренхімі печінки	> 4 мкмоль/г сухої маси	При місцевих змінах у пацієнтів з активним захворювання печінки; у пацієнтів з вузлами регенерації	Холестатичні синдроми
Кільця Кайзера-Флейшера, що виявлені за допомогою щілинної лампи	Наявні	Відсутні у майже 50% пацієнтів з печінковою формою ХВ, у більшості рідних братів та сестер з асимтоматичним перебігом	Первинний біліарний цироз

### Система підрахунку балів для діагностики хвороби Вільсона

Типові клінічні симптоми та ознаки		Інші тести	
Кільця Кайзера-Флейшера		Концентрація міді в паренхімі печінки (при відсутності холестазу)	
Наявність	2	>5 x ВМН (>4 мкмоль/г)	2
Відсутність	0	0,8-4 мкмоль/г	1
Неврологічні симптоми**		Норма (<0,8 мкмоль/г)	
Важкого ступеня	2	Роданін-позитивні гранули*	1
Легкого ступеня	1	Мідь сечі (при відсутності гострого гепатиту)	
Відсутність	0	Норма	0
Церулоплазмін сироватки крові		1-2 x ВМН	
Норма (>0,2 г/л)	0	>2 x ВМН	2
0,1-0,2 г/л	1	Норма, але >5 x ВМН після пеніциламіну	2
<0,1 г/л	2	Аналіз мутацій	
Кумбс-негативна гемолітична анемія		В двох хромосомах	
Наявність	1	В одній хромосомі	1
Відсутність	0	Мутацій не виявлено	0
<b>ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ</b>		Оцінка:	
4 чи більше		Підтвердження діагнозу	
3		Діагноз можливий, потрібне додаткове обстеження	
2 чи менше		Діагноз малоімовірний	

Прим.: \* У випадку відсутнього кількісного значення концентрації міді в тканині печінки;

