36. *Effects* of pyridoxine on hepatic tryptophan pyrrolase activity in rat during chronic ethanol administration / N. Ragusa [et al.] // Biochem. Exp. Biol. – 1980. – Vol. 16, № 4. – P. 391–396.

37. *Effects* of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats / R. Felicioli [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. – 1980. – Vol. 18, № 6. – P. 277–280.

38. *Gutiérrez-Ruiz M. C.* Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture / M. C. Gutiérrez-Ruiz // Pharmacological research: the official journal of the italian pharmacological society. – 2001. – Vol. 44, № 5. – P. 431–436.

39. *Lee, A. Y.* Contributions of polyolpathway to oxidative stress in diabetic cataract / A. Y. Lee, S. S. Chung // FASEB. J. – 1999. – Vol. 13. – P. 23–30.

40. *Louvet, A.* The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids / A. Louvet, S. Naveau, M. Abdelnour // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1348–1354.

41. *Louvet*, *A.* Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment / A. Louvet, P. Mathurin // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol. 12. – P. 231–242.

42. *Maddrey W. C.* Alcoholic hepatitis: Clinicopathologic features and therapy / W. C. Maddrey // Semin. Liv. Dis. – 1998. – Vol. 8, № 1. – P. 91–102.

43. Metadoxine an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway / Y. M. Yang [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 2009. – Vol. 488, № 15. – P. 91–99.

44. *Metadoxine* in alcohol-related pathology / S. Santoni [et al.] // Clin. Ter. – 1989. – Vol. 130, № 2. – P. 115–122.

45. *Naveau S.* Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease / S. Naveau // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 97–105.

46. *Screening* for problem drinking: Comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory care quality improvement project / K. R. Bush [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 1998. – Vol. 13, № 6. – P. 379–88.

47. *Ware, J. E.* SF-36 physical and mental health summary scales: a user`s manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller; the Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1994.

48. *WHO*. European Status Report on Alcohol and Health 2010 / WHO. – Copenhagen: *WHO* Regional Office for Europe, 2010.

49. *WHO*. Global status report on alcohol and health. 2014 / WHO. – Geneva, 2014.

ТЕЧЕНИЕ И ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Д. Н. Емельянов, Р. Г. Мязин, И. Ю. Стаценко, В. С. Сергеев, О. А. Лешина

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

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

Болезнь Вильсона-Коновалова была открыта в 1912 г. английским неврологом S. Wilson, который впервые описал типичные изменения в головном мозге больных, установил постоянное наличие у таких пациентов цирроза печени и дал описание клиники нового заболевания. Советский невропатолог Н. В. Коновалов в 1960 г. значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни и выделил новые её формы, предложив название «гепато-церебральная дистрофия».

Гепатолентикулярная дегенерация наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы по болезни Вильсона–Коновалова

составляют около 1 % клинически здоровых лиц. Они являются носителями патологического аллеля и могут обнаруживать аномалии метаболизма меди.

Ген болезни Вильсона-Коновалова ATP7B расположен в длинном плече 13-й хромосомы. Данный ген кодирует Р-тип АТФ-азы, которая транспортирует медь в желчь и включает её в церулоплазмин. Описано почти 300 мутаций ATP7B. Например, для западных популяций мутация H1069Q (замена гистидина на глутамин в позиции 1069 белка) присутствует в 37–63 % случаев заболевания, в то время как в Китае эта мутация очень редка и R778L (замена аргинина на лейцин в позиции 778) встречается чаще. По данным последних исследований мутация H1069Q предполагает более позднее начало неврологических симптомов.

В потомстве гетерозиготных родителей насчитывается 25 % больных детей, 25 % здоровых детей и 50 % детей гетерозиготных, у которых генотип подобен родительскому. В скрытом гетерозиготном состоянии ген болезни Вильсона-Коновалова распространяется в популяции, не подвергаясь воздействию естественного отбора. Частоту гена болезни Вильсона–Коновалова разные авторы оценивают различно: от 1:200 до 1:500. При болезни Вильсона–Коновалова обнаруживается генетический дефект синтеза церулоплазмина, который относится к альфа-2-глобулинам.

Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром с-оксидаза, дофамин бета гидроксилаза, супероксиддисмутаза и тирозиназа.

