

# ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов

Гепатолентикулярная дегенерация (гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вильсона-Вестфалья-Коновалова) – наследственное заболевание, характеризующееся поражением паренхиматозных органов, в первую очередь – головного мозга и печени.

Заболевание описано в конце XIX века (Вестфаль, Штрюмпель), когда были установлены основные клинические проявления и изучены морфологические изменения мозга и печени. В середине XX века отечественным ученым Н.В. Коноваловым были уточнены особенности клинической картины и характер течения заболевания. Последующие исследования позволили выяснить генетический дефект, приводящий к его развитию, разработать надежные методы диагностики и предложить основные направления терапии.

Заболеваемость составляет в среднем 3 случая на 100.000 населения, в Российской Федерации - 0,32-1,45 случая на 100.000 населения. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в замкнутых популяциях, в частности, в Японии, на о. Сицилии, где она достигает 7-20 случаев на 100.000 населения.

**Этиология и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген ATR7B, приводящий к развитию заболевания, локализован на длинном плече 13-й хромосомы (13q14.3) и характеризуется полной пенетрантностью. На сегодняшний день установлено несколько десятков вариантов мутации данного гена, выявленных в различных популяциях, способных приводить к развитию заболевания. Считается, что с индивидуальными особенностями генетического дефекта может быть связан клинический полиморфизм проявлений заболевания, сроки его дебюта и темпы прогрессирования. Мутантный ген отвечает за синтез переносящей медь АТФ-азы Р-типа, которая, наряду с другими ферментными системами, обеспечивает доставку и связывание меди с апо-изоформой церулоплазмينا и одновременно выведение меди из клеток паренхиматозных органов. Убедительно доказан факт снижения концентрации в крови при данном заболевании церулоплазмينا - белка, связывающего медь и обеспечивающего ее выведение из организма через почки. Дефицит церулоплазмينا может быть вторичным по отношению к нарушению функции гепатоцитов или обусловлен первичным генетическим дефектом (ген, кодирующий его синтез, локализован на 3-ей хромосоме).

Затруднение выведения меди из тканей приводит к ее избыточному накоплению в печени и в головном мозге. Накопление меди в тканях оказывает выраженное токсическое действие, связанное с нарушением функционирования медьсодержащих ферментов (супероксиддисмутаза, лизиноксидаза, дофамин-бетагидроксилаза и другие). Большое

значение в развитии заболевания имеют активация перекисного окисления липидов, окислительное поражение белков с последующим разрушением мембран клеток и органелл и, в конечном итоге, гибелью клеток. Поражение клеток печени приводит к развитию гепатоза и, в последующем, узлового цирроза печени. Избыток меди из разрушенных клеток печени поступает в кровь, где образует нестойкие соединения с белками сыворотки крови. Вследствие дефицита церулоплазмينا и ограниченной возможности выведения ионов меди из организма, значительное количество ее поступает и откладывается непосредственно в ткани паренхиматозных органов, в первую очередь – в головном мозге и печени, также отмечается накопление меди в радужной оболочке глаза, почках.

Учитывая особенности накопления меди в тканях (печень, головной мозг), тяжесть состояния больного, а также темп прогрессирования заболевания и его исход в значительной степени определяются активностью не только церулоплазмينا, но других ферментных и медьтранспортирующих систем.

**Патоморфология.** Макроскопическое исследование мозга больного, страдавшего гепатолентикулярной дегенерацией, позволяет выявить признаки расширения желудочковой системы мозга, углубление борозд – признаки сочетанной гидроцефалии. Указанные изменения не носят специфического характера. При тяжелом течении заболевания могут быть обнаружены мелкие полости, заполненные ликвором, в веществе базальных ганглиев (хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара). Такие полости возникают вследствие гибели нейронов и клеток глии. Значительное количество полостей в ткани головного мозга может рассматриваться как спонгиозный статус.

При микроскопическом исследовании выявляются погибшие нейроны, микрополости, образовавшиеся на месте погибших клеток. При использовании специальных методов окраски выявляется повышенное содержание меди, в частности, в стриатуме, превышающее нормальные показатели в 10-15 раз. Примечательно, что далеко не во всех случаях имеется соответствие уровня накопления меди в ткани мозга и выраженности атрофии мозгового вещества. Помимо подкорковых ядер, морфологические изменения выявляются в мозжечке, в коре больших полушарий (преимущественно в лобных долях).

