

УДК [616.831.322-004-056.7:616.36-004]-07

## ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

С.Е. Гуляева, А.А. Овчинникова, А.В. Овчинников, Д.А. Каблуков

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация, клиника, диагностика, лечение.

В представленном обзоре литературы с целью преодоления недостаточной информированности врачей изложены современные взгляды на молекулярно-генетический дефект гепато-лентикулярной дегенерации, особенности мутаций гена *ATP7B*, мутацию его дефектных экзонов, оценку полиморфизма клиники и принципы ранней диагностики патологии. Особое внимание уделено вопросам нейровизуализации, ультразвукового и биопсийного исследования печени и лабораторным показателям. Уточнены современные взгляды на механизм развития заболевания и систематизацию клинических проявлений.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди с избыточным накоплением ее в печени, головном мозге, почках, роговице и других органах при снижении экскреции с желчью. Это заболевание относится к тем немногим тяжелым наследственным болезням, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия. Поэтому своевременная диагностика данной патологии способна перевести ее в разряд курабельных. Однако по мере накопления знаний оказалось, что ни один из существующих методов диагностики здесь нельзя считать строго специфическим. Поэтому за последние десятилетия в отечественной и в зарубежной литературе интерес к описанию всех аспектов болезни Вильсона–Коновалова оживился.

В истории изучения ГЛД принято выделять 4 этапа:

1. Определение нозологической самостоятельности патологии (конец XIX – начало XX века);
2. Установление связи между поражением внутренних органов и головного мозга и избыточным накоплением в них меди;
3. Открытие возможностей патогенетической терапии путем использования препаратов, связывающих и выводящих медь из организма;
4. Определение локализации патологического гена, ответственного за развитие заболевания.

Итак, в 1883 г. С. Westphal и в 1898 г. А. Strumpell описали заболевание, при котором признаки многоочагового поражения центральной нервной системы выявлялись на фоне патологии печени. Они назвали заболевание «псевдосклерозом», а неврологи стали именовать его болезнью Вестфала–Штрюмпеля. В 1902 г. В. Kayser, а в 1903 г. Fleischer обнаружили у таких больных отложения зеленовато-бурого пигмента по периметру роговицы (кольцо Кайзера–Флейшера). В 1912 г. А.К. Wilson представил патоморфологическую

характеристику болезни, указав на преобладание в головном мозге двусторонних изменений чечевицеобразных ядер, а в печени – цирроза. В клинике он выделил сочетание признаков поражения экстрапиримидной системы, бульбарного синдрома и психических расстройств. Начало в молодом возрасте и прогрессирующее течение позволило ему назвать болезнь прогрессирующей лентикулярной дегенерацией.

В 1912 г. Н.С. Hall, объединив «псевдосклероз» Вестфала–Штрюмпеля и прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Вильсона в единую нозологическую форму, предложил именовать ее гепатолентикулярной дегенерацией. Почти через 40 лет J.N. Cumings (1948) и Н.Г. Kunkel (1952) выявили нарушения обмена меди с накоплением ее в мозговой ткани и гиперсекрецией с мочой из-за дефицита медьсодержащего белка церулоплазмина в плазме крови.

J.M. Walshe в 1956 г. удалось синтезировать из пенициллина тиоловый препарат D-пеницилламин, обладающий медьвыводящим действием. Это ознаменовало собой новую эру – эру лечения ГЛД и надежды перевода ее в разряд курабельных заболеваний.

В России изучение ГЛД связано с именем Н.В. Коновалова. Его заслугой является описание основных клинических форм данной патологии и создание подробной классификации (1960) [9]. Н.В. Коновалов предложил выделять пять основных ГЛД. Однако большое количество переходных вариантов, диссоциация в проявлениях отдельных признаков и неоднозначный ответ на медикаментозные препараты вызывали дискуссии и мешали выбору критериев клинической диагностики. Целый поток описаний клинико-лабораторных и нейрофизиологических исследований свидетельствовал о том, что на пути систематизации клинических проявлений заболевания обнаруживается еще несколько препятствий [1, 2, 10, 18]. Появились новые классификации, предлагающие объединять признаки ГЛД по принадлежности заболевшего к той или иной этнической группе или к возрасту [27, 39], но ни одна из них не отражала полиморфизма клиники, особенно в дебюте заболевания.

### Генетическая характеристика

Открытие молекулярного дефекта явилось следующим важным шагом в изучении ГЛД. Ген заболевания был картирован на длинном плече 13-й хромосомы и обозначен как *ATP7B*. В 1993 г. он был идентифицирован двумя исследовательскими группами из США и Канады (P.C. Bull et al., R.E. Tanzi et al.). Установлено, что этот ген кодирует синтез медьтранспортирующей

аденозинтрифосфатазы Р-типа и при патологии обуславливает генерализованное нарушение обмена меди в организме. Продукт гена *ATP7B* играет двоякую функциональную роль в клетках печени: одна из них – участие в биосинтезе путем доставки меди к апоцериулоплазмину внутри аппарата Гольджи, другая – транспорт избытка меди из клетки [27].