\*\* або типові зміни при МРТ головного мозку; ВМН – верхня межа норми

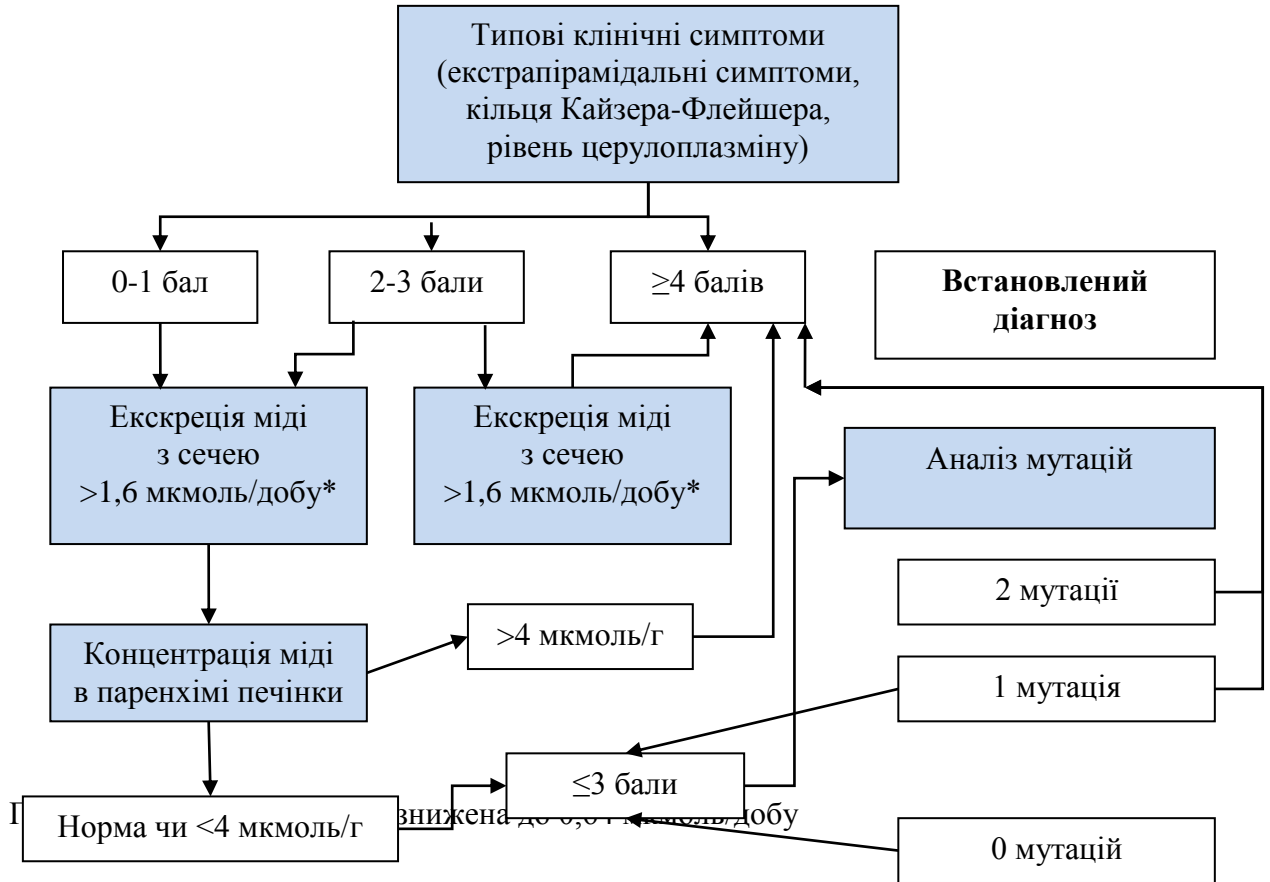
Таблиця 4

### Прогностичний індекс при хворобі Вільсона в модифікації Dhawan et. al.

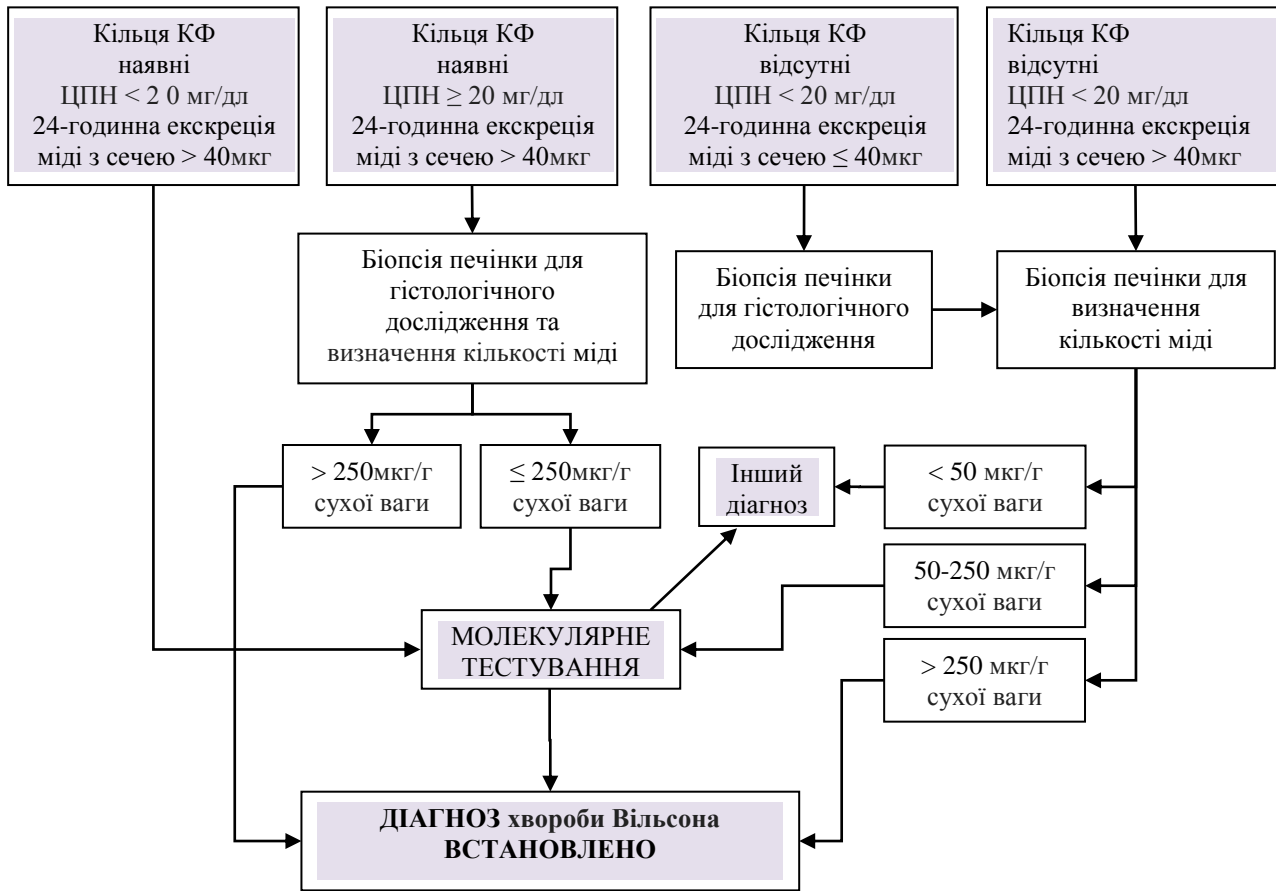
	1*	2*	3*	4*
Білірубін сироватки крові (мкмоль/л)	100-150	151-200	201-300	>300
АСТ (од/л)	100-150	151-300	301-400	>400
МНІ	1,3-1,6	1,7-1,9	2,0-2,4	>2,4
Лейкоцити (10 <sup>9</sup> /л)	6,8-8,3	8,4-10,3	10,4-15,3	>15,3
Альбумін (г/л)	34-44	25-33	21-24	<21

Прим.: \*Бали, верхня межа норми для АСТ становить 20 МО/мл (згідно з показниками Королівського коледжу). Результат  $\geq 11$  асоційований з високою ймовірністю смерті без трансплантації печінки.

#### 4.1.2. Діагностичний алгоритм хвороби Вільсона на основі Лейпцизької системи підрахунку балів



### 4.1.3. Алгоритм діагностики хвороби Вільсона при неуточненій хворобі печінки



Прим.: молекулярне тестування означає підтвердження гомозиготності протягом однієї мутації або визначення складових двох мутацій, з'єднаної гетерозиготності;