**Клиническая картина.** У большинства пациентов клиническая картина складывается из неврологических и психических расстройств и нарушений функции печени. Неврологическая симптоматика, в основном, представлена синдромами поражения экстрапирамидной системы и мозжечка. В нашей стране принято выделение нескольких клинических форм гепатолентикулярной дегенерации: ригидно-аритмогиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная, экстрапирамидно-корковая и абдоминальная (Н.В. Коновалов). Важно, что указанные формы заболевания способны трансформироваться с

течением заболевания, включать новые симптомы поражения различных отделов центральной нервной системы.

Ригидно-аритмогиперкинетическая форма отличается ранним дебютом и тяжелым течением. Заболевание начинается в 5-15 лет. Зачастую именно нарушения функции печени доминируют в начале заболевания, однако, в скором времени присоединяется неврологическая симптоматика. Отличительной особенностью данной формы является сочетание гиперкинезов (атетоз, хореоатетоз, дистония с вовлечением мускулатуры конечностей, туловища, мимических мышц) в сочетании с выраженным тремором конечностей. По мере прогрессирования заболевания нарастает экстрапирамидная мышечная ригидность, приводящая к обездвиженности больных, затрудняющая прием пищи, возможность самообслуживания. У части больных развиваются аффективные расстройства, немотивированная смена настроения, иногда - эпилептические припадки. Наступление летального исхода наблюдается через 2-4 года после дебюта заболевания при отсутствии терапии.

Дрожательно-ригидная форма является наиболее распространенной. Первые симптомы заболевания возникают в возрасте 15-25 лет. Характеризуется интенционным тремором в руках и выраженным повышением мышечного тонуса по спастическому типу в ногах. По мере прогрессирования заболевания присоединяются гиперкинезы по типу хореи и хореоатетоза, вовлекающие различные мышечные группы - мышцы туловища, конечностей, звуковоспроизводящие мышцы. Возможны скандированная речь, дизартрия вследствие поражения мозжечка, относительно реже возникают признаки пирамидной недостаточности (центральные парезы, повышение сухожильных и периостальных рефлексов, патологические рефлексы). В тяжелых случаях присоединяются когнитивные нарушения, достигающие степени тяжелой деменции. Продолжительность жизни при дрожательно-ригидной форме у больных, не получающих терапию, составляет 5-7 лет. В случае эффективности лечения возможно продлить сроки жизни.

Дрожательная форма отличается относительно благоприятным течением. Первые признаки заболевания возникают в возрасте 30-35 лет. В клинической картине преобладают мозжечковые расстройства - интенционный тремор, динамическая атаксия, скандированная речь, мозжечковая дизартрия. Течение заболевания характеризуется медленным прогрессированием, длительными периодами ремиссий. На поздних стадиях могут присоединяться экстрапирамидная ригидность, псевдобульбарный синдром (насильственный смех и плач, рефлексы орального автоматизма). Длительность заболевания может составлять 15-20 лет и более.

Экстрапирамидно-корковая форма является наиболее редкой. Начало заболевания приходится на 2-4-ое десятилетия жизни. Клиническая картина отличается сочетанием признаков поражения экстрапирамидной системы (гиперкинез, мышечная ригидность), мозжечка (интенционный тремор, атаксия) и рано возникающих корковых нарушений - фокальных и генерализованных эпилептических приступов, выраженных нарушений интеллекта, достигающих степени деменции. Длительность заболевания составляет 5-10 лет.

Абдоминальная форма манифестирует в возрасте 7-15 лет, и определенный период времени проявляется только нарушениями функции печени. Течение тяжелое, летальный исход вследствие выраженной печеночной недостаточности может наступить через 5-7 лет.

Вне зависимости от клинической формы, заболевание характеризуется прогрессирующим течением с нарастающей печеночной недостаточностью и усугублением неврологических симптомов. Основная причина наступления летального исхода – тяжелая печеночная недостаточность, которая нередко осложняется полиорганной недостаточностью. Важная непосредственная причина летальности - инфекционные осложнения, в частности, аспирационная пневмония у больных с нарушениями глотания, затруднениями самообслуживания вследствие гиперкинезов, парезов, когнитивных нарушений.