После открытия первичного молекулярного дефекта появилась реальная возможность непосредственно анализировать в гене повреждения, ведущие к развитию ГЛД, сопоставлять характер мутаций в разных популяциях и вплотную подойти к разработке прямых методов ДНК-диагностики данного заболевания. К настоящему времени в мире у больных ГЛД из большого числа популяций идентифицировано уже около 300 различных мутаций. В основном они представляют собой нуклеотидные замены и короткие делеции/вставки [5, 20, 21, 28, 29]. Было установлено, что в разных этнических группах спектр мутаций гена *ATP7B* имеет свои особенности [4, 5, 25, 38]. Наиболее частой оказывается замена С на А в кодоне 1069 гена, которая ведет к замещению аминокислоты гистидина глутамином. Одни исследователи обнаруживают эту мутацию у 22 %, другие – у 38 % славян, больных ГЛД [7, 28, 33, 37]. Иные относительно частые кластеры мутаций, характерные для определенных популяций мира, выявляются преимущественно во 2, 5, 8, 14, 15, 16 и 18-м экзонах гена. Так, в Испании среди заболевших ГЛД преобладает мутация экзона гена *ATP7B* – *M645R*; в странах Восточной Азии – *R778L*; в Японии – *R 778L* и *A803T* [21, 29].

Сопоставление особенностей клинических проявлений ГЛД и результатов молекулярно-генетического исследования показало, что существуют корреляции между преобладанием мутации в каком-либо из экзонов гена *ATP7B* и патологией у пациентов различных этнических групп. Становилось понятным, что большинство вопросов диагностики, лечения и профилактики данной патологии продолжают требовать углубленных исследований и нуждаются в разработке принципиально новых подходов к решению.

К концу XX столетия распространенность ГЛД стала составлять 1 на 30 000 (1,1 % населения мира, то есть 50 млн человек) при частоте гетерозиготного носительства 1:90–1:22 [2, 30, 31].

#### Патогенез

В патогенезе ГЛД ведущая роль принадлежит нарушению баланса между объемом поступившей с пищей меди и ее экскрецией. В норме среднесуточное потребление меди с пищей составляет около 4 мг. Она транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, где ее большая часть связывается со специфическим мелкомолекулярным белком – металлотионеином. Эту прочную связь сохраняет 40–75 % меди, которая выводится с фекалиями. Остальные 25–60 % меди, утрачивая эту связь из-за взаимодействия с крупномолекулярными белками, абсорбируются из тонкой кишки в систему воротной вены при участии

специфического переносчика – продукта гена болезни Менкеса. В кровяном русле медь связывается с белками и аминокислотами и затем транспортируется в печень. Попадая в печень, где она практически полностью (90 %) остается, медь включается в гепатоцит. Лишь небольшая часть альбуминсвязанной меди (<50 мкг/сутки), минуя печень, попадает в системный кровоток и выводится почками. В гепатоците медь включается в специфические металлоэнзимы: супероксиддисмутазу, цитохромоксидазу, моноаминоксидазу. Экспорт меди осуществляется с помощью транспортного белка – церулоплазмينا. Включение ее в церулоплазмин происходит в аппарате Гольджи при участии продукта гена ГЛД – медьтранспортирующего аденозинтрифосфатазного протеина Р-типа, который, как предполагается, также принимает участие в лизосомальной экскреции меди. Синтезируясь в гепатоците, церулоплазмин секретируется как галопротеин. В процессе секреции в него включается от 1 до 6 атомов меди. По мнению J.H. Menkes et al. [31], именно церулоплазмин играет основную роль в ее обмене. В сыворотке крови 95 % меди находится в связанном состоянии (с церулоплазмином). Механизмами, защищающими гепатоцит от избытка меди, являются детоксикация при связывании меди с глутатионом и металлотионеином, билиарная экскреция с участием лизосом и, возможно, других медьтранспортирующих систем. В желчи медь связывается с крупномолекулярными белками, препятствующими ее реабсорбции в тонком кишечнике. Поступившая в желчь медь до 80 % экскретируется с желчью в виде неабсорбируемых комплексов. Этим предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди, а ее поступление и выделение становится практически равным. Данный механизм обеспечивает баланс микроэлементов и позволяет установить норму биохимических показателей (содержание церулоплазмينا в сыворотке крови и уровень меди в суточной моче).

