

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

**Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – Коновалова, или гепатоцеребральная дистрофия) – редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди с накоплением ее в печени и в последующем в других органах. Заболевание протекает с преимущественным поражением печени и ЦНС (чечевичных ядер, подкорки и коры), а также коричнево-зеленой пигментацией края роговицы, поражением почек.**

*Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, церулоплазмин, гепатоциты, фосфолипиды*

Гепатолентикулярная дегенерация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы по болезни Вильсона – Коновалова составляют около 1% клинически здоровых лиц. Они являются носителями патологического аллеля и могут обнаруживать аномалии метаболизма меди.

В потомстве гетерозиготных родителей насчитывается 25% больных детей, 25% здоровых детей и 50% детей гетерозиготных, у которых генотип подобен родительскому. В скрытом гетерозиготном состоянии ген болезни Вильсона – Коновалова распространяется в популяции, не подвергаясь воздействию естественного отбора. Частоту гена болезни Вильсона – Коновалова разные авторы оценивают различно: от 1 : 200 до 1 : 500.

При болезни Вильсона – Коновалова обнаруживается генетический дефект синтеза церулоплазмина, который относится к альфа<sub>2</sub>-глобулинам.

С пищей за сутки в организм поступает 2–5 мг меди. Она всасывается в кишечнике, поступает в печень, где связывается с синтезируемым печенью церулоплазмином, циркулирует в сыворотке крови, избирательно захватывается органами, которые в ней нуждаются, а экскретируется с желчью. Незначительная часть меди находится в крови в ионизированной форме в виде лабильного комплекса с альбумином и выделяется с мочой.

Снижение или отсутствие активности церулоплазмина нарушает поступление достаточных количеств меди к ферментам тканевого дыхания, кроветворным органам; свободная медь, накапливающаяся в тканях, блокирует SH-группы многих ферментов. Следствием недостаточного использования меди является ее депонирование в печени, мозге, почках, роговице. Складывается парадоксальная ситуация: нарушение биологических процессов из-за недостаточного количества меди и накопление меди в тканях с симптоматикой интоксикации металлом.

При болезни Вильсона – Коновалова активность церулоплазмина снижается за счет голубой фракции фермента, а количество бесцветной части одинаково у больных и здоровых. Физические, химические и иммунологические свойства

церулоплазмина у больных гепатолентикулярной дегенерацией не меняются.

Церулоплазмин синтезируется исключительно в печени, в цитоплазме гепатоцитов вокруг ядра. Депонированная в печени медь вторично ингибирует синтез церулоплазмина, снижая и без того недостаточное его содержание.

**■ Следствием недостаточного использования меди является ее депонирование в печени, мозге, почках, роговице. Складывается парадоксальная ситуация: нарушение биологических процессов из-за недостаточного количества меди и накопление меди в тканях с симптоматикой интоксикации металлом**

В начале заболевания, когда клинические признаки отсутствуют (I стадия), медь накапливается экстрализосомально в цитозоле печеночных клеток (Golland J., 1984). Медь, связанная с SH-группами цитозольных протеинов, затрудняет секрецию гепатоцитами белков и триглицеридов. Этим объясняется довольно ранний стеатоз гепатоцитов и появление телец Маллори у больного гепатолентикулярной дегенерацией.

Во II стадии медь перераспределяется из цитозоля в лизосомы гепатоцитов, часть ее поступает в кровь. Билиарная экскреция меди понижается, что связано с низкой специфической активностью лизосом. В этой стадии наблюдается некроз гепатоцитов, развитие хронического активного гепатита и гемолитической анемии.

В III стадии болезни усиленное накопление меди в печени приводит к фиброзу и циррозу печени.

**Клиническая картина.** Основными являются симптомы поражения печени и ЦНС. Печень в первую очередь подвергается токсическому воздействию меди. Неврологические проявления болезни чаще всего приходятся на возраст от 15 до 30 лет, а поражение печени у тех же больных имеется в 5–6-летнем возрасте и даже раньше. Поражение печени может долгие годы оставаться бессимптомным или иметь стертую клиническую картину, поэтому заболевание чаще диагностируют лишь при появлении неврологической симптоматики. На начальной стадии болезни изменения в печени неспеци-

фические: мелко- и среднекапельная жировая дистрофия, некрозы единичных гепатоцитов, перипортальный фиброз.

Далее поражение печени при гепатолентикулярной дегенерации протекает как хронический активный гепатит с желтухой, высокой активностью аминотрансфераз, гипергаммаглобулинемией. При прогрессировании процесса развивается цирроз печени с портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью.

Среди неврологических симптомов следует выделить флексорно-экстензорный тремор. Его выраженность колеблется от едва заметного дрожания рук до трясения всего тела. Тремор усиливается при волнении и целенаправленных действиях. Умеренный тремор у ряда больных может иметь акцент на одной стороне. Тремор пальцев вытянутых рук типичный, «порхающий». Мышечная дистония в большей или меньшей степени отмечается у всех больных.