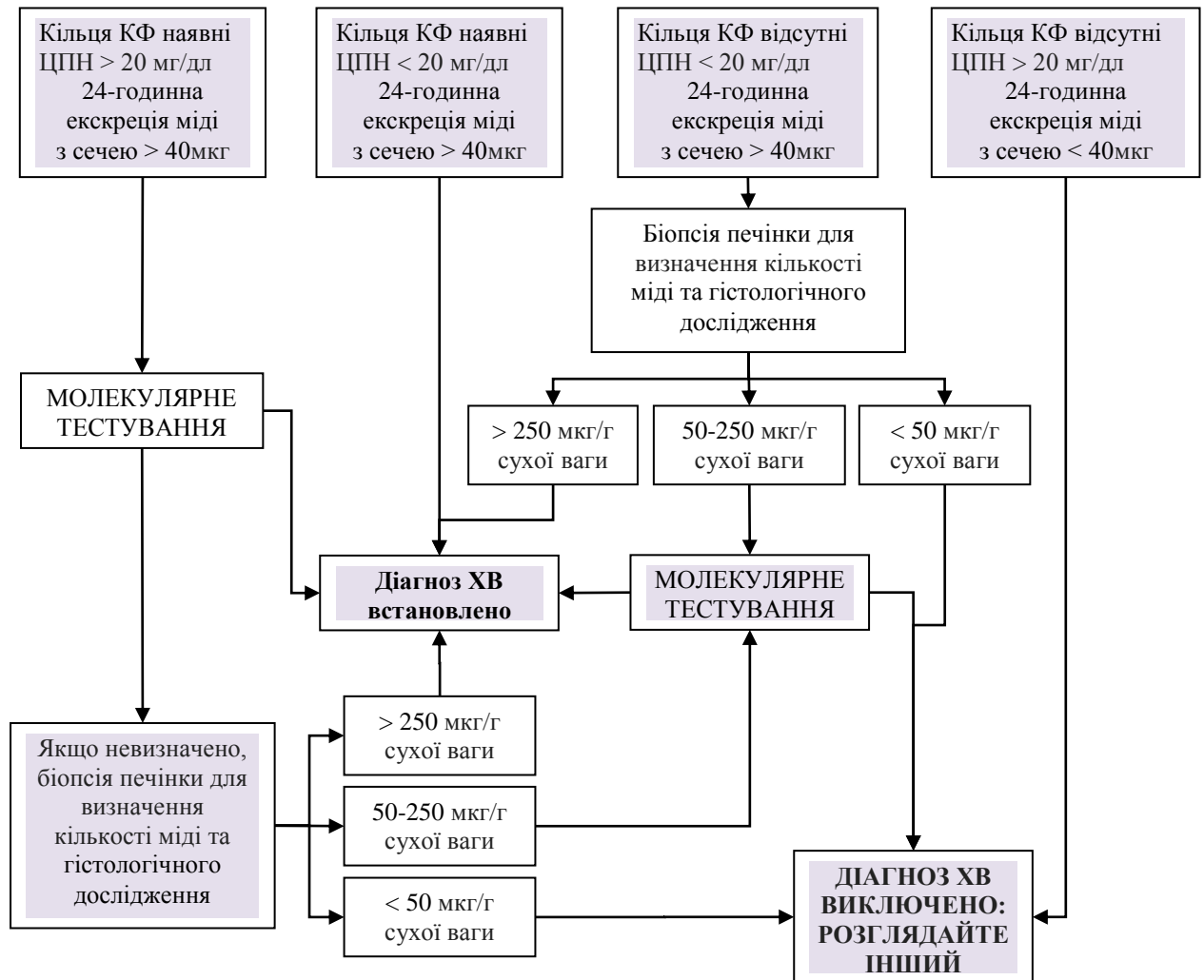
\* переконайтесь в адекватності збору сечі;

перерахунок в одиниці СВ: ЦПН < 20мг/дл або 0,2г/л;

24-годинна екскреція міді з сечею >40 мк/день або 0,6 мкмоль/добу;

зверніть увагу, що діапазони норми для ЦПН можуть незначно відрізнятися між лабораторіями.

#### 4.1.4. Алгоритм діагностики хвороби Вільсона у пацієнтів з неврологічними або/та психопатологічними розладами з/без захворювання печінки



Прим.: молекулярне тестування означає підтвердження гомозиготності протягом однієї мутації або визначення складових двох мутацій, з'єднаної гетерозиготності;

\* переконайтесь в адекватності збору сечі;

перерахунок в одиниці СВ: ЦПН < 20 мг/дл або 0,2 г/л;

24-годинна екскреція міді з сечею >40 мкг/день або 0,6 мкмоль/добу;

зверніть увагу, що діапазони норми для ЦПН можуть незначно відрізнятись між лабораторіями.

#### 4.1.5. Дослідження стану нервової системи

Неврологічний статус повинний бути оцінений у кожного пацієнта з ХВ, у т.ч. з асимптоматичною формою. Через велику варіабельність неврологічних симптомів, відмінностях у проявах і наявності супутніх симптомів у окремого пацієнта, клінічний опис дуже складний. Дотепер не існує загальноприйнятої шкали, яка описує неврологічні симптоми при ХВ та їх тяжкість. Однією з останніх пропозицій є Уніфікована шкала оцінки ХВ (Табл. 5).

В неврологічному статусі пацієнтів з ХВ немає патогномонічних симптомів. Проте при наявності гіперкінезів типу «risus sardonicus» (сардонічна гримаса чи сардонічна усмішка) та типу «flopping» («тріпотіння крил»), а також специфічного підкоркового типу моторної афазії необхідно запідозрити ХВ і перевірити біохімічні показники та наявність кілець Кайзера – Флейшера. В той же час при постановці діагнозу необхідно враховувати, що у пацієнтів з ХВ майже ніколи не зустрічаються такі порушення специфічних коркових функцій, як моторна афазія Брока та сенсорна афазія Верніке.

Для оцінки важкості стану пацієнта з ХВ можна використовувати шкалу Н.П. Гольдштейна в модифікації В.В. Полещука (Табл. 5). Якщо сума балів  $\leq 10$ , ступінь пошкодження оцінюється як легка, від 11 до 24 балів – як середньої важкості, від 25 балів – як важка.

Таблиця 5

#### Шкала оцінки важкості стану пацієнтів з ХВ (за Н.П. Гольдштейном у модифікації В.В. Полещука)

Симптом	Вираженість	Бал
Тремор	Відсутній	0
	Легкий і який рідко виникає в середньофізіологічному положенні	1
	Середній по амплітуді, не постійний, який охоплює одну чи дві кінцівки	2
	Середній по амплітуді з розповсюдженням на руки й ноги, фолопіючого типу, який значно утруднює побутову реабілітацію	3
	Виражений, генералізований, тремтячий гіперкінез, крупноамплітудний, який розповсюджується на м'язи тулуба, шиї, кінцівок, який не дозволяє хворому обходитися без сторонньої допомоги	4
М'язевий тонус	Не порушений	0
	Легка в'язкість в пронаторах-супінаторах, згиначах-розгиначах рук та ніг, гіпотонія	1
	М'язева ригідність від помірної до середньої	2
	Значна зміна м'язевого тону по пластичному типу, але із зберіганням можливості приводити рухи в повному об'ємі	3
	Важка екстрапірамідна ригідність, повний об'єм рухів досягається з важкістю або неможливий	4
Здатність ходити	Нормальна	0