При ГЛД этот баланс нарушается, содержание свободной меди в крови и тканях возрастает и ее выделение с мочой увеличивается. Генетическая гетерогенность может обуславливать разнообразие механизмов дефекта экскреции меди: в одних случаях он может возникать из-за аномалии экспрессии гена на разных уровнях регуляции синтеза церулоплазмينا; в других – из-за препятствия всасываемости меди в тонком кишечнике; в третьих – из-за нарушения выведения меди с желчью; в четвертых – из-за появления в печени патологически измененного металлотионеона, который обладает повышенной способностью связывать медь.

И хотя патогенез ГЛД еще недостаточно изучен, существует несколько его гипотез, две из которых считаются ведущими. Согласно первой, в случаях грубого генетического дефекта синтеза церулоплазмينا активность его снижается или совсем утрачивается. Это, с одной стороны, приводит к компенсаторному увеличению абсорбции меди в кишечнике, с другой – к

нарушению поступления меди в печень для синтеза в гепатоците. Тогда возврат меди в кровь обеспечивает поступление ее с током крови к органам-мишеням (мозг, сердце, роговица, почки и др.).

Согласно другой гипотезе, первичным звеном болезни следует считать не дефект синтеза церулоплазмина, а изменение метаболизма меди в печени из-за нарушения ее выделения из аппарата Гольджи в желчь. Это приводит к накоплению в гепатоците так называемой регуляторной фракции меди. Избыточная концентрация последней провоцирует генерацию свободных радикалов, нарушение проницаемости плазматической мембраны и мембран митохондрий, истощение клеточных запасов и как следствие – повреждение структур гепатоцита [35]. В данном случае также наблюдается низкое содержание церулоплазмина в сыворотке крови, но оно является следствием нарушения метаболизма меди в печени и имеет скорее диагностическое, а не патогенетическое значение [11].

Накапливаясь в печени, медь вновь поступает в кровь и, циркулируя в ней, избирательно захватывается различными тканями и органами. Происходит депонирование ее в органах-мишенях, где она блокирует SH-группы многих ферментов и не может быть использованной. Ионы меди, поступающие в избытке в ткани, очень токсичны, способны окислять белки и липиды клеточных мембран, связывать белки и нуклеиновые кислоты и усиливать синтез свободных радикалов.

G.J. Brewer и Vol. Yuzbasiyan-Gurkan в 1992 г. предположили, что в норме «регуляторная» медь связана с церулоплазмином. Нарушение синтеза церулоплазмина, которое ранее рассматривалось рядом авторов как первичный биохимический дефект, играет хотя и важную патогенетическую роль, но, вероятно, вторичную. Ген, ответственный за синтез церулоплазмина, по-видимому, не служит «ответственным за ГЛД». Он и собственно ген болезни являются различными генами и находятся на разных хромосомах (соответственно на 3-й и 13-й).

При нарушении выведения меди с желчью при ГЛД она долгое время депонируется в гепатоцитах. Избыток меди ведет к возникновению каскада патобиохимических реакций, вызывая развитие вильсоновского гепатита (гепатоза) с последующим переходом в атрофический нодулярный цирроз печени. В патобиохимическом каскаде принято выделять четыре стадии (по A. Deiss et al., 1971) [22].

На I стадии по мере постепенного заполнения «медных депо» печени процесс протекает клинически асимптомно. Во II стадии переполнение цитозоля гепатоцитов медью приводит к поступлению ее избытка в кровь. Эта медь, соединенная рыхлой связью с альбуминами и аминокислотами, считается «прямой», в отличие от церулоплазминовой – «непрямой» или связанной меди. Клинически II стадия характеризуется началом висцеральных проявлений и гемолитической анемии вплоть до гемолитических кризов (стадия II A). Данные нарушения развиваются в результате токсического

действия избытка «прямой» меди на мембраны эритроцитов и возникновения печеночной недостаточности (стадия II B) в результате дистрофических изменений гепатоцитов. На III стадии при отсутствии элиминирующей терапии медь в избытке откладывается в других органах и тканях, в первую очередь в мозге и роговице. Формируются патологические изменения в подкорковых узлах (скорлупа, хвостатое ядро), появляется неврологическая симптоматика, происходит образование фрагментов роговичного кольца Кайзера–Флейшера. Для IV стадии характерно постепенное нарастание неврологической симптоматики, возникающей в результате эндогенной интоксикации медью тканей нервной системы и нарушения ее функций. Полностью формируется роговичное кольцо Кайзера–Флейшера.

#### Клиническая характеристика

Клиническая картина ГЛД характеризуется большим разнообразием неврологических и соматических проявлений. Она редко выявляется у больных до достижения ими 5-летнего возраста [2, 4, 22, 24].

В 1983 г. J. Walshe предложил выделять в течении заболевания две основных стадии: висцеральную (пре-неврологическую) и неврологическую, отражающие этапы его развития. Обе стадии отличаются необычным разнообразием клиники. В дебюте заболевания, как правило, возникают признаки поражения печени, но встречаются случаи и с другой, преимущественно неврологической, симптоматикой. Так, согласно исследованиям G.J. Gollan и J.G. Gollan, на долю печеночной манифестации болезни приходится 42 %, неврологической и психопатологической – 34 %, гемолитической – 12 %, почечной – 1 % [30]. За последние годы в отечественной медицинской печати оживился интерес к описанию висцерального этапа патологии [10, 13–16, 18].