С пищей за сутки в организм поступает 2–5 мг меди. Она всасывается в кишечнике, поступает в печень, где связывается с синтезируемым печенью церулоплазмином, циркулирует в сыворотке крови, избирательно захватывается органами, которые в ней нуждаются, а экскретируется с желчью. Незначительная часть меди находится в крови в ионизированной форме в виде лабильного комплекса с альбумином и выделяется с мочой. Транспортный белок CMT1 на эндотелии тонкой кишки перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином, другая перемещается в сеть Гольджи с помощью транспортного белка ATOX1. В аппарате Гольджи в ответ на повышение концентрации меди фермент ATP7A высвобождает этот элемент через воротную вену в печень. В печёночных клетках белок ATP7B связывает медь с церулоплазмином и высвобождает его в кровь, а также удаляет избыток меди с выделяющейся жёлчью. Обе функции ATP7B нарушены при болезни Вильсона. Медь накапливается в ткани печени; церулоплазмин продолжает выделяться, но с недостатком меди (апоцерулоплазмин) и быстро разрушается в кровотоке.

Когда меди в печени становится больше, чем белков, её связывающих, происходит их окислительное повреждение за счёт реакции Фентона. Это приводит к воспалению печени, её фиброзу и в итоге к циррозу. Снижение или отсутствие активности церулоплазмина нарушает поступление достаточных количеств меди к ферментам тканевого дыхания, кроветворным органам; свободная медь, накапливающаяся в тканях, блокирует SH-группы многих ферментов.

Нарушение метаболизма выражается в нарушении синтеза и снижении в крови концентрации церулоплазмина. Церулоплазмин участвует в процессе выведения меди из организма. В печени формируется крупноузловой или смешанный цирроз. В почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы. В головном мозге поражаются в большей степени базальные ганглии, зубчатое ядро мозжечка и черная субстанция. Отложение меди в десцеметовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера–Флейшера. Складывается парадоксальная ситуация: нарушение биологических процессов из-за недостаточного количества меди и накопление меди в тканях с симптоматикой интоксикации металлом.

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

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

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 больного гепатолентикулярной дегенерацией.

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

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

В клинической картине заболевания основными являются симптомы поражения печени и ЦНС. Печень в первую очередь подвергается токсическому воздействию меди. Неврологические проявления болезни чаще всего приходятся на возраст от 15 до 30 лет, а поражение печени у тех же больных имеется в 5–6-летнем возрасте и даже раньше. Поражение печени может долгие годы оставаться бессимптомным или иметь стертую клиническую картину, поэтому заболевание чаще диагносцируют лишь при появлении неврологической симптоматики. На начальной стадии болезни изменения в печени неспецифические – мелко- и среднекапельная жировая дистрофия, некрозы единичных гепатоцитов, перипортальный фиброз.

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

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

Течение прогрессирующее, с периодами ремиссий и обострений. Наибольшая летальность (50 %) отмечается при печёночной форме с массивным некрозом и гемолизом у детей раннего возраста. Смерть больных от неврологических нарушений при отсутствии лечения наступает в среднем через 10 лет после дебюта заболевания.

Для диагностики болезни Вильсона-Коновалова используют осмотр с помощью щелевой лампы (зелёное кольцо Кайзера-Флейшера на роговице у лимба), определение уровня церулоплазмина (типично снижение менее 1 мкмоль/л), определение уровня меди в сыворотке крови (снижение менее 9,4 мкмоль/л), определение меди в суточной моче (повышение более 1,6 мкмоль или 50 мкг в сутки).

Диагноз заболевания подтверждается наличием кольца Кайзера–Флейшера, повышением содержания меди в сыворотке крови ниже 80 мкг на 100 мл, снижением концентрации церулоплазмина ниже 20 мг на

100 мл, повышением экскреции меди с мочой более 100 мкг в сутки.

Лечение болезни Вильсона-Коновалова включает в себя диету № 5 с исключением шоколада, орехов, сухофруктов, раков, печени, цельной пшеницы.

Препаратом выбора является купренил D-пеницилламин (купренил), который эффективен у 90 % больных. Его следует принимать постоянно внутрь.

Лечение пеницилламином сопровождается заметным улучшением состояния больных и даже может приводить к полной ликвидации симптомов. Также в терапии болезни Вильсона-Коновалова рекомендовано использование унитиола и витамина В6.

Для иллюстрации течения болезни Вильсона-Коновалова приводим следующее клиническое наблюдение:

У больной К., 34 лет, с 19-летнего возраста появилась желтушность кожных покровов, выраженная слабость. Старший брат больной, страдавший подобным заболеванием, умер в возрасте 21 года. Консультирована в клинике нервных болезней I МОЛМИ г. Москвы, выявлено снижение содержание церулоплазмина сыворотки крови, диагностирована гепатолентикулярная дегенерация. Для выяснения состояния печени и проведения лечения D-пеницилламином была госпитализирована в клинику. После проведенного лечении состояние больной было удовлетворительным.

Проходила обследование по месту жительства и лечение в МСЧ № 40 г. Волгограда. Ухудшение состояния с декабря 2003 г., когда появилась выраженная слабость, повышение температуры до 37,7 °С, боли по всему животу. Осмотрена сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ и госпитализирована на стационарное лечение в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ ВОКБ № 1 г. Волгограда для проведения обследования и лечения купренилом, гепатопротекторами.