Симптом	Вираженість	Бал
	Незначна повільність при ходьбі або окремі зміни в ході при пересуванні вперед	1
	Виражена повільність при наявності здатності до проходження всієї відстані без сторонньої допомоги	2
	Здатність до проходження всієї відстані, але лише з сторонньою допомогою	3
	Нездатність ходити навіть з сторонньою допомогою	4
Мова	Нормальна	0
	Змазана, монотонна, з недостатньою артикуляцією	1
	Скандована мова, голос з гнусавим відтінком, дрякання голосу	2
	Виражена дизартрія, вимовлення окремих слів, дизартрія	3
	Вимовлення окремих звуків, анартрія	4
Глотання	Не порушено	0
	Повільно	1
	Поперхівання, псевдобульбарний синдром	2
	Утруднення при глотанні, глотання в фіксованій позі (лежачи )	3
	Дисфагія, значне утруднення при глотанні	4
Рівновага	Порушень немає	0
	Аномальне, не відновлюється без сторонньої допомоги	1
	Падіння у випадку відсутності підтримки	2
	Нездатність стояти на ногах, які поставлені разом	3
	Нездатність стояти навіть на широких розставлених ногах без сторонньої допомоги	4
Свідомість	Ясна	0
	Оглушення I ступеню	1
	Оглушення II ступеню, сопор	2
	Кома I	3
	Кома II-III	4
Пошкодження печінки	Без змін	0
	Гепатомегалія	1
	Зменшення розміру печінки	2
	Гіпертрофія або гіпотрофія печінки з набряками, асцитом, гепато-лієнальним синдромом, іктеричністю склер	3
	Жовтуха, порушення свідомості, гемоліз, білірубінемія, гепато-ренальний синдром	4
Пошкодження селезінки	Без змін	0
	Синдром скенуючої селезінки	1

Симптом	Вираженість	Бал
	Спленомегалія	2
	Тромбоцитопенія, активне накопичення РФП (Тс-98) в плоских і трубчастих кістках	3
	Гепато-лієнальний синдром, анемія, лейкопенія	4
Ускладнення при терапії пеніциламіном	Нема ускладнень	0
	Дерматози, диспепсія	1
	Екзацербация неврологічної симптоматики	2
	Екзацербация соматичної симптоматики	3
	Екзацербация неврологічної і соматичної симптоматики, гемоліз, печінково-ниркова недостатність, нефротичний синдром, цитопенія	4
Пошкодження нирок	Нема порушень	0
	Помірна еритроцитурія (до 10 в полі зору)	1
	Лейкоцитурія	2
	Протеїнурія	3
	Підвищення рівня сечовини, креатиніну, олігурія	4
Лікування пеніциламіном	Відсутнє	0
	Не менше 1 року	1
	Від 1 до 3 років	2
	Від 3 до 5 років	3
	Більше 5 років	4

Сума балів: 0- немає клінічних проявів

1 – 10 балів

2 – 15 балів

3 – 25 балів

4 – 30 і більше балів

#### 4.1.6. Лабораторне обстеження

1. Клінічний аналіз крові (можлива анемія).
2. Біохімічний аналіз крові з визначенням: АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, білірубіну, сечової кислоти, холестерину, тимолової проби, СРБ, глюкози, церулоплазміну та міді в сироватці крові.
3. Мідь сечі та добова (24-годинну) екскрецію міді з сечею.
4. Генетичне тестування для визначення дефектів в гені АТР7В.
5. Визначення антитіл проти антигенів ВІЛ.
6. Для виключення інших форм гепатитів провести визначення у сироватці крові рівня  $\alpha_1$ -антитрипсину, міді, церулоплазміну,  $\alpha$ -фетопротеїну, маркерів вірусних гепатитів та аутоімунного гепатиту (повинні бути у межах норми).

#### 4.1.7. ДНК- діагностика ХВ

На сьогодні ДНК-діагностика ХВ проводиться рутинним методом прямого автоматичного секвенування всієї кодуєчої послідовності та екзон-інтронних областей гену АТР7В. Але з метою зниження економічних і часових затрат при проведенні діагностики, рекомендується починати діагностичний пошук

патогенних мутацій гену АТР7В з дослідження чотирьох найбільш частіших мутацій: с.3207С>А, с.3190G>А, с.3402delС и с.2304insС (мутації с.3207С>А, с.3190G>А детектуються методом MLPA-аналізу, мутації с.3402delС, с.2304insС – методом ПДАФ-аналізу). Сумарна інформативність даного діагностичного протоколу дослідження серед хворих складає 58,9%. Для правильної інтерпретації результатів аналізу необхідно пам'ятати, що визначення у пацієнта розповсюдженої мутації на одній з двох гомологічних хромосом само по собі не дозволяє з достовірністю ставити діагноз, але наявності характерних клінічних і біохімічних змін є вагомим аргументом на користь діагнозу ХВ. Якщо в людини виявлені дві різні мутації гену АТФ-ази 7В або одна й та сама мутація в гомозиготному стані, діагноз підтверджується.

#### **4.1.8. Інструментальне обстеження:**

1. **УЗД печінки** для диференційної діагностики та при плануванні біопсії печінки: виявляє гепатомегалію, підвищення акустичної щільності печінки, посилення судинного малюнку. При розвитку портальної гіпертензії – спленомегалія, розширення судин портальної системи, асцит. Дозволяє виключити механічну жовтяницю.

##### **2. Біопсія печінки**

Методом вибору для діагностики ХВ є вимірювання концентрації міді в паренхімі печінки. Загалом точність дослідження підвищується при розмірах біоптату печінки більше 1 см довжини взятого зразка при біопсії. Вміст міді у печінці більше 4 мкмоль/г сухої ваги визнаний найкращим біохімічним доказом наявності ХВ. Зниження порога з 4 мкмоль/г сухої ваги до 1,2 мкмоль/г сухої ваги підвищує чутливість від 83,3 до 96,5%, при збереженні прийнятною специфічності (95,4 проти 98,6%).

Основною проблемою при визначенні концентрації міді в паренхімі печінки є неоднорідний розподіл міді в органі на пізніх стадіях ХВ. Показник може бути неправильно виміряний через помилку зразка. В педіатричній практиці помилка зразка є досить поширеною, що визначило це дослідження як ненадійне серед дітей з ЦП та клінічно явною ХВ.

