

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-116-124

Печень и гепатоцеребральная дистрофия

Подымова С. Д., Винницкая Е. В.

ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А. С. Логинова ДЗМ (ГБУЗ МКНЦ им Логинова А. С. ДЗМ), 111123, Москва, Россия

Liver and hepatocerebral dystrophy

S. D. Podymova, E. V. Vinnitskaia

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center is State Institution funded by Moscow Health Department (The Loginov MCSC MHD), 111123, Moscow, Russia

Для цитирования: Подымова С. Д., Винницкая Е. В. Печень и гепатоцеребральная дистрофия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 116–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-116-124

For citation: Podymova S. D., Vinnitskaia E. V. Liver and hepatocerebral dystrophy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 116–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-116-124

✉ Corresponding author:

Подымова**Светлана Дмитриевна**

Svetlana D. Podymova

Scopus ID: 7004345309

spodymova@yandex.ru

Подымова Светлана Дмитриевна, д.м.н. профессор, ведущий научный сотрудник отдел гепатологии;

Scopus ID: 7004345309

Винницкая Елена Владимировна, д.м.н. заведующая отделом гепатологии; Scopus ID: 6506256206

Svetlana D. Podymova, M.D., Ph D., Prof., Leading Researcher, Department of Hepatology MCSC; Scopus ID: 7004345309

Elena V. Vinnitskaia, M.D., Ph D., Head of the Department of Hepatology MCSC; Scopus ID: 6506256206

Резюме

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) относится к наиболее трудно диагностируемым заболеваниям печени в связи с длительным латентным течением на ранних стадиях и большим полиморфизмом симптоматики в развернутой стадии болезни.

Основными признаками БВК являются заболевания печени, нервно-психические нарушения, кольцо Кайзера-Флейшнера, острые эпизоды гемолиза, часто в сочетании с острой печеночной недостаточностью. Диагноз особенно труден у детей и взрослых при активных формах заболевания печени. Своевременная диагностика представляет важную медицинскую и социальную проблему, так как рано начатая патогенетическая терапия улучшает качество жизни и социальную адаптацию больных. В статье рассматриваются вопросы патогенеза БВК, клинические и морфологические особенности вариантов течения заболевания: fulminantная печеночная недостаточность, хронический гепатит и латентный вариант с развитием цирроза печени. Выделена абдоминальная форма с ранним развитием отечно-асцитического синдрома на фоне нарушения синтетической функции печени. Детально описана роль нарушения обмена меди. Для преодоления диагностической проблемы оцениваются несколько клинических и лабораторных признаков, а также генетическое тестирование в балльной системе; эта оценка позволяет вычислить вероятный и очень вероятный диагноз. Рассматривается тактика медикаментозной терапии и возможности оптимизации ее, оценивается преимущество трансплантации печени. Представлены два клинические наблюдения болезни Вильсона-Коновалова, демонстрирующие возможности различных методов диагностики (1-е наблюдение) и особенности течения печеночной формы болезни (2-е наблюдение).

Ключевые слова: гепатоцеребральная дистрофия (Болезнь Вильсона-Коновалова), нарушения обмена меди, церулоплазмин, печеночная форма, абдоминальная форма, неврологические нарушения, диагностика, Д-пеницилламин, цинктерал, трансплантация печени

Summary

Wilson-Konovalov disease (WKD) is one of the most difficult to diagnose liver disease due to the long latent course in the early stages and the large polymorphism of symptoms in the advanced stage of the disease.

The main signs of WKD are liver diseases, neuropsychiatric disorders, Kayser–Fleischer ring, acute episodes of hemolysis, often in combination with acute liver failure. The diagnosis is especially difficult in children and adults with active forms of liver disease. Timely diagnosis is an important medical and social problem, since early pathogenetic therapy improves the quality of life and social adaptation of patients. The article deals with the pathogenesis of BVK, the clinical and morphological features of the variants of the course of the disease: fulminant hepatic failure, chronic hepatitis and latent variant with the development of liver cirrhosis. An abdominal form with early development of edema and ascitic syndrome on the background of a violation of the synthetic function of the liver was identified. A detailed description of the role of a violation of copper metabolism. To overcome the diagnostic problem, several clinical and laboratory signs are evaluated, as well as genetic testing in a point system; this assessment allows you to calculate the likely and very likely diagnosis. The tactics

of drug therapy and the possibility of optimizing it are considered, the advantage of liver transplantation is evaluated. Two clinical observations of Wilson-Konovalov's disease are presented, demonstrating the capabilities of various diagnostic methods (1st observation) and features of the course of the hepatic form of the disease (2nd observation).

Keywords: hepatocerebral dystrophy (Wilson-Konovalov disease), disorders of copper metabolism, ceruloplasmin, hepatic form, abdominal form, neurological disorders, diagnosis, D-penicillamine, zinceral, liver transplantation

Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона–Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация) – редкое наследственное заболевание, вызванное нарушением обмена меди, и избыточным накоплением ее в различных органах и тканях. Заболевание проявляется преимущественно поражением печени и ЦНС (чечевичных ядер, подкорки и коры), а также коричнево-зеленой пигментацией края роговицы (кольцо Кайзера–Флейшера), поражением почек. Печень играет ключевую роль в реализации генетического дефекта.