При обследовании внепеченочные знаки не выявлены. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Обнаружено роговичное кольцо Кайзера–Флейшера. Неврологический статус: локальной симптоматики нет, имеется повышение мышечного тонуса в проксимальных отделах рук и ног по клоническому статусу. Сухожильные рефлексы высокие, походка замедленна. В анализе крови: Er – 4,2x10^{12}, Hb – 132 г/л, цв. показатель – 0,94, ретикулоциты – 5 %, тромбоциты – 260x10^{9}, Le – 4,1x10^{9}, СОЭ – 14 мм/ч.

Показатели глутаминтрансферазы и аланинаминотрансферазы в пределах нормы. Функциональные пробы печени не изменены. Церулоплазмин – 14 мг%. Медь сыворотки крови – 4,1 мкмоль/дм^{3}.

Проведено лечение D-пеницилламином (купренилом) в дозе 250 мг 2 раза в сутки per os, гепатопротекторами (адеметионин) по 1 ампуле в/в ежедневно струйно медленно № 10, в/в капельно вводился раствор гипохлорита натрия ($NaCLO^{-}$) концентрацией 30 мг/л в дозе 200 мл, на курс лечения – 5 процедур через день. Через 2 недели от начала лечения состояние больной улучшилось (температура снизилась до 36,6 °С, уменьшилась слабость и тремор рук, стала более устойчивой походка). В дальнейшем, после шести месяцев приема купренила нами было рекомендовано заменить его на препараты цинка (цинктерал) в суточной дозе 600 мг длительно (до 3 лет) с регулярным контролем уровня меди и фермента церулоплазмина сыворотки крови.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Взаимодействие* церулоплазмина с рецептором плазматической мембраны CV-1 и его регуляция по типу обратной связи / Л. В. Пучкова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и медицины, 1995. – Т. 119, № 4. – С. 417–420.
2. *Гепатолентикулярная* дегенерация / Д. Н. Емельянов [и др.] // Медлайн Экспресс. – 2004. – № 8–9. – С. 18–19.
3. *Закирова А. Н.* Клинико-гемодинамические эффекты антиоксиданта церулоплазмина / А. Н. Закирова // Тер. архив. – 1995. – Т. 67, № 4. – С. 33–35.
4. *Мязин Р. Г.* Гипохлорит натрия в лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Дис. … канд. мед. наук. – Волгоград, 2006.
5. *Санина, О. П.* Биологическая роль церулоплазмина и возможности его клинического применения / О. П. Санина, Н. К. Бердинских // Вопр. мед. химии. – 1986. – № 5. – С. 7–14.
6. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М., Гэотар-Медицина, 2002.
7. 10. *Miyajima, H.* Aceruloplasminemia, an inherited disorder of iron metabolism. First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu 431-3192, Japan / H. Miyajima, Y. Takahashi, S. Kono // Biometals. – 2003.
8. 11. *Carnosine* and related dipeptides protect human ceruloplasmin against peroxyl radical-mediated modification. / J. H. Kang [et al.] // Department of Genetic Engineering, Chongju University, Korea. Mol. Cells. – 2002.
9. *Levin L. A.* Ceruloplasmin detection by SDS-PAGE, immunoblotting, and in situ oxidase activity / L. A. Levin // Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Wisconsin Medical School, Madison, WI. USA. Methods Mol. Biol. – 2002.
10. *Molecular* pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes / P. Bie [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44 (11). – P. 673–88.
11. *Wilson's* disease / A. Ala [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369 (9559). – P. 397–408.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

В. В. Скворцов, У. А. Халилова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ВолгГМУ

Дисбактериоз кишечника и коррекция его микробного пейзажа продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. Существуют различные трактовки понятия дисбактериоза кишечника, предложены множества методов восстановления кишечной микрофлоры. По статистике дисбактериозом страдает более 90 % взрослого населения и около 95 % детей. Изучение роли кишечной микрофлоры в последние годы убедительно показало, что она является важнейшей составляющей защитного кишечного барьера, который осуществляет контроль над взаимодействием организма хозяина и внешней среды.

Нарушение состава микрофлоры человека, а следовательно, и ее функции, сопровождается не только развитием кишечных расстройств (диарея, запор, синдромы мальдигестии и мальабсорбции), но и негативным влиянием на общесоматические регуляторные процессы.

Так, дисбиозы кишечника различной локализации могут определять развитие или влиять на течение гиперхолестеринемии, коагулопатий, поражений суставов и системных заболеваний соединительной ткани, злокачественных новообразований желудка, толстой кишки, грудной железы, нарушений водно-солевого, углеводного и