

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45

## Нутриционный статус при болезни Вильсона-Коновалова и его влияние на уровень окислительного стресса

Барановский А. Ю.<sup>1</sup>, Белодедова А. С.<sup>1</sup>, Федорова Т. Ф.<sup>2</sup>, Кондрашина Э. А.<sup>1</sup>, Пальгова Л. К.<sup>1</sup>, Райхельсон К. Л.<sup>1</sup>, Григорьева Е. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», 194017, г. Санкт-Петербург, проспект Мориса Тореца, 72

### Nutritional status at Wilson's disease and its effect on oxidative stress

A. Yu. Baranovsky<sup>1</sup>, A. S. Belodedova<sup>1</sup>, T. F. Fedorova<sup>2</sup>, E. A. Kondrashina<sup>1</sup>, L. K. Palgova<sup>1</sup>, K. L. Raikhelson<sup>1</sup>, E. Yu. Grigoreva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg University, 199034, Saint Petersburg, 7/9 Universitetskaya Embankment

<sup>2</sup> Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, 194017, Saint Petersburg, 72 Toreza Avenue

**Для цитирования:** Барановский А. Ю., Белодедова А. С., Федорова Т. Ф., Кондрашина Э. А., Пальгова Л. К., Райхельсон К. Л., Григорьева Е. Ю. Нутриционный статус при болезни Вильсона-Коновалова и его влияние на уровень окислительного стресса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45

**For citation:** Baranovsky A. Yu., Belodedova A. S., Fedorova T. F., Kondrashina E. A., Palgova L. K., Raikhelson K. L., Grigoreva E. Yu. Nutritional status at Wilson's disease and its effect on oxidative stress. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 39–45. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45

**Барановский Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

**Белодедова Александра Сергеевна**, аспирант научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

**Федорова Тамара Федоровна**, к.м.н., доцент, заведующая отделением терапии и восстановительного лечения

**Кондрашина Элина Александровна**, к.м.н., доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

**Пальгова Людмила Константиновна**, д.м.н., профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

**Райхельсон Карина Леонидовна**, д.м.н., профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

**Григорьева Елена Юрьевна**, ассистент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

**Andrey Yu. Baranovsky**, Head of the Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology, Professor, Doctor of Medical Science; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

**Alexandra S. Belodedova**, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology, Post-graduate Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2807-5269>

**Tamara F. Fedorova**, Head of Therapy and rehabilitation department; Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9729-2913>

**Elina A. Kondrashina**, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

**Ludmila K. Palgova**, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology, Professor, Doctor of Medical Science; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>

**Karina L. Raikhelson**, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology, Professor, Doctor of Medical Science; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

**Elena Yu. Grigoreva**, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology, assistant; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6159-7539>

✉ **Corresponding author:**

**Белодедова Александра Сергеевна**  
Alexandra S. Belodedova  
[doctorbelodedova@yandex.ru](mailto:doctorbelodedova@yandex.ru)

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение особенностей нутриционного статуса у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова в зависимости от стадии поражения печени и оценка влияния недостаточности питания на уровень окислительного стресса

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 73 пациента, из которых 33 (15 мужчин и 18 женщин) имели подтвержденный диагноз «болезнь Вильсона-Коновалова». У всех пациентов с болезнью

Вильсона-Коновалова (группа исследования) имелось поражение печени: нецирротические стадии — у 12 (36,3%), цирроз печени — у 21 (63,6%). Контрольную группу составили 40 человек (20 мужчин и 20 женщин) — практически здоровые лица, без дефицита массы тела и ожирения, не имеющие заболевания печени. Всем пациентам были проведены общеклинические исследования (клинический и биохимический анализ крови), определение малоноводородальдегида (МДА) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, антропометрия с определением роста, веса и ИМТ, а так же исследование состава тела с помощью биоимпедансного анализатора «Диамант АИСТ».

**Результаты.** 1. Недостаточность питания чаще выявлялась у пациентов с циррозом печени (28,6%), нежели среди пациентов с доцирротическими стадиями (8,3%).