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным латентным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим полиморфизмом клинической симптоматики.

Важно отметить, что своевременное назначение патогенетической терапии при БВК у детей сопровождается регрессом клинической симптоматики, предотвращением формирования цирроза печени и неврологической симптоматики, улучшением качества жизни пациентов. Ввиду этого со времени описания и до настоящего времени разработка диагностики БВК сохраняет свою актуальность.

Эпидемиология

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) регистрируется по всему миру, частота встречаемости в популяции колеблется в различных регионах мира от 30000 до 100000, с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90. Заболеваемость выше в популяциях, где распространены кровнородственные браки.

Генетика

Гепатоцеребральная дистрофия наследуется по аутосомно-рецессивному типу, патологический ген, расположен на длинном плече 13-й хромосомы в локусе 13q14–q21. Первоначально ген экспрессируется преимущественно в печени. Ген, ответственный за развитие заболевания, кодирует медьтранспортную АТФ-азу (АТФ-аза 7В, АТФ-аза 2, АТФ-аза Р-типа), подверженную большому количеству мутаций. Ген АТР7В состоит из 21 экзона и 7,5 тыс. гетероциклических оснований нуклеиновой кислоты. Известно около пятисот мутаций гена АТР7В. Из них у 380 установлена роль в патогенезе заболевания. Наиболее распространённой мутацией в гене АТР7В среди европеоидной расы является мутация 3207C>A (H1069Q – замена гистидина на глутамин) в экзоне 14 [1]. Среди пациентов с БВК, проживающих в странах Центральной, Восточной и Северной Европы, насчитывается около 50–80% носителей хотя бы одной аллели с данной мутацией. В западной популяции встречаются также мутации в экзоне 8 (2299insC, G710S) в экзоне 15 (3402 delC), в экзоне 13 (R969Q). Однако частота встречаемости

Нужно постоянно помнить о БВК и включать в диагностический поиск у больных молодого возраста с патологией печени неуточнённого генеза: хронический гепатит, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, болезни накопления.

Впервые заболевание было описано немецкими врачами К. Вестфалем (1883) и А. Штрюмпелем (1898) и названо «псевдосклерозом» из-за сходства неврологической симптоматики при этом заболевании с рассеянным склерозом. В 1912 г. английский невролог С. Вильсон опубликовал описание клинической и патологоанатомической картины заболевания у молодых людей с сочетанным поражением печени и мозга, названного им «прогрессирующая гепатолентикулярная дегенерация». Советский невролог Н. В. Коновалов (1960) предложил термин «гепатоцеребральная дистрофия», обратив внимание, что изменения в мозге никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами, а имеют диффузный характер. В отечественной литературе это заболевание традиционно носит название «болезнь Вильсона–Коновалова».

Выявлена полная конкордантность по болезни Вильсона–Коновалова у однояйцевых близнецов, что свидетельствует об очень высокой пенетрантности гена гепатоцеребральной дистрофии.

этих мутаций менее 10%) [2]. Частота встречаемости мутации H1069Q в российской популяции составляет 30,5%, мутации 3402 delC – 2,25% [3].

В потомстве гетерозиготных родителей насчитывается 25% больных детей, 25% здоровых детей и 50% детей гетерозиготных, у которых генотип подобен родительскому. У носителей двух одинаковых мутантных аллелей (гомозиготных носителей) мутантного гена АТР7В активность медьтранспортного бета-полипептида резко снижена, это приводит к быстрому развитию гепатоцеребральной дистрофии. Возможно носительство двух различных мутантных аллелей АТР7В, их называют *компаундные гетерозиготы*.

Заболевание проявляется при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве мутаций гена АТР7В. 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 1:90 до 1:500 человек.

Патогенез

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.

Ген, ассоциированный с БВК, обозначаемый как АТР7В, был клонирован в 1933 г. несколькими независимыми группами ученых. Этот ген кодирует трансмембранный белок АТФазу7В, связывающий 6 атомов меди и переносящий их внутри гепатоцита к лизосомам. Лизосомы осуществляют дальнейший транспорт меди через канальцевую мембрану в желчные протоки. При участии АТФазы7В, расположенной в аппарате Гольджи, происходит встраивание меди в церулоплазмин, который представляет собой α 2-глобулин, транспортирующий медь в кровь.

При БВК зарегистрировано более 500 мутаций гена АТР7В, из них 380 установлены в патогенезе заболевания. [1,5] Наиболее частая мутация Н1069Q (замена гистидина на глютамин в 1069-й позиции протеина) обуславливает около 40% случаев заболевания гепатоцеребральной дистрофией в Европе и Америке [2]. Мутация гена приводит к дефектам в структуре АТФазы7В, что вызывает нарушение синтеза церулоплазмينا и снижение экскреции меди в желчь. Изменение процесса синтеза церулоплазмينا приводит к низкому содержанию церулоплазмينا в сыворотке крови, которое имеет диагностическое, но не патогенетическое значение.