Ведущими клиническими неврологическими проявлениями оказываются прогрессирующие экстрапирамидные, интеллектуально-эмоциональные нарушения, бульбарный синдром и пароксизмальные состояния эпилептического характера с постепенным формированием подкорковой деменции и акинетико-ригидного синдрома. В каждом конкретном случае возникает индивидуальный характер их сочетания и ритма прогрессирования [10].

В России наиболее распространена классификация ГЛД, предложенная в 1960 г. Н.В. Коноваловым [9]. Согласно данной классификации, ГЛД подразделяется на 5 форм:

1. **Брюшная форма** наблюдается как самостоятельная, так и в комплексе с другими в так называемой пре-неврологической стадии болезни [14, 15]. Заболевание развивается в возрасте от 5 до 17 лет и характеризуется несколькими вариантами поражения печени. Нередко этот процесс принимает острое галопирующее течение и завершается летально;

2. **Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма** манифестирует преимущественно в возрасте от 7 до 15 лет.

Она характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торсионно-дистонического характера. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечностей, туловища, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание) и приводят к изменению позы тела, позиции конечностей, дизартрии и дисфагии. Нередко они сопровождаются резкими болями. Быстро нарастает мышечная ригидность, формируются анкилозы суставов. Присоединяются снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства. Без лечения летальный исход наступает через 2–3 года.

3. **Дрожательно-ригидная форма** отличается от аритмогиперкинетической более поздним началом (15–25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других. Для данного варианта характерно одновременное развитие ригидности и дрожания. Часто отмечается дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания варьирует. В одних случаях преобладает синдром паркинсонизма с развитием в первую очередь ригидности при менее выраженном дрожании, в других – при нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, которое усиливается в среднефизиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях. Выраженность психических нарушений и висцеральных проявлений также варьирует. Без лечения заболевание прогрессирует в течение 5–6 лет и заканчивается летально.

4. **Дрожательная форма** (соответствующая форме Вестфаля) отличается наиболее доброкачественным (10–15 лет) течением и более поздним началом (в среднем в возрасте 20–25 лет, но известны случаи и дебюта заболевания в 40 и даже в 50 лет). Основным клиническим проявлением является дрожание. Мышечный тонус не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке активного движения оно нарастает, достигая степени двигательной бури, и превращается в генерализованное. Интеллект длительное время сохранен. Однако по мере прогрессирования болезни наряду с повышением мышечного тонуса возникают изменения психики, отличающиеся развитием аффективных расстройств. Висцеральные проявления выражены менее значительно.

5. **Экстрапирамидно-корковая форма** не является самостоятельной. Она может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы ГЛД. Характеризуется присоединением к имеющимся типичным нарушениям остро развивающихся пирамидных парезов и эпилептических припадков, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения [12].

Остановившись подробнее на клинических проявлениях отдельных симптомокомплексов в дебюте ГЛД, следует отметить, что обычно до развития

неврологической симптоматики поражается печень. Накопление меди в ней может вызвать как острое, так и хроническое ее воспаление (гепатит). Степень поражения печени может быть различной – от умеренного повышения сывороточных аминотрансфераз до тяжелой печеночной недостаточности. У большинства больных ГЛД на ранних этапах эта патология проявляет себя как острый вильсоновский гепатит. В детстве он нередко протекает под маской инфекционного гепатита, часто спонтанно переходит в латентную стадию без выраженных клинических проявлений, прогрессирует вплоть до формирования нодулярного постнекротического атрофического цирроза печени. Такое скрытое (латентное) течение вильсоновского цирроза связывают с тем, что в печени наряду с очагами некроза параллельно формируются очаги регенерации. Симптомы нарушения функции печени чрезвычайно variabelны и имеют тенденцию к прогрессированию. Они проявляют себя в виде повышенной утомляемости, недомогания, потери аппетита вплоть до анорексии, снижения массы тела, артропатий, болей в правом подреберье, развития желтухи, появления темной мочи, гепатомегалии и др. Нередко развивается такое тяжелое поражение печени как цирроз. Он длительно может протекать бессимптомно, затем проявляется спленомегалией, портальной гипертензией и асцитом. Однако иногда в детском и подростковом возрасте вильсоновский гепатит может приобретать молниеносное (фульминантное) течение с быстрым летальным исходом [5, 16, 18]. В ряде случаев он оказывается первым проявлением ГЛД (особенно у подростков). Тогда, развиваясь, как правило, на фоне раннее не диагностированного цирроза печени, он характеризуется появлением прогрессирующей желтухи, асцита, печеночной и почечной недостаточности. Даже при своевременной постановке диагноза и интенсивной терапии прогноз при фульминантном гепатите у больных с ГЛД крайне неблагоприятен. Патология приобретает стремительно прогрессирующее течение и обычно завершается летальным исходом. Единственным эффективным способом лечения таких больных становится трансплантация печени [2, 24].