2. Группа пациентов с циррозом печени значительно отличалась по статусу питания от контрольной группы: ИМТ, уровни общего белка и альбумина, абсолютное число лимфоцитов и окружность мышц плеча были достоверно ниже у пациентов с циррозом печени в сравнении с контрольной группой. Снижение жировой и мышечной массы было более выражено среди женщин, чем среди мужчин с циррозом печени.

3. Группа пациентов с доцирротическими стадиями не отличалась статистически значительно от контрольной группы по большинству параметров нутриционного статуса, за исключением уровня альбумина, который был достоверно ниже у лиц обоего пола; уровни общего белка и% жировой массы были достоверно выше у мужчин доцирротическими стадиями, чем мужчин контрольной группы.

4. Показатель уровня окислительного стресса был выше пациентов с циррозом печени, в особенности при наличии недостаточности питания.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона-Коновалова; недостаточность питания; окислительный стресс, состояние питания

## Summary

**Aim.** To study characteristic features of nutritional status of patients with Wilson's disease depending on stage of liver damage and determine the impact of malnutrition on oxidative stress level.

**Methods.** The study included 73 subjects, 33 (15 men and 18 women) had a confirmed diagnosis of Wilson's disease. All patients with Wilson's disease (the study group) had liver damage: non-cirrhotic stages — 12 (36.3%), cirrhosis — 21 (63.6%). The control group consisted of 40 healthy subjects (20 men and 20 women) with neither body weight deficiency, nor obesity, nor liver disease. All patients were conducted standard blood tests (clinical and biochemical blood tests), measuring malondialdehyde (MDA) in blood serum by high-performance liquid chromatography, as well as assessment of height, weight and BMI (Body Mass Index) and analysis the body mass composition with bioelectrical impedance analyzer "Diamant AIST".

**Results.** 1. Malnutrition was more common among patients with liver cirrhosis (28.6%) than in patients with non-cirrhotic stages (8.3%).

2. The nutritional status of patients with liver cirrhosis was significantly different from the control group: BMI, total protein and albumin levels, lymphocytes and arm muscular circumference were significantly lower in patients with liver cirrhosis compared to the control group. The decrease in fat and muscular mass was more pronounced among women than men with liver cirrhosis.

3. The group of patients with chronic hepatitis did not significantly statistically differ from the control group in most nutritional status parameters, except for albumin level, which was significantly lower in persons of both sexes with non-cirrhotic stages; total protein level and body fat percent were significantly higher in men with non-cirrhotic stages than in the control group.

4. The marker of oxidative stress level was significantly higher in patients with liver cirrhosis, and was higher in patients with malnutrition.

**Keywords:** Wilson's disease; malnutrition; oxidative stress, nutritional status

## Введение

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) – редкое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит мутация гена, кодирующего медь-транспортирующую АТР-азу 7В, что приводит к нарушению процесса выведения меди из организма и к избыточному накоплению ее в тканях и внутренних органах (в печени, головном мозге и других органах) [1]. При своевременной диагностике и лечении прогноз благоприятный, в то

время как поздняя диагностика заболевания практически всегда приводит к летальному исходу [2].

Различают печеночную (острый и хронический гепатит, цирроз печени, фульминантная печеночная недостаточность) и неврологическую формы заболевания (дрожательно-ригидный, дрожательный, ригидно-аритмо-гиперкинетический и экстрапиримидно-корковый варианты) [1]. Первоначально медь накапливается в печени, таким образом, в детском возрасте заболевание проявляется преимущественно

но поражением печени, без признаков поражения головного мозга. Неврологическая форма заболевания более характерна для взрослых, и проявляется различным спектром неврологической симптоматики: дизартрия, дисфагия, дисфония, экстрапирамидные синдромы (гиперкинезы – тремор, дистония и синдром Паркинсона), мозжечковые нарушения [3]. Наряду с неврологическими симптомами у пациентов с неврологической формой заболевания всегда имеются облигатные признаки поражения печени, различной степени выраженности (чаще это бессимптомно или малосимптомно протекающий цирроз печени).

