

Н.П. Волошина, Ю.Г. Шкорбатов, И.К. Волошин-Гапонов, Е.В. Лекомцева, Е.А. Важова
 ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков

Звенья патогенеза развития нейродегенеративного процесса и его клинического проявления у больных гепатоцеребральной дистрофией

Данная работа основана на изучении клинико-параклинических и лабораторных данных 80 пациентов с неврологическими формами гепатоцеребральной дистрофии. Кроме проведения клинического и нейровизуализационного обследования, изучали метаболизм меди, тау-протеина, нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляной кислоты и глутамата), N-ацетиласпартата, холина, креатина, а также структурные и функциональные нарушения церебральной гемодинамики, количество гетерохроматина в ядрах клеток. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у больных гепатоцеребральной дистрофией нейродегенеративный процесс, запущенный токсическим влиянием свободной меди, в дальнейшем может поддерживаться за счет других эндо- и экзогенных факторов, а также гемодинамических и иммунных нарушений. Поэтому алгоритм диагностики и лечения должен учитывать все возможные патогенетические звенья, возникающие в той или иной период развития и течения заболевания.

Ключевые слова: гепатоцеребральная дистрофия, патогенез, нейродегенерация, церебральная гемодинамика, нейротрансмиттеры, тау-протеин, гетерохроматин.

Введение

По полученным нами результатам и данным литературы, гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД) по своей патофизиологической и патоморфологической сути относится к нейродегенеративным заболеваниям, которые имеют хронический прогрессирующе текущий характер. Согласно современным представлениям, ключевое значение в стратегии борьбы с нейродегенеративными явлениями придается максимально раннему доклиническому выявлению данного патологического процесса. Однако для этого необходимо знать и учитывать все возможные патогенетические звенья, возникающие в той или иной период развития и течения заболевания. Только такая стратегия дает возможность ранней профилактики, направленной на предотвращение или хотя бы замедление прогрессирования этого многофакторного патологического процесса (Agudo J. et al., 2008; Волошина Н.П. и соавт., 2010а; Давыдовская М.В. и соавт., 2012).

ГЦД — тяжелое хроническое прогрессирующее заболевание с генетически обусловленным аутосомно-рецессивным наследованием нарушения метаболизма меди. Развитие заболевания определяет ген *ATP7B*, который расположен на длинном плече 13-й хромосомы и кодирует трансмембранный белок — протонную аденозинтрифосфатазу (АТФазу Р-типа). Этот белок встраивает молекулу меди в апоцерулоплазмин и осуществляет выделение меди в желчь (Крайнова Т.А., Ефремова Л.М., 2000; Tsvikovskii R. et al., 2002).

Несмотря на то что в настоящее время зарегистрировано >350 мутаций этого гена

в большинстве популяций мира, ГЦД возникает в результате небольшого количества мутаций, специфичных для этих популяций. Проведенные нами молекулярно-генетические исследования показали, что в Украине 70% больных ГЦД имеют мутацию *His1069Gln* (замена гистидина на глутамин в позиции 1069 белка) (Волошин-Гапонов И.К., 2014б).

Достижения генетики и новые технологические возможности за последние десятилетия позволили раскрыть основные патогенетические звенья развития этого заболевания. Общеизвестно, что генетический дефект приводит к различной степени выраженности нарушения обмена меди. Ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У таких пациентов интестинальная абсорбция меди не изменена, а отмечается выраженное снижение экскреции меди с желчью.

С пищей поступает в организм 2–5 мг меди в сутки. Медь всасывается в кишечнике и поступает в печень, где связывается с синтезируемым печенью церулоплазмином, циркулирует в сыворотке крови, избирательно захватывается органами и экскретируется с желчью. В норме экскреция меди с желчью составляет 2 мг/сут, а при заболевании ГЦД она составляет всего лишь 0,2–0,4 мг/сут. Не связанная с церулоплазмином и не экскретируемая с желчью свободная токсическая медь постепенно накапливается в органах-мишенях, особенно в подкорковых структурах головного мозга (Дворяковская Г.М. и соавт., 2003; Мартынюк Г.А., Хорунжевская И.С., 2008; Agudo J. et al., 2008).