Механизмы токсичности меди

Медь служит прооксидантом, и ее накопление ведет к повышенной продукции свободных гидроксильных радикалов, которые вызывают повреждение печени и мозга. Эта гипотеза подтверждается снижением содержания в печени антиоксидантов (восстановленного глутатиона и витамина Е); увеличением циркулирующих продуктов перекисного окисления липидов и снижением уровня витамина Е в плазме больных с болезнью Вильсона–Коновалова и животных с экспериментальной перегрузкой медью [5].

Митохондрии печени служат потенциальными мишенями действия оксидантов. Нарушение дыхательной цепи митохондрий и снижение активности цитохром-С-оксидазы увеличивает продукцию свободных радикалов благодаря утечке электронов из дыхательной цепи. С другой стороны, перегрузка митохондрий свободной медью ведет к их структурным изменениям и нарушению митохондриального гомеостаза [6]. Повреждающее действие меди связано также с инактивацией ферментов митохондрий головного мозга.

Среди механизмов повреждающего действия меди существенное значение придается блокированию SH-групп. Медь легко соединяется с SH-группами глутатиона и многих ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Это приводит к энергетическому голоданию, к которому наиболее чувствительна ЦНС. Сходное повреждение имеется в печени с включением в митохондрии нерастворимой формы меди.

У 15% больных с несомненной болезнью Вильсона–Коновалова отмечается нормальный уровень церулоплазмينا в сыворотке крови. Можно предположить, что мутации гена при болезни Вильсона–Коновалова могут в разной степени влиять на различные функции АТФазы7В. Вследствие этого у некоторых больных нарушение экскреции меди желчью может не сопровождаться изменением ее встраивания в церулоплазмин и, следовательно, содержание церулоплазмينا в крови не будет изменяться [4]. С помощью биопсии печени у больных гепатолентикулярной дегенерацией с нормальным содержанием церулоплазмينا обнаружено избыточное количество меди даже на доклинической стадии.

При БВК увеличена абсорбция меди в кишечнике, в 95% случаев снижена экскреция меди с желчью. При этом заболевании экскреция меди с желчью составляет лишь 0,2–0,4 мг/сут (при норме до 2 мг/сут), что приводит к избыточному ее накоплению в печени несмотря на повышение выделения с мочой.

Свободная медь, накапливающаяся в тканях, блокирует SH-группы многих ферментов. Следствием недостаточного использования меди становится депонирование ее 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.

Желчь – основной физиологический путь экскреции меди из печени. Известно, что билиарный цирроз или атрезия желчных протоков, а также холестаз любой другой этиологии могут вызвать значительную задержку меди. Важно отметить, что уровень церулоплазмينا у этих больных остается нормальным.

В начале заболевания, когда клинические признаки отсутствуют (I стадия), медь накапливается экстрализосомально в цитозоле печеночных клеток. Медь, связанная с SH-группами цитозольных протеинов, затрудняет секрецию гепатоцитами белков и триглицеридов.

Этим объясняется довольно ранний стеатоз гепатоцитов и появление телец Маллори у больных гепатоцеребральной дистрофией.

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. Медь, сконцентрированная в лизосомах, вызывает переокисление липидов и повреждение лизосомальных мембран с последующим выходом вредных кислых гидролаз в цитоплазму гепатоцитов. В этой стадии наблюдаются некроз гепатоцитов, развитие хронического гепатита и гемолитической анемии.

В III стадии болезни усиленное накопление меди в печени становится причиной стимуляции синтеза коллагена под влиянием перекисного окисления липидов, приводя к развитию фиброза

и цирроза печени. Повышенное накопление меди в головном мозге, роговице, дистальных отделах почечных канальцев приводит к развернутой картине болезни с характерными клиническими симптомами [7].

В настоящее время используется классификация БВК, построенная на клинических признаках болезни, оценке сочетания поражения печени и центральной нервной системы, предложенная J. Walsh (1983 г.):

Клиническая картина

Гепатоцеребральная дистрофия характеризуется длительным латентным течением, особенно на начальных стадиях болезни и большим многообразием клинических симптомов. Основными являются симптомы поражения печени и ЦНС. Неврологические проявления болезни чаще всего приходятся на возраст от 11 до 25 лет, а поражение печени у тех же больных имеется в 5–6-летнем возрасте и даже раньше.

Поражение печени, клинически явное или латентное, имеет место у всех больных с БВК, и предшествует поражению других органов. Однако только у половины пациентов болезнь проявляется клиническими признаками поражения печени.

Печень в первую очередь подвергается токсическому воздействию меди. При гепатоцеребральной дистрофии выделяют три основных варианта клинического течения поражения печени: первый – наиболее частый вариант характеризуется длительным латентным поражением печени, проявляющимся на стадии цирроза с его осложнениями; второй – по типу хронического гепатита, не отличающегося от гепатита другой этиологии; третий – по типу фульминантного гепатита.

При первом варианте поражение печени может долгое время оставаться бессимптомным или иметь стертую клиническую картину, поэтому заболевание чаще диагностируется лишь при появлении неврологической симптоматики. На начальной стадии болезни изменения в пунктах печени неспецифические – мелко- и среднекапельная жировая дистрофия, некрозы единичных гепатоцитов, иногда перипортальный фиброз.