З іншого боку, при тривалому холестазі вміст міді в печінці також може бути збільшеним. Помітно підвищені рівні міді в печінці можна також знайти при ідіопатичному синдромі мідного токсикозу, як наприклад, індійський дитячий ЦП.

Суттєвою перешкодою для проведення біопсії печінки може стати наявність у пацієнта декомпенсованого ЦП або тяжкою коагулопатії.

В число найперших гістологічних змін у печінці входять помірний стеатоз (мікроезидикулярний та макроезидикулярний), глікогенові ядра гепатоцитів і фокальний гепатоцелюлярний некроз. Часто ці зміни помилково відносять до неалкогольної жирової хвороби печінки, зокрема, неалкогольного стеатогепатиту. Біопсія печінки при ХВ може показати класичні гістологічні особливості автоімунного гепатиту.

Відсутність гістохімічно виявленої міді не виключає ХВ. Ультраструктурний аналіз зразків печінки на стадії стеатозу демонструє

наявність специфічних мітохондріальних порушень. Типові ознаки включають варіабельність розмірів і форми, підвищення щільності матеріалу матриці та численні включення, в т.ч. ліпідів і дрібнозернистої структури матеріалу, яким може бути мідь. Найяскравішою зміною є збільшення внутрішньомембранного простору з розширенням країв мембран, що створює «кістозний» вигляд. За відсутності холестазу ці зміни вважають патогномонічними ознаками ХВ. На більш пізніх стадіях захворювання знаходять щільні відкладення у межах лізосом. Накопичення міді в печінці є відмінною рисою ХВ. Проте спеціальне фарбування родаміном або орцеїном біоптатів печінки дозволяє виявити локальні депо накопичення міді менш, ніж у 10% пацієнтів. Це обумовлено тим, що в цій спосіб виявляються тільки лізосомальні відкладення міді. Тому перевантаження печінки міддю не може бути виключено завдяки одному гістохімічному дослідженню біоптату печінки.

### 3. Фібротест.

### 4. Еластографія.

5. **КТ, МРТ та інші методи нейровізуалізації:** МРТ або КТ головного мозку може виявити структурні аномалії в базальних гангліях. Найбільш часто зустрічається підвищення щільності на КТ або гіперщільність на T2 МРТ в ділянці базальних гангліїв. Можуть також спостерігатися відхилення і в інших ділянках мозку. МРТ може бути більш чутлива у виявленні цих уражень. МРТ у пацієнтів з ХВ може характеризуватись наявністю атрофії, які частіше носять дифузний характер в корі та мозочку, а інтенсивність сигналу може бути фокальною або мультифокальною, симетричною або асиметричною. Характерною ознакою ХВ є, так зване, «обличчя гігантської панди», але зустрічається вона у незначній кількості хворих. Крім цієї ознаки, гіперщільність у тектальній ділянці чи в центральному мості, а також синхронні включення в базальних гангліях, таламусі та стовбурі мозку є патогномонічними ознаками ХВ. Значні зміни при КТ головного мозку можуть бути присутніми в окремих осіб ще до появи симптомів.

Інші методи нейровізуалізації, такі як магнітно-резонансна спектроскопія та однофотонна емісійна КТ – можуть бути корисними при виявленні раннього пошкодження головного мозку при ХВ, не лише для перспективної оцінки та лікування порушень моторики, а й для кращої оцінки малодосліджених когнітивних розладів. Магнітно-резонансна спектроскопія по водню як в ділянці базальних ядер, так і в білій речовині півкуль мозку. МР-спектроскопічно визначаються показники трьох метаболітів: NAA, Cr, Cho.

N-ацетиласпартат (NAA) – нейрональний маркер. Присутній в тілах нейронів і аксонах. При патологічних станах зниження рівня NAA вказує на втрату нейронів, що має місце при ішемії і дегенеративних захворюваннях мозку. Холін (Cho) – маркер клітинних мембран. Його рівень підвищується при проліферації клітин і знижується при дегенерації та некрозі. Креатин (Cr) – маркер аеробного метаболізму клітин головного мозку. У хворих на ХВ відмічаються в тім'яно-потиличних областях кори головного мозку зменшення

відношення креатин/N-ацетиласпартат і креатин/холіну, а також збільшено в базальних ядрах мозку відношення міоїнозиту до креатину. Дані МР-спектроскопії вказують на втрату нейронів у обстежених ділянках кори головного мозку і на залозисті та мідні відкладення в базальних ядрах головного мозку.

Транскраніальна сонографія мозкової тканини виявляє лінзовидні осередки гіперехогенності, навіть коли на МРТ ніяких відхилень не спостерігається, що мусить бути підтвердженим в подальших дослідженнях.

Таким чином, структурні зміни в головному мозку хворих на ХВ мають дифузний характер з переважним двостороннім пошкодженням сірої речовини підкоркових вузлів та стовбуру мозку. Біла речовина головного мозку пошкоджується в меншому ступені. У всіх хворих у фазі неврологічного проявлення хвороби є різного ступеня вираженості атрофічні процеси головного мозку. МРТ дослідження показує, що у хворих на ХВ розвивається мультисистемна атрофія головного мозку. МРТ дозволяє підвищити точність диференційного діагнозу ХВ та визначити ефективність хелаторної терапії.

МР-спектроскопія дає можливість оцінити стан метаболізму в різних структурах головного мозку хворих на ХВ і ступінь розвитку дегенеративного процесу за даними нейронального маркера (NAA) та маркера клітинних мембран (Cho).

6. ЕГДС з метою виявлення варикозного розширення вен стравоходу, виключення виникнення ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки на тлі лікування.