**Для иллюстрации течения болезни Вильсона – Коновалова приводим следующее клиническое наблюдение.**

*У больной К., 34 года, с 19-летнего возраста появилась желтушность кожных покровов, выраженная слабость. Старший брат больной, который впоследствии умер в возрасте 21 года, страдал подобным заболеванием. Консультирована в клинике нервных болезней 1-го МОЛМИ, выявлено снижение содержания церулоплазмينا сыворотки крови, диагностирована гепатолентикулярная дегенерация. Для выяснения состояния печени и проведения лечения D-пеницилламином была госпитализирована в клинику. После проведенного лечения состояние больной было удовлетворительным. Проходила обследование по месту жительства и лечение в МСЧ №40. Ухудшение состояния с декабря 2003 г., когда появилась выраженная слабость, повышение темпера-*

*туры до 37,7 °С, боли по всему животу. Осмотрена доцентом кафедры и госпитализирована на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение ОКБ №1 г. Волгограда для проведения обследования и лечения Купферилом, гепатопротекторами. При обследовании внепеченочные знаки не выявлены. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Обнаружено кольцо Кайзера – Флейшера. Неврологический статус: локальной симптоматики нет, имеется повышение мышечного тонуса в проксимальных отделах руки, особенно на ногах, по клоническому статусу. Сухожильные рефлексы высокие, походка замедленна. В анализе крови: эритроцитов  $4,2 \times 10^{12}$ , гемоглобин 132 г/л, цветной показатель 0,94, ретикулоцитов 5%, тромбоцитов  $260 \times 10^9$ , лейкоцитов  $4,1 \times 10^9$ , СОЭ 14 мм/ч. Показатели глутаминтрансферазы и аланинаминотрансферазы в пределах нормы. Функциональные пробы печени не изменены. Церулоплазмин 14 мг/дл, медь 4,1 мкмоль/дм<sup>3</sup>.*

*Проведено лечение пеницилламином в таблетках по 0,25 г – 2 табл/сут, гепатопротекторами (эссенциальные фосфолипиды в дозировке 300 мг 3 раза в день), в/в капельно раствор гитохлорита натрия: 200,0 мл Na Cl – 150 мг/л. Через 2 нед. от начала лечения состояние больной улучшилось (температура снизилась до 36,6 °С, слабость и тремор рук уменьшились, стала более устойчивой походка).*

Таким образом, анамнез, развивающиеся экстрапирамидные расстройства в сочетании с патологией печени, снижение содержания церулоплазмينا, наличие кольца Кайзера – Флейшера позволяют говорить о болезни Вильсона – Коновалова в виде цирроза, в стадии субкомпенсации, гепатоцеребральной дистрофии с развитием экстрапирамидной недостаточности.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1993.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
3. Бакирова А.Н. Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмينا // Терапевт. архив. 1995. №4. Т. 67. С. 33–35.
4. Пучкова Л.В., Сасина Л.К., Алейникова Т.Д., Гайцхоки В.С. Взаимодействие церулоплазмينا с рецептором плазматической мембраны CV-1 и его регуляция по типу обратной связи // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1995. Т. 119. №4. С. 417–420.
5. Васильев В.Б., Качурин А.М., Рокко Дж. П., Бельтрамини М., Сальвато Б., Гайцхоки В.С. Спектральные исследования активного центра церулоплазмينا при удалении и возвращении в него ионов меди // Биохимия. 1996. Т. 61. №2. С. 296–307.
6. Волчегорский И.А., Львовская Е.И., Глузмин М.И., Колесников О.Л., Телешева Л.Ф., Пиниатуллин Р.У. Изменение антиоксидательной активности сыворотки крови при воспалительной патологии // Вопросы мед. химии. 1997. Т. 43. №4. С. 233–238.
7. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Чебанов С.М., Решетняк В.И. Оценка холестаза по активности антиоксидантных ферментов и составу липопротеидов плазмы крови больных с патологией печени // Терапевт. архив. 1998. Т. 70. №4. С. 40–42.
8. Санина О.П., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения // Вопросы мед. химии. 1986. №5. С. 7–14.
9. Miyajima H., Takahashi Y., Kono S. Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu 431-3192. Japan: Biometals. 2003. Mar.
10. Kang H., Kim K.S., Choi S.Y., Kwon H.Y., Won M.H., Kang T.C. Carnosine and related dipeptides protect human ceruloplasmin against peroxyl radical-mediated modification. Department of Genetic Engineering, Chongju University, Korea // Mol-Cells. 2002. Jun 30.
11. Levin L.-A. Ceruloplasmin detection by SDS-PAGE, immunoblotting, and in situ oxidase activity. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, USA // Methods-Mol-Biol. 2002.