Клиническая картина хронического гепатита при БВК трудно отличима от поражения печени другого генеза. Характерной чертой хронического гепатита при БВК является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и билирубинового обмена с высоким уровнем активности при морфологическом исследовании биоптатов печени. БВК может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с высоким уровнем аминотрансфераз, неспецифических аутоантител и гипергаммаглобулинемией. Поэтому необходимо исключать болезнь Вильсона-Коновалова и у больных с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии.

При прогрессировании процесса развивается **цирроз печени** с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью. Болезнь Вильсона-Коновалова может десятилетиями и более проявляться признаками цирроза печени, часто с указанием на заболевание циррозом печени у других членов

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

Согласно классификации Н. В. Коновалова, различают 5 форм гепато-церебральной дистрофии (1960 г.), в зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы а также характера экстрапирамидной симптоматики.

семьи. Ввиду этого необходимо исключать БВК у всех пациентов с циррозом неизвестной этиологии.

Правильной диагностике способствуют выявление кольца Кайзера-Флейшера, исследование активности церулоплазмينا, биопсия печени.

Фульминантная печеночная недостаточность – редкий и наиболее неблагоприятный вариант поражения печени при гепатоцеребральной дистрофии. Развивается остро у подростков и молодых пациентов. Клиническая картина характеризуется прогрессирующей желтухой, асцитом, печеночной и почечной недостаточностью. Почти всегда развивается на фоне цирроза печени. Часто ей сопутствует гемолитическая анемия, связанная с массивным освобождением меди из гепатоцитов. В отличие от острых вирусных и токсических гепатитов активность аминотрансфераз, часто с преобладанием АсАТ, а также ЩФ значительно ниже у больных фульминантным гепатитом с БВК. Уровень меди в моче и сыворотке крови очень высокий, содержание церулоплазмينا обычно низкое, но может быть и нормальным, потому что церулоплазмин является компонентом острой воспалительной реакции. При гистологическом исследовании выявляются микровезикулярная жировая дистрофия, коагуляционные некрозы гепатоцитов. Единственным эффективным методом лечения служит трансплантация печени.

Существует еще абдоминальная форма Керара, при которой поражение печени преобладает на всем протяжении болезни и рано осложняется печеночной недостаточностью [8].

Характерно постоянное наличие больших количеств несвязанной меди в сыворотке крови и повышенное отложение ее не только в печени, но и в других органах. Это может приводить к повреждению головного мозга с развитием нейропсихических проявлений, роговицы, почек, гемолизу эритроцитов.

Среди неврологических симптомов следует выделить флексорно-экстензорный тремор, характерный для дрожательной формы болезни. 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. Неврологические симптомы дрожательно-ригидной формы демонстрируют различные сочетания тремора

и ригидности. Кроме того, определяют гипомимию, гиперсаливацию, затрудненную монотонную речь, снижение интеллекта. Акинетико-ригидная форма сопровождается ярко выраженным ригидным синдромом, затрагивающим различные группы мышц. В развернутой стадии болезни выявляется характерный гиперкинез по типу «бьющихся крыльев», к которому могут присоединиться интенционный компонент, дизартрия и дисфагия, мозжечковые расстройства, миоклонии. Отмечаются гиперсаливация, макроглоссия, снижение интеллекта. Без специфической терапии нарастание симптоматики приводит к выраженным контрактурам, обездвиженности, грубой деменции. Экстрапирамидно-корковая встречается реже других форм. Типичные для БВК нарушения осложняются пирамидными парезами, эпилептиформными припадками, тяжелым нарушением интеллекта.

Поражение почек при гепатоцеребральной дистрофии проявляется периферическими отеками, незначительной протеинурией, повышением концентрации креатинина сыворотки крови. Как ранний симптом может наблюдаться макро- и микрогематурия.

Иммуноглобулин А нефропатия, вторичная по отношению к болезни Вильсона-Коновалова, наблюдается редко. При гистологическом исследовании выявляется пролиферация мезенгиального эпителия и отложения в нем IgA -комплексов [9].

Характерны повреждения проксимальных канальцев почек с их дисфункцией: аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, микрогематурия (синдром Фанкони). Наиболее часто в моче обнаруживают треонин, тирозин, лизин, валин, фенилаланин. Канальцевый ацидоз часто приводит к образованию камней [10].

Острый внутрисосудистый гемолиз часто осложняет течение болезни Вильсона-Коновалова, у 15% больных могут наблюдаться его клинические проявления. Гемолиз обычно временный, проходит самостоятельно, за несколько лет предшествуя ярким клиническим признакам поражения печени. Дифференцируют его от несфероцитарной Кумбс-отрицательной гемолитической анемии. Иногда острый гемолиз может наблюдаться одновременно с ОПН. Смерть в этих случаях наступает от острой печеночной и почечной недостаточности. Предполагается влияние большого количества свободной меди в плазме на мембраны эритроцитов и гемоглобин.