#### **4.1.9. Диференційна діагностика**

Диференційна діагностика ХВ проводиться з:

1. Хронічні вірусні гепатити: В, С, D. Основним діагностичним критерієм яких є визначення в сироватці крові маркерів вірусних гепатитів: ДНК-НВV, РНК-НDV, РНК-НСV;

2. Неалкогольна жирова хвороба печінки та/або метаболічний синдром (перевірити артеріальний тиск, індекс маси тіла, рівень холестерину, тригліцеридів і глюкози в сироватці)

3. Алкогольна хвороба печінки, яка характеризується наявністю проявів хронічної алкогольної інтоксикації;

4. Гемохроматоз, діагностичними ознаками якого є С282У гомозиготність і збільшення запасів заліза в організмі з або без клінічних симптомів;

5. Автоімунні захворюваннями печінки, діагноз яких допомагають встановити наявні специфічні маркери, результати біопсії печінки. При обох захворюваннях можливо виявлення гепатоспленомегалії, підвищення рівня загального білку,  $\gamma$ -глобулінів, імуноглобуліну G, наявність автоантитіл в низьких титрах при відсутності маркерів вірусних гепатитів.

6. Запальний процес (перевірити С-реактивний білок), некроз клітин (перевірка на АСТ, АЛТ і креатинфосфокіназу), пухлини (швидкість осідання еритроцитів, КТ-сканування),

## 4.2. Лікування

Початкове лікування симптоматичних пацієнтів з ХВ має включати хелатуючий агент (пеніциламін).

У пацієнтів з неврологічними проявами в якості терапії першої лінії можуть застосовуватись препарати цинку. В теперішній час починає застосовуватися комбінована терапія з використанням цинку сульфату в поєднанні з хелаторами.

Лікування проводиться довічно та не повинне припинятись, за винятком випадку, коли виконана трансплантація печінки.

Пацієнтам слід уникати вживання їжі та води з високою концентрацією міді, такі як печінка, горіхи, шоколад, ікра, морепродукти, кава та ін. особливо впродовж першого року лікування (див. додаток).

Таблиця 6

### Обстеження та спостереження пацієнтів з ХВ в початкову фазу терапії

Показник, метод дослідження	Початково (і до початку терапії)	Кожний міс. <sup>1</sup>	Кожні 3 міс. <sup>2</sup>	Кожні 6 міс. <sup>3</sup>	Кожні 12 міс.
Анамнез, клінічні симптоми	+	+	+	+	
Фізикальне дослідження (терапевтом, неврологом)	+	+	+	+	
Загальний аналіз крові з тромбоцитами	+	+	+	+	
Загальний аналіз сечі	+	+	+	+	
Печінкові проби	+		+	+	
Альфафетопротейн	+				+
Коагулограма	+		+	+	
Загальна мідь сироватки	+		+	+	
Церулоплазмін сироватки	+		+	+	
Вільна мідь сироватки	+		+	+	
Добова екскреція міді з сечею	+		+	+	
Проба з пеніциламіном	+		+	+	
Добова екскреція цинку з сечею <sup>4</sup>	+ <sup>4</sup>		+ <sup>4</sup>	+ <sup>4</sup>	
Концентрація міді	+				+

Показник, метод дослідження	Початково (і до початку терапії)	Кожний міс. <sup>1</sup>	Кожні 3 міс. <sup>2</sup>	Кожні 6 міс. <sup>3</sup>	Кожні 12 міс.
в лікворі <sup>5</sup>					
Ниркові проби	+		+	+	
Мікроальбумінурія, протеїнурія	+		+	+	
Амілаза, ліпаза <sup>4</sup>	+ <sup>4</sup>		+ <sup>4</sup>	+ <sup>4</sup>	
Консультація окуліста	+				+
УЗД органів черевної порожнини	+		+	+	
КТ або МРТ органів черевної порожнини	+				+
Еластометрія печінки	+				+
КТ або МРТ головного мозку	+				+
Рентгенологічне дослідження або УЗД нирок і сечевидільної системи	+				+
ДНК-діагностика	+				+

<sup>1</sup> – в перші 6 міс. терапії; <sup>2</sup> – на початковій фазі терапії; <sup>3</sup> – в підтримуючу фазу терапії; <sup>4</sup> – при терапії препаратами цинку; <sup>5</sup> – при церебральних формах.

### 4.3. Диспансерне спостереження

1. Необхідне постійне спостереження пацієнтів, щоб запобігти повторному накопиченню міді. Рутинний моніторинг рівня міді сироватки крові та церулоплазміну, печінкових ферментів, міжнародного нормалізаційного співвідношення, функціональних проб, загального аналізу крові та аналізу сечі, а також фізикальне обстеження та дослідження неврологічного статусу повинні проводитись регулярно, щонайменше два рази на рік.

2. Принаймні один раз в рік потрібно вимірювати 24-годинну екскрецію міді з сечею під час прийому медикаментів та через 2 дні після перерви в лікуванні.

3. Пацієнти з ХВ підлягають диспансеризації впродовж усього життя.

4. Лабораторні дослідження проводяться кожні 3 місяці (4 рази на рік) впродовж першого року; і 1 раз впродовж усього життя за відсутності скарг.

5. Для своєчасного виявлення побічних ефектів хелатної терапії необхідно контролювати клінічний аналіз крові (включаючи рівень тромбоцитів) і загальноклінічний аналіз сечі з початку лікування кожні 3 дні, потім кожну неділю протягом місяця, потім 1 раз на 2 тижні на протязі перших 6 місяців лікування, в подальшому – кожний місяць; біохімічні показники крові (загальний білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, креатинін, сечовина) в фазу

початку терапії – 1 раз на 3 міс., в послідуєчому – 1 раз на півроку. Не рідше, чим 1 раз на рік здійснювати рентгенологічне або ультразвукове дослідження нирок і сечовивідних шляхів.

6. Для пацієнтів з високим і дуже високим ризиком, для пацієнтів з низькою чутливістю до лікування інтервали між візитами не повинні перевищувати 1 місяць.

7. Пацієнти з мінімальною або відсутньою активністю, неактивним цирозом мають спостерігатись кожні 3-6 місяців.

8. Сироваткові АСТ, АЛТ, загальний білірубін,  $\gamma$ -глобуліни, та тимолову пробу визначають кожні 3 місяці після закінчення лікування.

9. Шестимісячний скринінг гепатоцелюлярної карциноми УЗД печінки має проводитись у пацієнтів з ЦП внаслідок ХВ.

10. У випадку ускладнень пацієнти скеровуються на додаткові обстеження за показаннями.