Для диагностики заболевания в настоящее время используется Лейпцигская количественная шкала (табл. 1), разработанная в 2001 г., согласно которой диагноз считается установленным при сумме баллов более 4 [4].

Основными принципами лечения заболевания в настоящее время являются применение медь-элиминирующих препаратов (D-пеницилламин, триентин, тетратиомолибдат и препараты цинка),

соблюдение строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе (за счет исключения из рациона продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100г – субпродукты, какао-продукты, грибы, орехи, моллюски, бобовые, гречневая и овсяная крупы) и, при необходимости, проведение трансплантации печени [1].

Необходимость соблюдения строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе, снижение белково-синтетической функции печени, и, в ряде случаев, тяжелое поражение нервной системы обуславливает наличие признаков недостаточности питания у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Недостаточность питания при заболеваниях печени ассоциирована с более высоким риском смертности, и значимо ухудшает прогноз основного заболевания [5].

**Цель исследования:** изучение особенностей нутриционного статуса в зависимости от стадии поражения печени и оценка влияния недостаточности питания на уровень окислительного стресса при болезни Вильсона-Коновалова

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 73 пациента, из которых 33 пациента (15 мужчин и 18 женщин) имели подтвержденный диагноз «болезнь Вильсона-Коновалова» (сумма баллов более 4 согласно Лейпцигской количественной шкале). У всех пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (группа исследования) имелось поражение печени: нецирротические стадии (НЦС) – у 12 (36,3%) человек, цирроз печени (ЦП) – у 21 (63,7%) человек. При этом 14 (66,7%) пациентов имели компенсированный ЦП (класс А по Чайлд-Пью), 7 (33,3%) – декомпенсированный ЦП (Классы В, С по Чайлд-Пью). У 20 (95,3%) пациентов с ЦП имелись неврологические проявления заболевания. В диагностике БВК использовалась Лейпцигская количественная шкала (2001) [4, 7], что позволяло не выполнять диагностическую биопсию печени в большинстве случаев. Пункционная биопсия печени проведена у 6 (18,2%) пациентов, требовавших дифференциальной диагностики. Из них у 4 пациентов была выявлена морфологическая картина стеатогепатита с умеренным (в 1 случае) и выраженным (в 3 случаях) фиброзом, у 2 пациентов – признаки хронического гепатита в стадии цирроза печени. Пациентам, которым не требовалось выполнение биопсии печени, наличие стадии ЦП исключалось путем выполнения транзитной эластографии с пороговым значением 8,4 кПа. [8, 9]. Все пациенты с болезнью Вильсона получали медь-элиминирующую терапию (купренил и/или препараты цинка). Контрольную группу составили 40 человек (20 мужчин и 20 женщин) – практически здоровые лица, без дефицита массы тела и ожирения, не имеющие заболевания печени. Средний возраст пациентов в группе исследования составил  $31,4 \pm 10,2$  года ( $32,4 \pm 11,4$  года – у мужчин,  $30,5 \pm 9,4$  года – у женщин), из них средний возраст у пациентов с НЦС составил  $26,7 \pm 7,5$  лет ( $25,4 \pm 6,5$  лет – у мужчин,  $27,7 \pm 8,5$  лет – у женщин), средний возраст у пациентов с ЦП составил

$34 \pm 10,7$  лет ( $35,9 \pm 11,9$  лет – у мужчин,  $32,3 \pm 9,9$  лет – у женщин). Средний возраст пациентов группы контроля составил  $34,3 \pm 8,3$  года (мужчин –  $33,2 \pm 6,9$  года, женщин –  $35,5 \pm 9,5$  лет).