Печень является центральным регулятором гомеостаза меди, в ней осуществ-

ляется ее хранение и экскреция. Первичным рубежом приема и накопления меди в печени являются гепатоциты. В гепатоцитах в основном экспрессируется и металлопереносящая АТФаза Р-типа, которую кодирует аномальный ген *ATP7B*. Отсутствующая или сниженная функция АТФазы приводит к снижению гепатоцеллюлярного выделения меди в желчь. Это приводит к накоплению меди в печени, лизису перегруженных медью гепатоцитов и выходу свободной токсической меди в кровь.

Кроме того, при нарушении функции АТФазы снижается и способность встраивать медь в церулоплазмин. Церулоплазмин — это белок, который синтезируется главным образом в печени и является основным переносчиком меди в крови (содержит 90% меди крови). Поэтому печень начинает продуцировать и секретировать в основном церулоплазмин без меди (апоцерулоплазмин). Эти два фактора приводят к тому, что свободная токсическая медь поступает в кровоток и откладывается в других органах, особенно в мозгу, почках и роговой оболочке глаза (Kusuda Y. et al., 2000; Tsvikovskii R. et al., 2002; Roberts E.A., Schilsky M.L., 2008).

Таким образом, первым и основным патогенетическим звеном развития заболевания является нарушение обмена меди. Но поскольку это заболевание приобретает хронический пожизненный нейродегенеративный характер течения, то в дальнейшем, на различных этапах течения заболевания, в процесс включается целый каскад параллельных и последовательных патогенетических звеньев.

Без знания и учета этих вторично возникающих патогенетических звеньев

трудно объяснить многие клинические особенности течения заболевания и разработать ранние и эффективные методы диагностики и лечения таких больных.

Первая пусковая фаза развития ГЦД всегда происходит в печени и лишь в последующем эта преневрологическая фаза заболевания переходит в неврологическую. Однако клинический дебют заболевания может проявляться не симптомами поражения печени, а симптомами поражения нервной системы.

Данный факт может быть связан с явлениями гормезиса (адаптация печени к постепенно нарастающим дозам меди) и противовоспалительными механизмами действия меди (Sternlieb I., 2000; Ребров В.Г., Громова О.А., 2002; Сухарева Г.В., 2005; Волошин-Гапонов И.К., 2014б). Эти два фактора могут обеспечивать нормальное функционирование печени на протяжении нескольких лет. И поэтому клиническое течение заболевания у таких пациентов может проявиться психоневрологическими симптомами лишь в неврологической фазе заболевания.

Накопление меди приводит к патоморфологическим и патофизиологическим изменениям печени с развитием хронического гепатита, цирроза или фиброза печени с различной степенью активности процесса. При этом необходимо учесть, что независимо от этиологической причины развития цирроза печени, при нем развивается целый каскад патологических метаболических изменений и, в частности, по причине повышения концентрации аммиака.

Аммиак — токсическое соединение. Даже небольшое повышение его концентрации в крови оказывает неблагоприятное действие на организм, и прежде всего — на головной мозг. При этом развиваются судороги, тремор, нарушение речи и сознания.

Аммиак образуется в кишечнике при распаде аминокислот и поступает в печень. В печени происходит детоксикация путем превращения его в мочевины. При хронических и острых заболеваниях печени происходит нарушение процесса детоксикации и аммиак поступает в кровь, а с ней и в головной мозг, что обуславливает развитие печеночной энцефалопатии. Печеночная энцефалопатия развивается у ≈60% больных циррозом (Герберт Т., Шомеруз Г., 2002; Корсунська Л.Л., Клопотий О.В., 2009).

Более того, при портальной гипертензии, вследствие portoкавального шунтирования, кровь из кишечника, содержащая аммиак, не проходит детоксикации в печени и концентрация аммиака в крови повышается даже при относительно сохранной функции печени. В норме концентрация аммиака в крови составляет 60 мкмоль/л, а при патологии может достигать 6000 мкмоль/л.

Как показали наши исследования, в неврологической фазе ГЦД у всех больных имеются структурные и функциональные нарушения печени: в 58% случаев выявлен хронический гепатит, в 42% — цирроз

печени и в 32% — портальная гипертензия (Волошин-Гапонов И.К., 2013а).

Таким образом, у больных ГЦД в неврологической фазе заболевания многоочаговое поражение структур головного мозга (энцефалопатия) может быть обусловлено как влиянием не связанной церулоплазмином свободной токсической меди, так и не прошедшим детоксикации пораженной печенью аммиаком. Следовательно, первые два патогенетических звена непосредственно связаны с нарушением функции печени.