**Диагностика и дифференциальная диагностика.** Критериями постановки диагноза являются сочетанное поражение головного мозга и печени; аутосомно-рецессивный тип наследования; установленные молекулярно-биологическими методами генетический дефект; начало заболевания в детском или молодом возрасте; преобладание в клинической картине экстрапирамидных и мозжечковых нарушений; снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке, повышение содержания меди в биоптате печени, увеличение экскреции меди с мочой, снижение концентрации связанной меди в сыворотке крови.

Одним из важнейших клинических классических диагностических признаков гепатолентикулярной дегенерации является кольцо Кайзера-Флейшера - отложение зеленовато-бурого пигмента по наружному краю радужной оболочки (цвет кольца обусловлен содержащимися в нем солей меди), которое выявляется при помощи щелевой лампы. У пациентов со светлой радужной оболочкой кольцо Кайзера-Флейшера видно невооруженным глазом.

Из биохимических исследований наибольшую ценность представляет определение содержания в сыворотке крови церулоплазмينا. Уже на ранних стадиях заболевания концентрация его снижена до 20 мг/дл (в норме – 70-90 мг/дл). Определенную диагностическую ценность имеют повышение содержания несвязанной меди в крови, а также увеличение экскреции меди с мочой. В отдельных случаях (проведение

дифференциальной диагностики абдоминальной формы заболевания и циррозов печени) проводится биопсия печени. У больных с гепатоцеребральной дегенерацией выявляется значительное повышение содержания меди в ткани печени (превышает нормальные показатели в 4-7 раз).

Проведение нейровизуализационного исследования (МРТ) обнаруживает атрофические изменения больших полушарий, подкорковых ядер, мозжечка, расширение ликворопроводящих путей (желудочки мозга, субарахноидальные пространства). Указанные изменения не носят специфического характера. Основная задача проведения МРТ – исключение других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину (например, рассеянный склероз).

Исключительную ценность представляет прямая ДНК-диагностика. Применение данной методики обеспечивает возможность выявления заболевания в доклинической стадии, в том числе, в качестве средства пренатальной диагностики. Преимущество ДНК-диагностики заключается в возможности максимально раннего начала лечения, до формирования необратимых изменений в печени и головном мозге.

Дифференциальная диагностика в случае аритмогиперкинетической или дрожательно-ригидной форм проводится с торсионной дистонией, юношескими формами паркинсонизма, болезнью Галлевордена-Шпатца. Дрожательная форма требует исключения рассеянного склероза (наибольшая эффективность – при проведении МРТ головного мозга). Абдоминальную форму следует отличать от других заболеваний печени (последствия гепатитов и токсических гепатозов, циррозы и пр.).

**Лечение.** Основные направления лечения - ограничение поступления меди при помощи сочетанного соблюдения диеты и приема лекарственных препаратов, и нормализация ее выведения из организма. Лечение проводится на протяжении всей жизни пациента. Наиболее широко применяется препарат из группы тиоловых производных – D-пеницилламин. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, относительно низкой токсичностью даже при длительном применении. Назначается внутрь в таблетках по 0,15 г 3 раза в сутки за 30 минут до еды или через 1,5-2 часа после приема пищи. В первые дни лечения препарат можно назначать через день, в последующем доза увеличивается на 150 мг в сутки через каждые 3-7 дней и доводится до терапевтической, которая составляет 0,9 - 1,5 г в сутки. Доза препарата считается эффективной, если суточная экскреция меди с мочой достигает уровня не менее 2 мг в сутки. Следует иметь в виду, что в начале лечения, при увеличении экскреции меди из организма, возможны существенные метаболические изменения, которые клинически могут проявляться нарастанием неврологических симптомов, в частности, усилением дрожания. Желательно проводить лечение под

контролем экскреции меди с мочой, что может позволить снизить дозу препарата. Учитывая, что D-пеницилламин обладает антагонизмом по отношению к витаминам группы В, одновременно целесообразно назначение 25-50 мг пиридоксина в сутки.