Всем пациентам были проведены общеклинические исследования (клинический и биохимический анализ крови), определение малонового диальдегида в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (считающееся наиболее информативным маркером окислительного стресса) [6], антропометрия с определением роста, веса и ИМТ (индекса массы тела), измерение окружности плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом (с расчетом окружности мышц плеча) [7], а так же исследование состава тела с помощью биоимпедансного анализатора «Диамант АИСТ» и расчет индекса тощей массы для выявления снижения мышечной массы (саркопении). Индекс тощей массы рассчитывался по формуле: тощая масса (кг)/рост  $m^2$  (норма более  $15 \text{ кг}/m^2$  для женщин и более  $17 \text{ кг}/m^2$  для мужчин) [8].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы «STATISTICA 12.0». Для сравнительного анализа использовался U-критерий Манна-Уитни (непараметрический критерий для сравнения двух малых выборок [9]). При сопоставлении результатов по данным биоимпедансометрии и антропометрии пациенты были дополнительно разделены на подгруппы по полу: ЦП (11 женщин и 10 мужчин), НЦС (7 женщин и 5 мужчин), контрольная группа (20 женщин и 20 мужчин). При сопоставлении по уровню малонового диальдегида группа исследования была дополнительно разделена на следующие подгруппы: пациенты с ИМТ менее  $18,9 \text{ кг}/m^2$  (n=7) и пациенты с ИМТ более  $18,9 \text{ кг}/m^2$  (n=26). Среди пациентов с ЦП 6 пациентов были с ИМТ менее  $18,9 \text{ кг}/m^2$  15 пациентов были с ИМТ более  $18,9 \text{ кг}/m^2$ . Среди пациентов с НЦС лишь 1 пациент имел ИМТ менее  $18,9 \text{ кг}/m^2$ .

Таблица 1.

Лейпцигская количественная шкала для диагностики болезни Вильсона-Коновалова (2001)

Table 1.

Leipzig scoring system for diagnosis of Wilson's disease (2001)

Признак	Выраженность	Балл
<b>Типичные клинические симптомы и признаки</b>		
Кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга	Тяжелые	2
	Легкие	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмينا сыворотки	Нормальная (> 0,2 г/л или > 200 мг/л)	0
	0,1–0,2 г/л или 100–200 мг/л < 0,1 г/л или < 100 мг/л	1 2
Гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса	Имеется	1
	Отсутствует	0
<b>Другие методы исследования</b>		
Содержание меди в печени (при отсутствии холестаза)	В 5 раз выше верхней границы нормы (> 4 мкмоль/г или > 250 мкг/г)	2
	0,8–4 мкмоль/г или 50–250 мкг/г	1
	Нормальное (<0,8 мкмоль/г или < 50 мкг/г)	-1
	Наличие роданин- позитивных гранул	1
Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)	Нормальная (< 0,9 мкмоль/сут x 1,73 м2 или < 57 мкг/сут. x 1,73 м2)	0
	Выше верхней границы нормы в 2 раза и меньше	1
	Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы	2
Молекулярно-генетическая диагностика	Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при приеме d-пенициллина	2
	Мутации в 2-х хромосомах	4
	Мутации в 1 хромосоме Дефекты мутаций не выявлены	1 0
<b>Интерпретация результата</b>		
Диагноз установлен		≥ 4
Диагноз сомнителен, необходимо исследование большего числа показателей		3
Диагноз маловероятен		≤ 2

Таблица 2.

Показатели состояния питания и уровень церулоплазмينا в группах исследования и контроля.

Достоверные различия (p<0,05):

\* между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями;

\*\* – между циррозом печени и контрольной группой;

\*\*\* между нецирротическими стадиями и контрольной группой

Table 2.

Measures of nutritional status and ceruloplasmin level in the study and the control groups.