Иногда заболевание может дебютировать лейкопенией и тромбоцитопенией. Они сопровождаются кровотечениями из десен, повторными носовыми кровотечениями, появлением специфических «сосудистых звездочек» на коже груди и живота или своеобразных полосок в области бедер (белых с периодической сменой окраски на красно-синюшную) [32]. Это обусловлено массивным выбросом из разрушающихся клеток печени меди, который приводит к повышению ее концентрации в крови, повреждению мембран эритроцитов, гемолизу [16, 19]. Гемолиз может предшествовать другим клиническим проявлениям заболевания, приобретать хроническое течение, способствовать (совместно с нарушением функции печени) развитию желчно-каменной болезни.

У некоторых больных нарушаются функции щитовидной и паращитовидной желез, что проявляется

симптомами гипотиреоза и нарушения обмена кальция.

У ряда пациентов с ГЛД возникает поражение почечных канальцев (из-за отложения меди в их проксимальных отделах). Это может проявлять себя аминоацидурией, глюкозурией, повышенной экскрецией мочевой кислоты и кальция, снижением фильтрации и почечного кровотока. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз предрасполагает к образованию камней, способствующих микрогематурии [13]. Поэтому поражение почек при ГЛД обычно проявляется нерезко выраженной протеинурией тубулярного характера, реже – пиелонефритом, гломерулонефритом, «солевым» циститом и мочекаменной болезнью.

Накопление меди в суставах приводит к остеоартритам. Наблюдается широкий спектр поражений опорно-двигательного аппарата: остеопороз, рахит, остеомаляция, спонтанные переломы, остеохондроз. Деминерализация костей обусловлена гипокальциемией и гипофосфатемией, которые развиваются вследствие потерь кальция и фосфора через почки, а также дистоническими контрактурами и иммобилизацией. Поражение костной ткани может быть также следствием нарушения функции печени. Иногда при биопсии отмечается повышенное содержание меди в хрящевой ткани.

У некоторых больных регистрируются эндокринные и гормональные нарушения: отставание в росте или необычайно высокий рост, отставание в половом развитии, геникомастия у юношей, аменорея или дисменорея у девушек, ожирение и появление *stria gravidarum*, акромегалия и другие нарушения. Они нередко выступают в обрамлении нейродермита, себореи и др. [2, 4, 22, 24, 30].

Часто болезнь дебютирует нерезким снижением интеллекта, эмоциональными нарушениями, ухудшением успеваемости в школе, изменениями поведения или психическими проявлениями, которые отличаются большим полиморфизмом и клинически не имеют каких-либо специфических признаков, и заболевание длительно может оставаться нераспознанным. Патология колеблется от незначительной раздражительности, дисфорий и дисцимий до выраженных дефектов психики – абсессий, компульсий, депрессий, истерических синдромов, психозов и деменции [2, 4, 5, 24]. Поэтому лица молодого возраста, у которых в какой-либо комбинации встречаются перечисленные психопатологические проявления, особенно при наличии гепатита в анамнезе или больного в семье (родные братья и сестры), составляют первую группу риска для биохимического и молекулярно-генетического обследования с целью подтверждения или исключения ГЛД в преневрологической стадии.

Так как нарушения обмена меди отмечаются с момента рождения, то клинические симптомы могут проявлять себя на самых ранних этапах развития ребенка. Однако незрелость тканей и систем не позволяет дифференцировать патологию по клиническим

признакам в первые годы жизни, а различные мутации гена *ATP7B* определяют разнообразие клиники в дальнейшем. Симптомы, свидетельствующие о поражении нервной системы, могут выявляться обычно уже к 3–6 годам, но их диагностика запаздывает на 5–6 лет. На этапе 10–20 лет формы ГЛД с преобладанием неврологических проявлений выявляются уже в 69–70 % случаев. Реже (в 14,9 % случаев) в этом возрасте встречаются наблюдения с печеночными проявлениями или изолированными дефектами психики (2,4 %). И лишь в 5,3 % случаев на этом возрастном этапе заболевание протекает асимптомно [34, 36].