## **V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ**

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

### **5.1. Первинна медична допомога**

#### **5.1.1. Кадрові ресурси**

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-терапевти дільничі, лікарі-педіатри дільничні. У сільській місцевості допомога може надаватися фельдшерами, медичними сестрами загальної практики-сімейної медицини.

#### **5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення**

**Оснащення:** Відповідно до Табеля оснащення.

### **5.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога**

#### **5.2.1. Кадрові ресурси**

Лікар-гастроентеролог, лікар-невропатолог, лікар-хірург, лікар-патологоанатом, лікар ультразвукової діагностики, лікар-ендоскопіст, лікар-хірург, лікар-гематолог, лаборант, медична сестра, операційна медична сестра.

#### **5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення**

**Оснащення:** Відповідно до табеля оснащення.

#### **5.2.3. Лікарські засоби (лікарські засоби наведені в алфавітному порядку):**

Пеніциламін, піридоксин, цинку сульфат.

## VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**Форма 025/о** – Медична карта амбулаторного хворого (Форма 025/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

**Форма 112/о** – Історія розвитку дитини (Форма 112/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

**Форма 030/о** – Контрольна карта диспансерного нагляду (Форма 030/о), затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

### 6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

6.1.1. Наявність у лікуючого лікаря, який надає первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Вільсона.

6.1.2. Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Вільсона.

6.1.3. Відсоток пацієнтів, для яких лікарем загальної практики - сімейним лікарем / лікарем-терапевтом дільничним / лікарем-педіатром дільничним отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду.

### 6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

**6.2.1. А) Наявність у лікуючого лікаря, який надає первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Вільсона**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Вільсона».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікуючими лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Вільсона (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікуючим лікарем, який надає первинну медичну допомогу.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**6.2.2. А) Наявність у лікуючого лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Вільсона**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Вільсона».

### В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ; структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікуючими лікарями, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікуючих лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікуючих лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну, зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікуючих лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Вільсона (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікуючими лікарями, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**6.2.3.А) Відсоток пацієнтів, для яких лікарем загальної практики - сімейним лікарем / лікарем-терапевтом дільничним / лікарем-педіатром дільничним отримано інформацію про медичний стан впродовж звітного періоду**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Вільсона».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

При аналізі індикатора слід враховувати неприпустимість формального та необґрунтованого віднесення до чисельника індикатора тих хворих, для яких не проводилося медичного огляду лікарем загальної практики - сімейним лікарем / лікарем-терапевтом / лікарем-педіатром дільничним (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медичної (медико-санітарної) допомоги) протягом звітного періоду. В первинній медичній документації мають бути задокументовані факти медичного огляду хворого, а також наявність або відсутність прогресування захворювання. Пацієнти, для яких такі записи в медичній документації відсутні, не включаються до чисельника індикатора, навіть у випадку, якщо лікар має достовірну інформацію про те, що пацієнт живий та перебуває в районі обслуговування (за відсутності даних медичного огляду).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (заклад охорони здоров'я), яка має обчислювати індикатор: лікар загальної практики - сімейний лікар / лікар-терапевт / лікар-педіатр дільничний (амбулаторія сімейної медицини, центр первинної медичної (медико-санітарної) допомоги). Структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями / лікарями-терапевтами / лікарями-педіатрами дільничними (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медичної (медико-санітарної) допомоги), розташованими в районі обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної обробки. При наявності автоматизованої технології закладу охорони здоров'я, в якій обробляються формалізовані дані щодо медичної допомоги в обсязі, що відповідає Медичній карті амбулаторного хворого (форма 025/0) / Історії розвитку дитини (Форма 112/о) або Контрольній карті диспансерного нагляду (форма 030/о) – автоматизована обробка.

Індикатор обчислюється лікарем загальної практики - сімейним лікарем / лікарем-терапевтом / лікарем-педіатром дільничним (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної медичної (медико-санітарної) допомоги), шляхом ручного або автоматизованого аналізу інформації Медичних карт амбулаторного хворого (форма 025/0) / Історії розвитку дитини (Форма 112/о) або Контрольних карт диспансерного нагляду (форма 030/о).

Індикатор обчислюється регіональним управлінням охорони здоров'я після надходження від всіх лікарів загальної практики – сімейних лікарів / лікарів-

терапевтів / лікарів-педіатрів дільничних (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медичної (медико-санітарної) допомоги), зареєстрованих в районі обслуговування, інформації щодо загальної кількості пацієнтів, які складають чисельник та знаменник індикатора.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з хворобою Вільсона, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта / лікаря-педіатра дільничного (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги).

Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о) / Історія розвитку дитини (Форма 112/о);

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з хворобою Вільсона, які перебувають під диспансерним наглядом у лікаря загальної практики – сімейного лікаря / лікаря-терапевта / лікаря-педіатра дільничного (амбулаторії сімейної медицини, центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги), для яких наведена інформація про медичний стан пацієнта із зазначенням відсутності або наявності його прогресування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);/Історія розвитку дитини (Форма 112/о);

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**Директор Медичного департаменту**

**В. Кравченко**

## **VII. ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПРИ РОЗРОБЦІ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ**

1. Електронний документ Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хвороба Вільсона», 2016.

2. Наказ МОЗ України від 14.03.2016 № 183 «Про затвердження восьмого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

3. Наказ МОЗ України від 28.07.2014 № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13.08.2014 року за № 959/25736.

4. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».

5. Наказ МОЗ України від 29.10.2013 № 931 «Про удосконалення організації лікувального харчування та роботи дієтологічної системи в Україні», Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 26 грудня 2013 р. за № 2205/24737.

6. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313.

7. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 р. за № 661/20974.

8. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».

9. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».

10. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».

11. Наказ МОЗ України від 05.07.2005 № 330 «Про запровадження ведення електронного варіанту облікових статистичних форм в лікувально-профілактичних закладах».

12. Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12.11.2002 за № 892/7180.

13. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про примірні штатні нормативи закладів охорони здоров'я».