Significant differences (p < 0.05):

\* between patients with liver cirrhosis and non-cirrhotic stages;

\*\* – between liver cirrhosis and the control group;

\*\*\* between non-cirrhotic stages and the control group

Показатели	Пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова		Контрольная группа n=40
	Цирроз печени n=21	Нецирротические стадии, n=12	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	21,0±3,4**	23,9±3,9*	23,0±1,8
Общий белок (г/л)	67,7±6,7**	74,4±4,2*	73,8±2,6
Альбумин (г/л)	38,7±5,5**	41,0±2,4***	45,0±2,3
Церулоплазмин (мг/л)	97,9±47,5**	125,0±60,2***	264,9±26,8
Абсолютное число лимфоцитов (*10 <sup>9</sup> /л)	1,3±0,4**	2,0±0,65*	2,1±0,3

## Результаты исследования

Признаки недостаточности питания были более выражены в группе пациентов с ЦП, нежели в группе с НЦС. Среди пациентов с ЦП: 6 (28,6%) – имели недостаточность питания (ИМТ менее 18,9 кг/м<sup>2</sup>), 13 (61,9%) – нормальную, а 2 (9,5%) пациента – избыточную массу тела. Ожирения выявлено не было. У пациентов с НЦС недостаточность питания была обнаружена лишь у 1 (8,3%) пациента, избыточная масса тела у 2 (16,7%) пациентов, ожирение 1 степени у 1 (8,3%) пациента, 8 пациентов имели нормальную массу тела (66,7%). ИМТ, уровень общего белка, а так же абсолютное число лимфоцитов были достоверно ниже у пациентов с ЦП, нежели с НЦС, а так же в сравнении с контрольной группой (p<0,05; табл. 2). Уровень сывороточного альбумина был достоверно ниже как у пациентов с ЦП, так

и у больных с НЦС в сравнении с контрольной группой (p<0,01; табл. 2).

При разделении на подгруппы в зависимости от пола также были выявлены достоверные различия по статусу питания. ИМТ, жировая масса, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, а так же абсолютное число лимфоцитов у женщин с ЦП были достоверно ниже, чем у женщин с НЦС (p<0,05; табл. 3), а так же достоверно ниже по сравнению с женщинами контрольной группы (p<0,01; табл. 3). Индекс тощей массы, окружность мышц плеча, уровень альбумина и общего белка были достоверно ниже у женщин с ЦП по сравнению с женщинами контрольной группы. При сравнении женщин с НЦС с женщинами контрольной группы статистически значимые различия были

Показатели	Пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова		Контрольная группа n=20
	Цирроз печени n=11	Нецирротические стадии, n=7	
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	19,4±2,6**	23,0±4,9*	22,4±2,1
Окружность талии (см)	69,7±5,6**	72,4±8,3	74,0±5,0
Жировая масса (%)	20,2±3,5**	27,9±6,1*	24,7±2,2
Индекс тощей массы (кг/м <sup>2</sup> )	15,3±1,4**	16,4±2,0	16,8±1,2
Окружность плеча (см)	24,3±2,1**	27,3±3,0	28,4±1,4
Кожно-жировая складка над трицепсом (мм)	13,8±6,5**	21,9±4,0*	19,8±3,0
Окружность мышц плеча (см)	20,1±2,2**	20,7±1,9	22,1±0,8
Общий белок (г/л)	68,3±6,6**	73,6±5,4	74,5±3,3
Альбумин (г/л)	39,1±5,5**	40,0±2,4***	44,8±2,4
Церулоплазмин (мг/л)	106,0±60,9**	126,3±49,0***	282,4±26,9
Абсолютное число лимфоцитов (×10 <sup>9</sup> /л)	1,4±0,4**	2,0±0,9	2,2±0,4

выявлены лишь по уровню альбумина, который был достоверно ниже при НЦС (p<0,01; таблица 3).

При сравнении мужчин с различными стадиями поражения печени были выявлены статистически значимые различия по уровню общего белка: его уровень был достоверно ниже у мужчин с ЦП и мужчин контрольной группы, чем у мужчин с НЦС (p<0,05; табл. 4). Уровень альбумина был достоверно ниже как у мужчин с НЦС, так и с ЦП в сравнении с мужчинами контрольной группы (p<0,01; табл. 4). Окружность мышц плеча и абсолютное число лимфоцитов были достоверно ниже у мужчин с циррозом печени, чем у мужчин с НЦС и контрольной группы (p<0,01; табл. 4). Жировая масса (%) у мужчин с НЦС была достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,05; табл. 4). По мере прогрессирования поражения печени уровень жировой массы снижается (табл. 4).