При болезни Вильсона-Коновалова могут наблюдаться другие внепеченочные проявления: эндокринной системы (олиго- и аменорея, самопроизвольные аборт у женщин, ожирение, увеличение щитовидной железы), болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, а также костно-суставной синдром с остеопорозом или

остеомаляцией, поражением коленных суставов и позвоночника. Поражение сердца, острый рабдомиолиз скелетных мышц встречаются редко.

У больной А., 16 лет, с 12-летнего возраста появилось дрожание рук, постепенно присоединилось дрожание ног, шаткость походки, носовые кровотечения. К врачам не обращалась, хотя состояние постоянно ухудшалось; год назад речь стала затрудняться из-за дрожания языка. Две старшие сестры больной страдали подобным заболеванием, одна из них умерла. Консультирована в клинике нервных болезней ММА, выявлено снижение содержания церулоплазмينا сыворотки крови, диагностирована гепатоцеребральная дистрофия. Для выяснения состояния печени и проведения лечения D-пенициллинамом госпитализирована в клинику факультетской терапии.

При обследовании внепеченочные знаки не выявлены. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Кольцо Кайзера-Флейшера не обнаружено. Неврологический статус: гипомимия, тремор пальцев вытянутых рук, несколько больше слева, тремор при пяточно-коленной пробе интенционного типа. Парезов нет, но сухожильные рефлексы повышены. Двусторонний симптом Бабинского. Дистония с элементами нарастания тонуса при повторных движениях в левых конечностях; при ходьбе резко уменьшены физиологические синкинезии. Дисфория с ипохондрическими опасениями, суицидальные высказывания. Анализ крови: эритроцитов – $4,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 138 г/л , лейкоцитов – $6,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $0,2 \times 10^{12}/\text{л}$; СОЭ – 10 мм/ч . Выявлено 2-кратное повышение активности сорбитдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы. Функциональные пробы печени не изменены. В пунктате печени гепатоциты в состоянии зернистой, гидропической и баллонной дистрофии, некроз единичных гепатоцитов. Встречаются двоядерные гепатоциты, гепатоциты с большим ядром и фигурами розеток. Портальные тракты с единичными гистиолимфоцитарными инфильтратами.

Начато лечение D-пенициллинамом в таблетках по 150 мг от 6 до 8 таблеток в сутки. Через 2 нед. от начала приема препарата значительно уменьшился тремор языка, рук, стала более устойчивой походка, появилась уверенность при выполнении пальценосовой пробы.

Таким образом, анамнез, экстрапирамидные расстройства в сочетании с патологией печени, снижение содержания церулоплазмينا давали основание для диагностики болезни Вильсона-Коновалова, несмотря на отсутствие кольца Кайзера-Флейшера. Поражение печени не сопровождалось яркой клинической симптоматикой и изменением функциональных проб, но четко документировалось исследованием биоптата печени.

Заслуживает внимания следующее наблюдение

У больной М., 23 года, гепатоцеребральная дистрофия диагностирована в Клинике госпитальной терапии ММА. Симптомы поражения печени на много лет опередили неврологическую симптоматику. Первые симптомы болезни – желтуха и боль в животе – появились в 8-летнем возрасте;

диагностирован «острый вирусный гепатит». Резкое ухудшение состояния в 15-летнем возрасте сопровождалось отеками, асцитом. В последующие 7 лет наблюдалась ремиссия, состояние оставалось вполне удовлетворительным: закончила школу и институт. В возрасте 22 лет развилось

новое обострение болезни с отеками и асцитом, появилась пупочная грыжа. Выявлены признаки портальной гипертензии, гепатолиенальный синдром, гиперспленизм, печеночная недостаточность, диагностирован цирроз печени.

В клинику поступила по экстренным показаниям в состоянии печеночной прекомы. На фоне дезинтоксикационной терапии состояние больной значительно улучшилось, в последующем почти полностью исчез асцит, уменьшились отеки. Однако обращала на себя внимание выраженная церебральная патология: амимия, гиперкинезия, повышенный мышечный тонус по экстрапирамидному типу, которые не уменьшались по мере улучшения состояния больной, а даже прогрессировали. Это вынудило усомниться в диагнозе цирроза печени вирусной этиологии и заподозрить болезнь Вильсона–Коновалова. Диагноз был подтвержден невропатологом. При дальнейшем обследовании выявлено снижение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови, обнаружено кольцо Кайзера–Флейшера. Терапия D-пеницилламином привела к сглаживанию неврологической симптоматики, но усилила гепатоцеллюлярную недостаточность: уровень билирубина сыворотки крови возрос до 159,0 мкмоль/л (9,3 мг%), протромбин снизился до 30%, АсАТ – 112 ЕД, АлАТ – 207 ЕД. Через 2 мес.

Диагноз

Диагноз можно установить на основании типичной клинической картины: поражение печени и нервной системы, семейный характер заболевания, кольцо Кайзера–Флейшера – отложение меди в периферическом эндотелии роговицы, выявляемое при исследовании с помощью щелевой лампы. Следует отметить, однако, что кольцо Кайзера–Флейшера появляется на поздних стадиях болезни и может отсутствовать у детей и больных молодого возраста. Кроме того, оно неспецифично и может наблюдаться при первичном билиарном циррозе.