Что необходимо учитывать при разработке тактики и стратегии лечения этих больных, в том числе и при решении вопроса о трансплантации печени?

Все заболевания, входящие в группу нейродегенеративных, являются возрастзависимыми, и в процессе их развития задействовано множество механизмов, в том числе и гемодинамический фактор (Иллариошкин С.Н., 2008; Пономарев В.В., 2010; Давыдовская и соавт., 2012).

Все патоморфологические изменения головного мозга при ГЦД делятся на ангиотоксические и цитотоксические. Ангиотоксический компонент поражения головного мозга выражается в атонии мелких сосудов и капилляров мозга, в результате чего возникают стазы, мелкие кровоизлияния и периваскулярный отек. Все это ведет к ишемии и анокии структур головного мозга и делает их более чувствительными к различным экзо- и эндогенным токсическим факторам. В конечном итоге все это приводит к раннему апоптозу и гибели мозговой ткани. Дисциркуляторные расстройства отмечают преимущественно в зонах серого вещества головного мозга с богатой развитой сосудистой системой (Коновалов Н.В., 1960; Щербинина М.Б., Дмитренко Л.П., 2009; Мироненко Т.В. и соавт., 2010; Рибак Н.В. та співавт., 2011).

Общепризнанными предикторами нарушения мозговой гемодинамики в настоящее время принято считать структурные изменения комплекса интима — медиа внутренней сонной артерии, функциональные нарушения сосудистого эндотелия и скорости кровотока по мозговым артериям (Стародубова А.В. и соавт., 2008; Кириченко Т.В. и соавт., 2009).

Проведенное нами комплексное исследование этих параметров, влияющих на состояние мозгового кровообращения, показало, что у пациентов с ГЦД толщина комплекса интима — медиа сонных артерий в целом по группе соответствовала верхней границе нормы и составляла 800 мкм (норма <900 мкм). У 28% больных толщина комплекса интима — медиа была выше нормы.

Проба протазависимой вазодилатации свидетельствовала о достоверном снижении у больных вазоактивной функции эндотелия. Средний показатель расширения плечевой артерии в группе пациентов с ГЦД составил всего 8,15% при норме увеличения диаметра сосуда после компрессии на ≥10%.

Несмотря на то что средний возраст больных в группе составил всего 29,7 года,

скорость кровотока как в средней, так и в задней мозговой артерии была ниже возрастной нормы обследованных больных и соответствовала возрасту ≥60 лет.

Таким образом, наши исследования показали, что у пациентов с ГЦД имеются как структурные, так и функциональные нарушения в системе обеспечения церебральной гемодинамики. На важность сосудисто-гемодинамического звена в развитии и течении ГЦД указывает и тот факт, что неуклонное прогрессирование заболевания отмечалось даже у пациентов с нормализованными при помощи хелаторной терапии церулоплазмином в сыворотке крови и экскрецией меди с мочой. Более того, эти нарушения возможны у пациентов с умеренными и даже незначительными изменениями со стороны печени.

Отмеченные нами первые три звена патогенеза развития нейродегенеративного процесса по своей сути относятся к эндогенным факторам. Однако значительную роль в развитии нейродегенеративного процесса играет и такой экзогенный фактор, как применение лечебного препарата-хелатора d-пенициллина (d-ПА).

d-ПА представляет собой тиоловое соединение, содержащее сульфгидрильные группы, которые образуют комплексы с тяжелыми металлами (в том числе и с медью), что способствует выведению избытков меди из организма. Препарат образует с ионами тяжелых металлов хелаты — стойкие комплексные соединения, растворимые в воде и выводимые с мочой.

Данный препарат синтезирован и предложен для лечения пациентов с ГЦД в 1956 г. (Walshe J.M., 1956). Автор d-ПА не исключал, что наряду с большими преимуществами, препарат имеет и недостатки (высокую токсичность), и поэтому напрашивается вопрос: «Это клад или ящик Пандоры?».

За длительный период применения препарата доказана как его высокая эффективность, так и нередкие осложнения. Согласно данным различных авторов, частота осложнений при лечении d-ПА составляет 20–50% (Brewer G.J. et al., 2006; Merle U. et al., 2007).

На основании анализа лечения 100 пациентов с ГЦД осложнения после начала терапии d-ПА нами отмечены в 23 случаях. Из них в последующем, при снижении дозы или полной отмене препарата, лишь в 8 случаях выявлено существенное улучшение и неврологический статус почти вернулся к исходному до лечения состоянию. У 10 больных из 23 после отмены d-ПА наступил процесс стабилизации, однако возврата к исходному до лечения состоянию у них не наблюдалось. У 5 пациентов даже при полной отмене d-ПА продолжалось ухудшение неврологического статуса.