## Обсуждение

Недостаточность питания характерна для различных заболеваний с поражением печени. Известна прямая связь между тяжестью поражения печени и степенью недостаточности питания [10, 11, 12]. В то же время имеется крайне мало научных работ, посвященных изучению статуса питания при болезни Вильсона – Коновалова.

Наши результаты согласуются с данными Жигальцовой О. А. и соавт. [13], которые также

Уровень малонового диальдегида не отличался статистически значимо при различных стадиях поражения печени, но был достоверно выше у пациентов с ЦП (0,6±0,4 мкмоль/л) в сравнении с контрольной группой (0,3±0,2 мкмоль/л; p<0,05). При сравнении групп по наличию недостаточности питания уровень малонового диальдегида был достоверно выше у пациентов с ИМТ менее 18,9 кг/м<sup>2</sup> (0,7±0,3 мкмоль/л), чем у пациентов с ИМТ более 18,9 кг/м<sup>2</sup> (0,4±0,3 мкмоль/л; p<0,05), а так же в сравнении с контрольной группой (0,3±0,2 мкмоль/л; p<0,01). Среди пациентов с ЦП уровень малонового диальдегида был так же достоверно выше у пациентов с ИМТ менее 18,9 кг/м<sup>2</sup> (0,8±0,2 мкмоль/л), чем у пациентов с ИМТ более 18,9 кг/м<sup>2</sup> (0,4±0,3 мкмоль/л; p<0,05), а так же в сравнении с контрольной группой (0,3±0,2 мкмоль/л; p<0,01).

продемонстрировали высокую частоту выявления недостаточности питания при болезни Вильсона – Коновалова: 7 из 8 пациентов с вильсоновским гепатитом и 18 из 20 пациентов с ЦП имели признаки мальнутриции. Однако в нашем исследовании недостаточность питания чаще выявлялась при ЦП, чем при НЦС, что, по всей видимости, обусловлено выраженным снижением белково-синтетической функции печени, затруднением глотания

Таблица 3.

Показатели состояния питания и уровень церулоплазмина в группах исследования и контроля (женщины).

**Достоверные различия (p<0,05):**

\* между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями;  
\*\* – между циррозом печени и контрольной группой;  
\*\*\* между нецирротическими стадиями и контрольной группой

Table 3.

Measures of nutritional status and ceruloplasmin level in the study and the control groups (woman).

**Significant differences (p < 0.05):**

\* between patients with liver cirrhosis and non-cirrhotic stages;  
\*\* – between liver cirrhosis and the control group;  
\*\*\* between non-cirrhotic stages and the control group

Таблица 4.

Показатели состояния питания и уровень церулоплазмина в группах исследования и контроля (мужчины).

**Достоверные различия (p<0,05):**

\* между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями;  
\*\* – между циррозом печени и контрольной группой;  
\*\*\* между нецирротическими стадиями и контрольной группой

Table 4.

Measures of nutritional status and ceruloplasmin level in the study and the control groups (men).

**Significant differences (p < 0.05):**

\* between patients with liver cirrhosis and non-cirrhotic stages;  
\*\* – between liver cirrhosis and the control group;  
\*\*\* between non-cirrhotic stages and the control group

Показатели	Пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова		Контрольная группа n=20
	Цирроз печени n=10	Нецирротические стадии, n=5	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,8±3,3	25,1±2,2	23,7±1,3
Окружность талии (см)	82,9±8,2	87,0±8,4	86,5±3,8
Жировая масса (%)	17,7±4,8	21,0±4,5	18,1±1,6***
Индекс тощей массы (кг/м <sup>2</sup> )	18,8±2,4	19,7±1,0	19,4±0,8
Окружность плеча (см)	28,6±2,6**	30,6±1,1	31,1±1,2
Кожно-жировая складка над трицепсом (мм)	14,6±8,0	19,0±7,2	16,2±2,4
Окружность мышц плеча (см)	24,0±2,1**	24,6±2,4	26,0±1,4
Общий белок (г/л)	67,2±7,2**	75,6±1,5*	73,2±1,6***
Альбумин (г/л)	38,2±5,7**	42,4±1,8*	45,3±2,1
Церулоплазмин (мг/л)	88,9±26,8**	123,2±79,7***	248,3±12,4
Абсолютное число лимфоцитов (*10 <sup>9</sup> /л)	1,3±0,4**	2,0±0,2*	2,0±0,2