#### Патоморфологические изменения

При ГЛД максимальные изменения отмечаются в печени и головном мозге. При поражении внутренних органов в ранней стадии заболевания диагностируются гепатит или гепатоз с резким увеличением содержания меди. Для развернутой стадии ГЛД характерно формирование нодулярного, чаще крупноузлового, цирроза печени с уменьшением ее размера. При световой микроскопии выявляются участки ткани с нормальной структурой, которые чередуются с очагами некроза и постнекротического склероза и островками регенерации. При пункционной биопсии все компоненты вильсоновского цирроза печени не видны. О его наличии судят по нарушению нормальной структуры печени, хаотичной блочной структуре, краевому фиброзу или очагам регенерации. Представлены различные типы дистрофии печеночных клеток – жировая, углеводная, белковая. Характерной чертой является вакуольное перерождение гепатоцитов вплоть до появления «баллонных» клеток с «пустыми» ядрами и пенистой цитоплазмой. На субклеточном уровне отмечается, главным образом, патология митохондрий. Характерны изменения формы, мембран, электронной плотности матрикса, ориентации и количества крист, наличие включений. С помощью гистохимического метода выявляется повышение содержания меди в печени. В далекозашедших стадиях цирроз печени осложняется спленомегалией и расширением вен пищевода, являющихся причиной тромбоцитопении и спонтанных кровотечений.

При поражении почек отмечаются изменения в клубочках и особенно в эпителии канальцев (зернистое перерождение, возникновение клеток с «голыми» ядрами). Могут наблюдаться локальные тубулярные некрозы с внутриклеточным отложением меди, пролиферативные процессы в клубочках и дистрофические изменения эпителия канальцев. Снижение фильтрационной функции почек сочетается с относительной сохранностью реабсорбции и секреции.

Поражение мозга характеризуется прогрессирующими изменениями подкорковых ганглиев: чечевицеобразных ядер (преимущественно скорлупы), хвостатого ядра, наружного членика бледного шара, зубчатых ядер, коры мозжечка, подбугорных образований, коры больших полушарий. Макроскопически

отмечается сморщивание мозгового вещества и образование полостей, микроскопически – своеобразные изменения глии, получившие названия глии Альцгеймера I и II типа. Для глии I типа характерно увеличение клетки и большое ядро, богатое хроматином. При II типе изменений отмечается почти полное отсутствие цитоплазмы и гигантское ядро с очень бедным хроматином («голое» ядро). Другим компонентом поражения нервной системы является ангиотоксический, который представлен атонией мелких сосудов и капилляров мозга, способствующей возникновению стаза, мелких кровоизлияний и периваскулярного отека. Эти нарушения приводят к ишемии и аноксии нервной ткани с последующей ее гибелью и формированием так называемого *status spongiosus*, характерного для гепатолентикулярной дегенерации [17].

#### Данные лабораторных и функциональных исследований

Роговичное кольцо Кайзера–Флейшера является одним из важнейших диагностических критериев ГЛД [8]. При светлых глазах отложение желто-бурого пигмента по краю радужной оболочки обнаруживается визуально, при темных – выявляется окулистом при помощи щелевой лампы. Однако отсутствие кольца Кайзера–Флейшера не исключает ГЛД.

Наиболее важным диагностическим критерием является уменьшение уровня медьсодержащего церулоплазмينا в сыворотке крови [11, 21]. Уже на ранних этапах заболевания его концентрация снижена. Отмечается повышение концентрации свободной меди в крови и увеличение суточной экскреции меди с мочой. При сомнительных показателях необходимо исследование биоптата печени с определением концентрации меди [6]. У гетерозиготных носителей гена *ATP7B* концентрация меди в печени тоже повышена, но в меньшей степени.

Результаты нейровизуализационных исследований (компьютерная и магнитно-резонансная томография) являются дополнительным клинико-диагностическим критерием. Для ГЛД характерны атрофические изменения в области больших полушарий, мозжечка, подкорковых структур с расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы. При компьютерной томографии выявляются очаги пониженной плотности, а при магнитно-резонансной томографии – усиление сигнала в области лентикулярных ядер, бледного шара, зрительного бугра [3, 23, 26, 32].

При эхографическом исследовании печени выявляется очагово-диффузная неоднородность ткани. Изменяются размеры печени: от ее увеличения на этапе вильсоновского гепатита, до уменьшения на этапе цирроза. Часто отмечается увеличение селезенки [6, 11, 33].

#### Критерии постановки диагноза:

- сочетанное поражение мозга и внутренних органов, в первую очередь печени;
- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- дебют заболевания в детском, подростковом и юношеском возрасте;

- симптомы, свидетельствующие о поражении экстрапирамидной системы: тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;
- экстрапиральные симптомы: боли в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боли в костях и суставах, раннее разрушение зубов;
- нарушения медно-белкового обмена:
  - а) роговичное кольцо Кайзера–Флейшера;
  - б) снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови (нижняя граница нормы – 20 мг/дл или 1,3 ммоль/л);
  - в) гиперэкскреция меди с мочой (более 80 мг/сутки или 1,25 ммоль/сутки);
  - г) повышение концентрации свободной меди в сыворотке;
  - д) снижение концентрации связанной меди в сыворотке крови;
  - е) повышение концентрации меди в биоптатах печени (в норме менее 50 мг/кг сухого веса и менее 10 мг/кг сырого веса);
- ДНК-диагностика;
- высокий терапевтический эффект при применении медьвыводящих препаратов.