Длительное систематическое лечение может быть сопряжено с возникновением нежелательных побочных эффектов. Наиболее частыми являются острые кожно-токсические реакции (высыпания, лихорадка, лимфоаденопатия, тромбоцитопения), которые не требуют полной отмены препарата и нередко купируются при уменьшении суточной дозировки или при замедлении темпа наращивания его дозы. Более редкими являются тяжелые осложнения применения препарата, такие как нефротический, миастенический, волчаночный синдромы. В случае их возникновения требуется отмена D-пеницилламина и назначение кортикостероидов (преднизолон по 20 - 30 мг/сут в течение 10 суток с постепенной последующей отменой). На период отмены D-пеницилламина возможно назначение унитиола внутривенно. После купирования осложнений приходится снова прибегать к назначению D-пеницилламина, при этом лечение начинается с минимальных доз препарата, темпы увеличения дозы также должны быть замедленными. Имеются данные о том, что постепенный подбор дозировки D-пеницилламина, тактика медленного наращивания дозировки способны свести к минимуму вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов.

Наряду с назначением лекарственных средств, выводящих медь из организма, применяются препараты, затрудняющие ее всасывание в кишечнике. Основными задачами такого метода лечения является снижение потребности в приеме D-пеницилламина и замедление прогрессирования благоприятно протекающих форм заболевания. Наибольшее распространение среди препаратов, применяемых с этой целью, получили производные цинка (сульфат, ацетат и другие соли). Указанные препараты характеризуются хорошей переносимостью, крайне редким возникновением побочных эффектов, возможностью длительного применения. Основные эффекты препаратов реализуются в желудочно-кишечном тракте - цинк, связываясь с белком металлотионеном, усиливает экскрецию меди с желчью через кишечник с калом (а не с мочой, как это наблюдается при применении D-пеницилламина). Считается также, что препараты цинка способны индуцировать синтез металлотионена, в связи с чем наступление их эффекта носит отсроченный характер. Кроме того, препараты цинка способны задерживать ионы меди в энтероцитах (в связанной с белком форме), препятствуя их дальнейшему поступлению в организм. Вследствие этого, после гибели энтероцитов, медь с калом выводится из кишечника. Препараты цинка назначаются по 200 мг (сульфат цинка) 3 раза в сутки за 30 – 60 мин до еды.

Для снижения всасывания меди в кишечнике применяется также тетрамолибденат аммония. Препарат обладает комбинированным механизмом действия. Во-первых, в просвете кишечника он образует комплекс с альбумином и медью, поступившей в кишечник с пищей, препятствуя, тем самым, ее всасыванию. Во-вторых, в том случае, если препарат принимается натощак, он поступает в кровь и уже там образует комплекс с медью. Тем самым медь связывается в нетоксичный неактивный комплекс и в последующем выводится из организма. Применяется тетрамолибденат аммония в достаточно сложном режиме – три раза в сутки во время еды (по 20 мг) и три раза – в промежутках между приемами пищи (по 20-60 мг).

Тетрамолибденат аммония, как и D-пеницилламин, не применяется в качестве монотерапии, обычно рекомендуемый курс лечения составляет 8 недель с последующим приемом препаратов цинка или хелаторов меди (D-пеницилламин). В случае длительного приема следует периодически исследовать формулу периферической крови.

У больных с гепатоцеребральной дегенерацией обязательным является ограничение поступления в организм меди с пищей. С этой целью больным следует придерживаться строгой диеты с исключением пищевых продуктов с высоким содержанием меди. Следует исключить шоколад с высоким содержанием какао, кофе, бобовые, грибы, продукты из печени животных, некоторые морепродукты, в частности, ракообразных.

В настоящее время для лечения больных с гепатолентикулярной дегенерацией используется пересадка печени. В случае успешно проведенной операции возможно значительное улучшение состояния больных и стойкая ремиссия с регрессом или уменьшением выраженности неврологических симптомов. При отсутствии возможности проведения трансплантации проводится плазмаферез с введением взвеси ксеногепатоцитов, что способствует усилению дезинтоксикации и улучшению функционального состояния печени.

Важным направлением в лечении является проведение симптоматической терапии, направленной на купирование гиперкинезов и нормализацию повышенного мышечного тонуса. Лечение проводится в соответствии с общими принципами, однако, следует использовать минимальные дозы препаратов вследствие высокого риска развития лекарственной интоксикации. Считается нежелательным применение ДОФА-содержащих препаратов, способных ухудшить течение печеночной недостаточности. Широко используются препараты, обладающие нейропротективным действием (ноотропы, церебролизин и пр.).