Подозрение на наличие гепатоцеребральной дистрофии должно возникнуть при:

- неуточненной этиологии хронического гепатита и цирроза;
- fulminантной печеночной недостаточности;
- необъяснимом повышении уровня аминотрансфераз;
- наличии соответствующих неврологических изменений неустановленной этиологии, изменении поведения, координации движений;
- психических симптомах, сочетающихся с признаками заболевания печени;
- необъяснимой приобретенной гемолитической анемии;
- семейном анамнезе по гепатоцеребральной дистрофии.

Диагноз подтверждается данными о нарушении обмена меди: снижение или отсутствие активности церулоплазмينا в сыворотке крови (обычно менее 200 мг/л при норме от 200 до 600 мг/л). Эти данные выявляют у 95% больных и 10% здоровых гетерозиготных носителей. На болезнь Вильсона–Коновалова указывают:

больной произведено грыжесечение (ущемленная пупочная грыжа). Оперативное вмешательство значительно ухудшило состояние, на 5-й день развилась печеночная кома – и больная умерла.

Патологоанатомический диагноз: болезнь Вильсона–Коновалова; смешанный цирроз печени (масса печени – 500 г); спленомегалия (масса селезенки – 600 г); асцит (800 мл). Расширение вен нижней трети пищевода. Желтушный нефроз. Набухание вещества головного мозга. Мелкие кисты в подкорковых узлах. Кольцо Кайзера–Флейшера. Состояние после грыжесечения по поводу ущемленной пупочной грыжи. Ателектаз нижней доли левого легкого.

Таким образом, в приведенном наблюдении была абдоминальная форма гепатоцеребральной дистрофии, проявлявшаяся в течение 14 лет преимущественно симптомами поражения печени. На начальном этапе заболевание ошибочно расценивалось как ОВГ, а в последующем как цирроз печени, и долгие годы патогенетическая терапия не проводилась. Назначение D-пенициллама в терминальной стадии болезни способствовало уменьшению неврологической симптоматики, но не могло предотвратить прогрессирования уже имевшейся тяжелой печеночно-клеточной недостаточности.

- увеличение содержания не связанной с церулоплазмином меди в сыворотке крови (100 мкг/л и более);
- повышение содержания меди в органах, в частности в биоптатах печени (свыше 250 мкг/г сухой массы);
- повышение экскреции меди с мочой (более 200 мкг/сут при норме менее 70 мкг/сут).

Предложено определять содержание меди не в суточном количестве мочи, а в первой порции утренней мочи. Результаты, полученные с помощью этих методов, оказались вполне сопоставимыми. Определение меди первой порции утренней мочи является более точным, быстрым и дешевым методом [11].

Для количественного определения меди в биоптатах печени используют атомноабсорбционную спектрофотометрию, рентгеноструктурный анализ.

Гистологическое выявление меди производится с помощью окраски рубиановой кислотой, роданином и орсеином, но диагностическое значение их ограничено.

Трудности в диагностике могут возникнуть при изолированном поражении печени и у детей без клинической симптоматики. По сравнению с больными с неврологическими проявлениями (в 90% выявляется кольцо Кайзера–Флейшера и у 85% сывороточный церулоплазмин менее 200 мг/л), у больных с изолированным поражением печени только у 17% определяется кольцо Кайзера–Флейшера и у 65% – снижение уровня церулоплазмينا.

Генетическое исследование существенно затруднено из-за большого количества мутаций гена АТР7В, этим объясняется невозможность использования его для скрининговой диагностики заболевания.

Вместе с тем в семьях больных, когда мутация про-банда известна, возможна прямая генетическая диагностика гепатоцеребральной дистрофии [3,12].

В трудных случаях предлагается провести генетическое исследование микросателлитных маркеров (D13S295, D13S296, D13S301), а также окраску биоптатов печени на содержание меди роданином.

Разработаны методы пренатальной диагностики для семей, в которых имеются больные гепатоцеребральной дистрофией.

Для диагностики болезни Вильсона–Коновалова используют поглощение печенью радиоактивной меди. Эта методика имеет особую ценность для выявления не только больных с гепатоцеребральной дистрофией, но и гетерозиготных носителей. Соотношение радиоактивности печени через 24 и 2 ч после внутривенного введения радионуклида в норме равно 1,4–9, тогда как при болезни Вильсона–Коновалова это соотношение составляет 0,2–0,3. Гетерозиготные носители и больные с «невильсоновскими» заболеваниями печени

имеют соотношение, равное единице. Кинетика радиоактивной меди позволяет дифференцировать болезнь Вильсона–Коновалова от гепатоцеребрального синдрома при заболеваниях печени.

Следует отметить, что диагностика БВК остается трудной, особенно при наличии активного заболевания печени. Ни один из доступных лабораторных тестов не является совершенным и не может быть специфичным. Для того, чтобы преодолеть диагностическую проблему, объединяют клинические признаки (кольца Кайзера–Флейшера, неврологические симптомы) и лабораторные показатели (медь в сыворотке крови, моче, печени; сывороточный церулоплазмин; генетическое тестирование), которые оцениваются от 0 (отсутствует) до 2 (присутствует). Затем суммируют признаки и рассчитывают Лейпцигский балл. Если оценка ≥ 4 , диагноз болезни Вильсона очень вероятен [13]. Для бессимптомных братьев и сестер больных с БВК наиболее надежным подходом является мутационный анализ.