#### Лечение

Наиболее распространенным и эффективным препаратом для лечения больных ГЛД является D-пеницилламин – тиоловый препарат, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с медью (купренил, артамин, металлкаптаза и др.). Лечение D-пеницилламином является патогенетическим, поддерживающие дозы препарата необходимо принимать в течение всей жизни для стабилизации баланса меди на уровне, близком к физиологическому. Кроме клинического мониторинга, осуществляется также биохимический контроль с определением свободной меди в сыворотке крови и динамики экскреции меди с мочой. По мере выведения избытков меди из организма нормализуется функционирование клеток различных органов и тканей (в первую очередь печени и мозга), а состояние больных в 95 % случаев улучшается. Лучше всего реагируют на лечение больные с дрожательной и дрожательно-ригидной формами ГЛД.

Альтернативным методом является применение препаратов цинка (сульфат цинка, ацетат цинка). Цинк обладает минимальной токсичностью, связываясь с металлотонином кишечника, он способствует экскреции меди с желчью и выведению ее с калом (а не с мочой, как при лечении тиоловыми препаратами).

Большое значение во всех стадиях ГЛД имеет диета, щадящая печень: исключение продуктов, богатых медью (шоколад, кофе, бобовые, орехи и др.). Проводится лечение витаминами группы В, антиоксидантами (аскорбиновая кислота, витамин Е, эссенциале), при синдроме гемодепрессии – переливание свежемороженой одногруппной плазмы, эритроцитарной или

тромбоцитарной массы и другие виды симптоматической терапии. При висцеральных формах, осложненных гепатолиенальным синдромом, гиперспленизмом с резко выраженной вторичной гемодепрессией в ряде случаев положительный эффект дает спленэктомия.