вследствие экстрапирамидных нарушений (большинство пациентов с ЦП имели неврологические проявления заболевания), необходимостью ограничения поваренной соли (при декомпенсированном ЦП) помимо соблюдения диеты с ограничением меди в рационе, развитием синдрома мальабсорбции.

Роль окислительного стресса в патогенезе хронических заболеваний печени достаточно хорошо изучена (в частности, при неалкогольной жировой болезни печени) [14, 15, 16]. Ряд работ [17, 18, 19] свидетельствуют о его значимом влиянии на

прогрессирование поражения печени при болезни Вильсона – Коновалова. Однако имеется ограниченное число работ [20], посвященных изучению влияния состояния питания на уровень окислительного стресса. В нашем исследовании маркер уровня окислительного стресса был более выражен у пациентов с ЦП, и усугублялся при наличии у них недостаточности питания. Недостаточность питания ассоциирована с более высоким уровнем показателя окислительного стресса [20], что может оказывать негативное влияние на течение заболевания.

## Выводы

Для большинства пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова характерна недостаточность питания, клинические и лабораторные признаки которой усугубляются по мере прогрессирования поражения печени. При этом в нашем исследовании они были более значимы для лиц женского пола. Уровень показателей окислительного стресса возрастает при формировании ЦП; наличие недостаточности питания

у пациентов с ЦП повышает маркеры окислительного стресса, предполагая негативное влияние на течение заболевания. По этой причине важно уделять внимание не только лекарственной терапии, но и коррекции недостаточности питания при болезни Вильсона – Коновалова. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению и коррекции нутриционного статуса у данной категории пациентов.

## Литература | References

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Москва, 2015. Russian clinical guidelines of diagnosis and treatment of Wilson disease. Moscow, 2015. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/79.html>
2. Kathawala M., Hirschfield G.M. Insights into the management of Wilson's disease // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2017, vol. 10 (11), pp. 889–905.
3. Коровой П. В. Болезнь Вильсона-Коновалова. Часть I: Этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг // *Вестник молодого ученого*. 2014. Т. 7. № 3–4. С. 56–63.  
Koroy P. V. Bolezn' Vil'sona-Konovalova. Chast' I: Jetiologija, patogenez, klinicheskie projavlenija i skriniring [Wilson disease. Part I: Etiology, pathogenesis, clinical manifestations and screening]. *Vestnik mladogo uchenogo – Bulletin of young scientist*, 2014, vol. 7, no. 3–4, pp. 56–63.
4. Ferenci P., Caca K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*. 2003, no. 23, pp. 139–142.
5. Клинические рекомендации Союза Педиатров России «Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) у детей», 2016.  
Clinical guidelines of Union of Pediatricians of Russia “Disorders of copper metabolism (Wilson disease) in children, 2016”. Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Narusheniya-obmena-medi-bolezni-Vilsona-u-detej-2016.pdf>
6. Saunders J., Brian A., Wright M. et al. Malnutrition and nutrition support in patients with liver disease. *Frontline Gastroenterology*. 2010, vol. 1, pp.105–111.
7. W. Hermann. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 2019, vol. 7, no. 2, p. 63. doi: 10.21037/atm.2019.02.07
8. Sini M., Sorbello O, Civolani A. et al. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis*. 2012, vol. 44, no. 6, pp.487–491. doi: 10.1016/j.dld.2011.12.010
9. Joseph T., Reddy V., Girish P. V. et al. Transient Elastography (Fibroscan) Assessment in Patients with Hepatic and Neurological Wilson's Disease. *Clinical and experimental hepatology*. 2016, vol. 6, no. 1, pp. 93–94 doi: 10.1016/j.jceh.2016.06.157
10. Яшин Я.И., Яшин Я.И. Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса // *Аналитика*. 2011. № 1. С. 34–43.  
Jashin Ja.I., Jashin Ja. I. Vysokoeffektivnaja zhidkostnaja hromatografija markerov okislitel'nogo stressa [High performance liquid chromatography of oxidative stress markers]. *Analitika – Analytics*, 2011, no. 1. pp. 34–43.
11. Барановский А. Ю. Диетология 5-е изд. / под ред. А. Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2017. 1104 с.  
Baranovsky A. Ju. Dietologija 5-e izd [Dietology 5th ed.] / pod red. A. Ju. Baranovskogo [under A. Y. Baranovsky ed.]. St. Petersburg, Piter Publ., 2017, 1104 p.
12. Хорошилов И. Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения // *Лечащий врач*. 2017. № 8. С. 36–40.  
Horoshilov I. E. Sarkopenija u bol'nyh: vozmozhnosti diagnostiki i perspektivy lechenija [Sarcopenia in patients: diagnosis possibilities and therapy perspective]. *Lechashhij vrach – Attending physician*, 2017, no. 8, pp. 36–40.
13. Зайцев В.М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2003. 432 с.  
Zajcev V. M., Lifljandskij V. G., Marinkin V. I. Prikladnaja medicinskaja statistika [Applied medical statistics]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2003, 432 p.
14. Rivera-Irigoin R, Abilés J. Nutritional support in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35: 594–601.
15. Koofy, N.E., Moawad, E.M.I., Fahmy, M. et al. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of