Лечение

Патогенетическая терапия гепатоцеребральной дистрофии направлена на выведение избытка меди из организма для предупреждения ее токсического воздействия.

Назначают диету № 5, богатую белком, с ограничением содержащих медь продуктов (баранина, куры, утки, колбасы, рыба, ракообразные, шампиньоны, кресс-салат, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, каштаны, шоколад, какао, мед, перец и др.). Используют препараты, связывающие и выводящие медь из организма.

Схемы лечения:

Д-пеницилламин получил наибольшее распространение при лечении гепатоцеребральной дистрофии:

- Д-пеницилламин в дозе 0,3–1,3 до 3–4 г/сут в зависимости от величины экскреции меди с мочой. Оптимальная доза препарата на начальном этапе лечения (1 год) 1,5–2,0 г/сут в 3–4 приема за полчаса до еды. Поддерживающая терапия – 0,75–1,0 г/сут. Лечение проводят пожизненно.

Доза препарата должна устанавливаться ежедневно, а при длительном лечении каждые 2 года на основании выделения меди с мочой, контрольных биопсий печени и определения содержания меди в биоптатах печени.

Ввиду того что пеницилламин дает антипиридоксинный эффект, к лечению добавляют:

- пиридоксин в дозе 25–50 мг/сут внутрь.

Механизм действия препарата точно не установлен, предполагают, что он образует хелатные соединения с медью, которые легко фильтруются через почечные клубочки, т.е. увеличивается выведение меди с мочой. Кроме того, препарат ингибирует синтез коллагена, увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона.

Клиническое улучшение под влиянием лечения выражается в сглаживании неврологической симптоматики, снижении активности воспалительного процесса в печени. При успешной терапии под влиянием Д-пеницилламина выведение меди

с мочой увеличивается в 3–5 раз. В литературе есть описания полного исчезновения как клинических симптомов, так и активности хронического гепатита и цирроза по данным биопсии печени спустя годы после применения препарата [14].

При лечении Д-пеницилламином возможны гематологические, почечные и кожные осложнения. Злокачественный агранулоцитоз, преходящая тромбо- и лейкопения наиболее часто наблюдаются в первые 6 нед. лечения, контрольные анализы крови вначале делают 3 р./нед., а затем 1 р./мес.

Нефротический синдром выявляется обычно в период от 2 мес. до 2 лет после начала лечения. Он может исчезать спонтанно или при применении глюкокортикоидов.

Кожные осложнения – локальная и генерализованная эритема, уртикарные высыпания, геморрагические кожные экстрavasаты, сухость кожи лица. Прекращение приема Д-пеницилламина приводит к исчезновению кожных осложнений.

Из других осложнений возможны диспепсические расстройства, снижение или потеря вкуса.

Не рекомендуется самостоятельное прекращение лечения Д-пеницилламином даже на фоне хорошего самочувствия, так как это может вызвать рецидив заболевания с резким ухудшением, вплоть до развития фульминантного гепатита.

Противопоказанием к лечению Д-пеницилламином служат лейкопения, тромбоцитопения, а также прекома и кома.

При выраженных токсических эффектах применяется другое хелатообразующее соединение – триэтилена тетрамин дигидрохлорид. Наряду с образованием хелатных комплексов с медью препарат снижает всасывание меди в кишечнике. Доза препарата:

- триэтилен тетрамин дигидрохлорид в дозе 1–2 г/сут в 3 приема.

При непереносимости обоих веществ применяется триентин (тетратиомолибдат аммония):

- триентин в дозе 120–200 мг/сут внутрь.

Препарат блокирует всасывание меди из кишечника, а также связывает медь в тканях в метаболически инертной форме. На фоне лечения триентином, особенно у женщин, может развиться железодефицитная анемия, которая корректируется препаратами железа.

Побочные эффекты: подавление костномозгового кроветворения и деструкция костей у растущих животных, в связи с этим ограничено применение препарата у детей.

Альтернативный метод лечения – применение значительно менее токсичного, чем D-пенициллина, сульфата цинка: он тормозит абсорбцию меди в кишечнике. Дозировка:

- цинка сульфат в дозе 150 мг/сут по 50 мг 3 р./день между приемами пищи.

Цинк относительно безопасный, из побочных эффектов отмечаются нарушение функции ЖКТ и головная боль. Вероятность побочных реакций можно уменьшить использованием оксида, а не сульфата цинка. Лечение во время беременности не прекращают. Рекомендуются доза D-пенициллина может быть снижена во второй половине беременности, возможен перевод на поддерживающее лечение цинком.

Назначение препаратов цинка может рассматриваться как наилучший вариант терапии больных в предсимптомной стадии заболевания [15].