Додаток  
до Уніфікованого клінічного протоколу  
первинної, вторинної (спеціалізованої)  
медичної допомоги «Хвороба Вільсона»

## **Інформація для пацієнта**

**Якщо Ви отримали висновок про наявність хвороби Вільсона – то ця інформація стосується саме Вас.**

Згідно із сучасними уявленнями хвороба Вільсона є хворобою, лікування якої призводить до стійкої ремісії. Тому мета нашої пам'ятки допомогти Вам більше дізнатись про те, чим міг бути обумовлений Ваш стан та які кроки треба здійснювати. Інформація представлена у такому вигляді, щоб Ви легко зрозуміли суть проблеми та відкинули даремне хвилювання. Однак, до якого б висновку Ви не прийшли, Вам необхідно проконсультуватись зі своїм лікарем.

### **ЩО ТАКЕ ХВОРОБА ВІЛЬСОНА?**

Хвороба Вільсона – є спадковим захворюванням, при якому дефект жовчної екскреції міді призводить до її накопичення в організмі людини, головним чином, в печінці й головному мозку, та розвитку клінічних проявів. Найбільш часті симптоми пов'язані з ураженням печінки або неврологічними та психопатологічними розладами.

### **ЯКІ УСКЛАДНЕННЯ МОЖУТЬ БУТИ ПРИ ВІДСУТНОСТІ ЛІКУВАННЯ?**

Без лікування захворювання прогресує до цирозу печінки з розвитком його ускладнень та важких неврологічних захворювань.

### **ЯКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА?**

Необхідно пам'ятати, що ретельне дотримання рекомендацій з лікування захворювання призводить до стійкого покращення. Єдиним ефективним методом терапії сьогодні є лікування хелатами та трансплантація печінки. Лікування проводиться лікарем у період знаходження хворого у стаціонарі. Підходи до терапії чітко обґрунтовані, тому від Вас потрібна повна довіра до рекомендацій лікаря та сумлінне виконання призначень.

Потрібен динамічний контроль за рівнем міді в організмі.

## ЧИ МАЮТЬ МІСЦЕ ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ТА СПОСІБ ЖИТТЯ ПРИ ХВОРОБІ ВІЛЬСОНА?

1. Рекомендовано дотримуватися дієтичних режимів харчування з виключенням з раціону продуктів, вміст міді в яких перевищує 0,5 мг/100г (табл.), таких як гриби, ракоподібні, молюски, горіхи, шоколад, печінка та інші субпродукти, особливо в початковій фазі терапії (добове вживання міді в цей період не повинен перевищувати 1 мг/добу), смажених та копчених продуктів, бульйонів, кислих сортів овочів та фруктів, концентрованих соків, грибів, гострих приправ, бобових, здобного тіста, консервованих продуктів, обмеження солі. Дуже обережно потрібно відноситися до полівітамінних препаратів, які містять мікроелементи, харчовим добавкам, засобам штучного харчування.

2. Виключити прийом алкоголю. Не палити.

3. Уникати контакту із токсичними речовинами, необґрунтованим прийомом інших медикаментів.

4. Уникати сонячних інсоляцій, фізичних навантажень.

Таким чином, своєчасне виявлення та лікування хвороби Вільсона допоможе Вам запобігти формуванню цирозу печінки та розвитку тяжких ускладнень.

Таблиця

### Вміст міді в продуктах харчування (мг/100 г продукту)

Продукти	Вміст	Продукти	Вміст
Печінка тріски	12,50	Груші	0,12
Какао-порошок	4,55	Салат, помідори	0,12
Печінка яловича	3,80	Ставрида	0,11
Кальмар	1,15	Яблука, пюре яблучне	0,11
Фундук	1,15	Мука житня	0,11
Горох	0,75	Перець	0,10
Макарони, в.с.	0,70	Огірки	0,10
Крупа гречана	0,64	Мука пшенична вищого гатунку	0,10
Горіхи грецькі	0,53	Сік томатний	0,10
Крупа вівсяна	0,50	Свинина жирна	0,10
Паста томатна	0,46	Сухарі	0,09
Серце та нирки яловичі	0,45	Цибуля	0,09
Крупа «Геркулес»	0,45	Сир «Голландський»	0,09
Крупа пшенична та ячмінна	0,37	Сир «Чедер»	0,09
Ізюм	0,36	Сир «Пошехонський»	0,09
Хліб пшеничний зерновий	0,32	Яйце куряче	0,08
Дріжджі	0,32	Сир плавлений	0,08
Крупа перлова	0,28	Морква	0,08
Крупа рисова	0,25	Хліб пшеничний, в.с.	0,08
Баранина	0,24	Виноград	0,08
Борошно житнє	0,23	Курка	0,08
Хліб житній	0,22	Капуста білокачанна	0,08
Консерви рибні в маслі	0,21	Сир кисломолочний, бринза	0,07
Конина	0,21	Крупа манна	0,07

<b>Продукти</b>	<b>Вміст</b>	<b>Продукти</b>	<b>Вміст</b>
Мозок яловичий	0,20	Апельсини, грейпфрути	0,07
Ковбаса півкопчена	0,18	Сир «Рокфор»	0,06
Сосиски, ковбаса варена	0,18	Сливки сухі	0,06
Яловичина	0,18	Сік яблучний	0,06
Мука пшенична, 1с.	0,18	Сир «Російський»	0,05
Гарбуз	0,18	Сир «Прибалтійський»	0,05
Редис, редька	0,15	Персики, кавун, диня	0,05
Тріска	0,15	Сік виноградний	0,04
Картопля, буряк, баклажани	0,14	<b>Молоко згущене</b>	0,03
Абрикоси	0,14	<b>Біфідолакт</b>	0,03
Батон, булка	0,14	<b>Сливки</b>	0,02
Хліб пшеничний, 1с.	0,13	<b>Сметана</b>	0,02
М'ясо кролика	0,13	<b>Морозиво</b>	0,02
Горох зелений, часник	0,13	<b>Кефір, простокваша</b>	0,01
Полуниця	0,13	<b>Масло вершкове</b>	0,01
Молоко сухе	0,12		