- malnutrition among Egyptian children with chronic liver diseases: a single institutional cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19; 223.
16. Pashayee-Khamene F, Saber-Firoozi M, Hatami B, et al. Food groups intake of cirrhotic patients, comparison with the nutritional status and disease stage. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019; 12(3): 226–232.
  17. Жигальцова О.А., Лихачев С.А., Пleshko И.В. Статус питания у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011. № 4. С.10.  
Zhigal'cova O. A., Lihachev S. A., Pleshko I. V. Status pitaniya u pacientov s bolezni'ju Vil'sona-Konovalova [Nutritional status of patients with Wilson disease]. *Gastrojenterologija Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of Saint-Petersburg]. 2011, no.4, 10 P.
  18. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(39): 14205–14218
  19. Masarone M., Rosato V., Dallio M. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2018, no.3, pp.1–14
  20. Т.Е. Променашева, Л.С. Колесниченко, Н.М. Козлова. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2014, № 5(99). С. 80–83.  
T. E. Promenasheva, L. S. Kolesnichenko, N. M. Kozlova. Rol' oksidativnogo stressa i sistemy glutationa v patogeneze nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [Role of oxidative stress and glutathione system in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Bjulleten' VSNC SO RAMN – Bulletin of Eastern-Siberian scientific centre of the Sibirian section of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, no. 5(99). pp.80–83.
  21. Nagasaka, H., Inoue, I., Inui, A. et al. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: Hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress. *Pediatric Research.* 2006; 60: 472–477.
  22. Kalita, J., Kumar, V., Misra, U. K. et al. A study of oxidative stress, cytokines and glutamate in Wilson disease and their asymptomatic siblings. *Journal of Neuroimmunology.* 2014; 274 (1–2): 141–148.
  23. Sarode G.V., Kim K., Kieffer D. A. et al. Metabolomics profiles of patients with Wilson disease reveal a distinct metabolic signature. *Metabolomics.* 2019; 15: 43.
  24. Bañuls, C., de Marañón, A.M., Castro-Vega, I. et al. Role of Endoplasmic Reticulum and Oxidative Stress Parameters in the Pathophysiology of Disease-Related Malnutrition in Leukocytes of an Outpatient Population. *Nutrients.* 2019; 11(8): 1838.