В лечении гепатоцеребральной дистрофии широко применяют витамины B1 и B6, так как при этом заболевании избыточные количества меди блокируют их активность. Рекомендованы препараты, улучшающие обмен гепатоцитов, антиоксиданты.

Трансплантация печени показана больным гепатоцеребральной дистрофией, проявляющейся фульминантной печеночной недостаточностью;

неэффективности терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов декомпенсированным циррозом и развитии прогрессирующей недостаточности печени при самостоятельном прекращении лечения.

Выживаемость пациентов в течение года после urgentной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при БВК достигает 70%, в отсутствие трансплантации выживают только отдельные больные. При трансплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза выживаемость пациентов в течение года составляет 95%, через 5 лет – 83%, через 10 лет – 80%. Общий результат трансплантации оценивается как отличный, рецидивов заболевания не наблюдается [7].

Улучшение неврологической симптоматики после трансплантации наблюдается более чем в 50% случаев. Однако, если неврологическая симптоматика персистирует более 2 лет на фоне лечения, улучшение результатов после проведения ортотопической трансплантации печени или продолжения хелаторной терапии маловероятно.

Прогноз. Течение болезни прогрессирующее, ведущее к инвалидности. Прогноз значительно улучшился с применением D-пенициллина; на ранних стадиях болезни он в ряде случаев способствует нормализации клинической картины и сохранению работоспособности. Терапия на поздних стадиях болезни не предотвращает осложнений цирроза печени.

Профилактика заключается в раннем обнаружении гетерозиготного наследования. Существенное значение для успеха терапии и предотвращения тяжелых поражений нервной системы и печени имеет ранняя диагностика болезни.

При выявлении дефектного гена в гомозиготном состоянии лечение связующими медь препаратами может быть начато в возрасте 3 лет и старше.

Литература | References

1. Sturm E., Piersma F. E., Tanner M. S., Socha P., Roberts E. A., Shneider B. L. Controversies and Variation in Diagnosing and Treating Children With Wilson Disease: Results of an International Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1): 82–7.
2. European Association for Study of Liver; EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671–85.
3. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей. Клинические рекомендации. – 2016–36с.
Disorders of copper metabolism (Wilson's Disease) in children. Clinical guidelines. – 2016–36с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени желчных путей. – М.: ГЭОТАР, 1999. – 797 с.
Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver biliary tract. – М.: GEOTAR, 1999. – 797 с.
5. Ferenci P., Gillian T. C., Gitlin J. D. et al. An international symposium on Wilson's and Menkes diseases // *Hepatology.* 1996; V. 24. P. 716–721.
6. Zischka H., Einer C. Mitochondrial copper homeostasis and its derailment in Wilson disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology/ Volume 102,* September 2018, Pages 71–75.
7. Подымова С. Д. «Болезни печени: руководство для врачей. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018–984с
Podymova S. D. / *Liver Diseases: Manual. – The 5th ed., revised and supplemented. – Moscow: Medical Informational Agency, 2018. – 984 p.*
8. Подымова С. Д., Яснова Н. Н. Печень и гепатоцеребральная дистрофия. *Тер. Арх.* – 1983–10 – с.9–13
Podymova S. D., Yasnova N. N. Liver and hepatocerebral dystrophy. *Rubbed archive* 1983; 10: 9–13
9. Shimamura, Y., Maeda, T., Gocho, Y. et al. CEN Case Rep (2018). Immunoglobulin A nephropathy secondary to Wilson's disease: a case report and literature review <https://doi.org/10.1007/s13730-018-0365-7>
10. Di Stefano V, Lionetti E, Rotolo N, La Rosa M, Leonardi S. Hypercalciuria and nephrocalcinosis as early feature of wilson disease onset: description of a pediatric case and literature review. *Hepat Mon.* 2012;12(8): e6233
11. Ullah, A.K.M.A., Maksud, M.A., Khan, S.R. et al. *Biol Trace Elem Res* (2018). Morning (First) Urine Copper Concentration: a New Approach for the Diagnosis of Wilson's Disease <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1547-z>

12. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И., Баязутдинова Г.М., Жученко Н.А., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю. Клиническая ценность секвенирования гена АТР7В в диагностике болезни Вильсона-Коновалова. Медицинская генетика. 2016; 15 (7): 14–16.
Balashova M. S., Solov'eva O.V., Fastovets S. V., Tulusanovskaya I. G., Filimonov M. I., Bayazutdinova G. M., Zhuchenko N. A., Ignatova T. M., Asanov A. Y. The clinical value of АТР7В sequencing in the diagnosis of Wilson's disease. Medical Genetics. 2016;15(7):14–16.
13. Ferenci P. Handbch Clin Neurol. 2017;142:171–180. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00014-8. Diagnosis of Wilson disease.
14. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Шапошникова Н.А. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 7 (119): 108–111.
Golovanova E. V., Lazebnik L. B., Konev Yu.V., Shaposhnikova N. A. Wilson's disease (hepatolenticular degeneration, dystrophia hepatocerebralis) diagnosis, treatment and dispensary observation Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015; 119 (7): 108–111
15. Roberts Eve A., Socha Piotr Wilson disease in children. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00012-4>