#### References

1. Bagaeva M.E. The Wilson's disease in children: synopsis, thesis. M., 2004. 24 p.
2. Belousova E.D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease), *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009. Vol. 54, No. 3. P. 34–37.
3. Zaljalova Z.A. Clinical and MRI analysis for the various options of the Wilson's disease, *Nevrologicheskij vestnik*. 2002. Vol. 34, No. 1/2. P. 5–10.
4. Ivanova-Smolenskaja I.A. Wilson's disease, *Nervy*. 2006. No. 4. P. 12–16.
5. Illarioskhin S.N., Ovchinnikov I.V., Ivanova-Smolenskaja I.A. et al. Molecular genetic analysis of inherited neurodegenerative diseases, *Genetika*. 2004. Vol. 40, No. 6. P. 816–826.
6. Kaganov B.S., Zanutdinov Z.M., Strokova T.V. et al. The criteria of the diagnosis and clinical course for children cirrhosis, *Infekcionnye bolezni*. 2008. Vol. 6, No. 3. P. 14–21.
7. Karabanov A.V., Ovchinnikov I.V., Poliwuk V.V. The analysis of mutations in the gene ATR7V and experience of direct DNA diagnosis in hepatolenticular degeneration, *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001. Vol. 101, No. 4. P. 44–47.
8. Karaguljan N.A. Features of the eye damage in children with Wilson's disease, *Oftalmologija*. 2005. Vol. 2, No. 3. P. 54–60.
9. Konovalov N.V. Hepatolenticular dystrophy. M.: Medgiz, 1960. 556 p.
10. Lazebnik L.B. Hepatolenticular degeneration: yesterday, today and tomorrow, 2007. No. 2. P. 55–64.
11. Misao Ovada, Ken Suzuki, Masaru Fukushi et al. Mass screening for Wilson's disease by measuring urinary holotseruloplazmina, *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2002. Vol. 1, No. 4. P. 21–23.
12. Proskokova T.N. Partial seizures as a debut of neurological stage in hepatolenticular degeneration, *Nevrologicheskij zhurnal*. 2007. Vol. 12, No. 2. P. 22–25.
13. Rahimova O.Ju. The variants of renal damage in Wilson's disease, *Ter. arhiv*. 2004. Vol. 76, No. 9. P. 88–91.
14. Rozina T.P. Clinical characteristics, course and prognosis for abdominal forms of Wilson's disease, *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005. Vol. 15, No. 6. P. 68–74.
15. Rozina T.P., Rahmanova O.Ju., Arion E.A. et al. Vascular purpura and Guillain-Barre syndrome in severe Wilson's disease., *Klin. medicina*. 2005. No. 6. P. 80–83.
16. Rossina A.L. Decompensated liver cirrhosis in the Wilson's disease, *Detskie infekcii*. 2008. Vol. 7, No. 1. P. 65–66.
17. Starikov A.S. Electrical stimulation of the brain in the Wilson's disease (neuromorphological and neurophysiological analysis), *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001. Vol. 101, No. 5. P. 21–23.
18. Suhareva G.V., Caregorodceva T.M., Petrakov A.V. et al. Liver damage in patients with gepatoterebralnoy dystrophy, *Ter. arhiv*. 2006. Vol. 78, No. 2. P. 52–57.
19. Ferenci P. Hemochromatosis and Wilson's disease, *Rossiiskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2001. Vol. 11, No. 4. P. 64–67.
20. Shadrina M.I., Slomenskij P.A., Karabanov A.V. et al. Simple and fast method for the determination of mutation 1069Gln in Wilson's disease, *Genetika*. 2002. Vol. 38, No. 12. P. 1723–1725.
21. Shvarcman A.L., Vaharlovskij V.G., Gajchoki V.S. The molecular structure of human ceruloplasmin gene and its expression during the mutation in Wilson's disease, *Dokl. AN SSSR*. 1981. No. 3. P. 717–720.
22. Sherlock Sh., Duli Dzh. Liver and biliary tract disease. M.: GEOTAR-Media, 2000. 864 p.
23. Shuleshova N.V., Mackevich O.R., Ananeva N.I. et al. The fetchers of the neuroimaging in cerebral degeneration with with a description of their own observations, *Medicinskaja vizualizacija*. 2001. No. 4. P. 38–42.
24. Werbakova M.Ju., Strokova T.V., Potalov A.S. et al. Wilson's disease in children: variants of debut and difficulties of diagnosis, *Pediatrija*. 2008. Vol. 87, No. 5. P. 59–65.
25. Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene, *Nat. Genet*. 1993. Vol. 5. P. 327–337.
26. Chou M.S., Kuo Y.T., Chen C.K. MRI manifestations of Wilson's disease and its change in response to treatment, *Rivista di Neuroradiology*. 1998. Vol. 11, No. 2. P. 31–34.
27. Cox D.W. Genes of the copper pathway, *Am. J. Hum Genet*. 1995. Vol. 56. P. 828–834.
28. Czlonkowska A., Rodo M., Galda J. Very high frequency of the His1069Gln mutation in Polish Wilson disease patients, *J. Neurol*. 1997. Vol. 244. P. 591–599.
29. Ferenci P. Regional distribution of mutations in the ATP7B gene in patients with Wilson disease impact in genetic testing, *Hum. Genet*. 2006. Vol. 120. P. 151–159.
30. Gollan J.L., Gollan T.J. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects, *J. Hepatol*. 1998. Vol. 28. P. 28–36.
31. Menkes J.H., Sarnat H.B. (eds.) Child Neurology. Philadelphia–Baltimore: Lippicott Williams and Wilkins. 2000. 1280 p.
32. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globus pallidus on T1-weighted images, *Neuroradiology*. 1997. Vol. 39, No. 3. P. 171–178.
33. Shah A.B., Chernov I., Zhang H.T. Identification and analysis of mutation in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses, *Am. J. Hum Genet*. 1997. Vol. 61. P. 6317–6328.
34. Soltanzaden A., Soltanzaden P., Nafissi S. Wilson's disease: a great masquerader, *Eur. Neurol*. 2007. Vol. 57, No. 2. P. 80–85.
35. Sternlieb I., Scheinberg I.H. D-penicillamine duced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease, *Liver and Biliary Disease / eds. R. Wright et al. London, 1985. P. 949–961.*
36. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades, *Medicine (Baltimore)*. 2007. Vol. 86, No. 2. P. 112–121.
37. Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene, *Nat. Genet*. 1993. Vol. 5. P. 344–350.
38. Thomas G.R., Forber J.R., Roberts E.A. The Wilson disease gene spectrum of mutations and their consequences, *Nat. Genet*. 1995. Vol. 9. P. 210–217.
39. Walshe J.M. Management of penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent, *Lancet*. 1969. Vol. 2. P. 1401–1402.

Поступила в редакцию 05.06.2011.

#### HEPATOLENTICULAR DISEASE

S.E. Gulyaeva, A.A. Ovchinnikova, A.V. Ovchinnikov, D.A. Kablukov  
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok  
690950 Russian Federation)

**Summary** – The paper reviews the cited literature in an effort to overcome insufficient information awareness of doctors, describes up-to-date views on the molecular genetic defect of hepatolenticular degeneration, features of ATP7B-gene mutation, mutation in its defect exons, estimates the polymorphism of its clinical picture and principles of early pathology diagnostics. The authors focus special attention on the issues of neuroimaging, ultrasound investigation and biopsy of liver, and laboratory indices. The study specifies modern standpoints on the disease mechanism and systematises clinical manifestations.

**Key words:** hepatolenticular disease, clinical picture, diagnostics, treatment.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 1, p. 5–11.