По-видимому, довольно частые и выраженные осложнения, ассоциированные с применением d-ПА, обусловлены сочетанным воздействием двух факторов — токсическим влиянием самого препарата

и вызванным им повышенным выбросом в кровь депонированной в органах-мишенях свободной токсической меди.

Эндогенные и экзогенные патогенетические факторы вызывают у пациентов с ГЦД целый каскад метаболических изменений в структурах головного мозга, которые, в свою очередь, во многом определяют многообразие клинических проявлений заболевания.

Для определения метаболических изменений в структурах головного мозга нами проведена одновоксельная магнитно-резонансная (МР)-спектроскопия по водороду как в области базальных ядер, так и в области белого вещества полушарий мозга. Определяли показатели трех метаболитов: N-ацетиласпартата (NAA) — нейронального маркера, снижение которого указывает на утрату нейронов; холина (Cho) — маркера клеточных мембран, снижение показателей которого происходит при дегенерации и некрозе мозговой ткани; креатина (Cr) — маркера аэробного метаболизма клеток головного мозга.

Согласно полученным МР-спектроскопическим данным, у 70% пациентов с ГЦД отмечали достоверное уменьшение количества NAA и Cho в базальных ганглиях мозга. У 20% пациентов выявлено уменьшение Cr в белом веществе лобных областей полушарий головного мозга. Таким образом показано, что биохимические изменения при ГЦД могут происходить не только в сером веществе подкорковых узлов, но и во всех структурах головного мозга.

Важное значение приобретает изучение состояния таких нейротрансмиттеров, как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), которые во многом могут определять как метаболические процессы мозга, так и характер клинических проявлений заболевания.

ГАМК является важнейшим тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе и биогенным веществом, участвующим в нейромедиаторных и метаболических процессах мозга. В экспериментальных работах показано, что под влиянием ГАМК значительно активируются энергетические процессы мозга: повышается дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы, улучшается кровообращение мозга (Oliet S.H. et al., 2001; Ben-Ari Y. et al., 2007). Как показали клинические исследования, ГАМК уменьшает влияние стресса, является важным модулятором настроения, улучшает концентрацию внимания. Излишнее количество ГАМК приводит к чрезмерному расслаблению и успокоению, что замедляет нормальные реакции организма. Недостаточное количество ГАМК способствует развитию страха, неврозов, депрессии, развитию эпилепсии (Fariello R. et al., 1984; Kullmann D.M. et al., 2002).

Одним из важнейших возбуждающих нейротрансмиттеров является глутамат, который к тому же связан с процессами обучения и памятью. Молекула глутамата играет важную роль как в процессах клеточного метаболизма, так и в развитии

эпилептических припадков. Избыточное количество глутамата является токсичным для нейронов и вызывает развитие нейродистрофических процессов в мозге. Недостаточное количество глутамата способствует ухудшению памяти и способности к обучению (Hokfelt T. et al., 2003; Sus-smuth S. et al., 2003).

Результаты проведенных нами исследований показали, что уровень тормозного нейромедиатора ГАМК в сыворотке крови пациентов с ГЦД был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе, и соответственно составлял $3,57 \pm 1,02$ и $7,5 \pm 1,04$ мкмоль/л. Во же время уровень возбуждающего нейротрансмиттера глутамата был выше, чем в контрольной группе, и составлял $150,85 \pm 10,25$ и $124,85 \pm 12,95$ мкмоль/л соответственно.

По результатам проведенного нами гендерного анализа не выявлено достоверных различий содержания ГАМК в сыворотке крови женщин и мужчин — $3,54 \pm 0,95$ и $3,68 \pm 1,01$ мкмоль/л соответственно. Однако отмечается тенденция к более высокому содержанию глутамата у женщин по сравнению с мужчинами — $158,1 \pm 12,35$ и $138 \pm 10,11$ мкмоль/л соответственно. Также имеется тенденция к повышению глутамата в сыворотке крови у пациентов с выраженной эмоциональной лабильностью и тревогой, показатель глутамата у которых составил в среднем $167 \pm 11,32$ мкмоль/л. Показатель ГАМК у таких пациентов несколько ниже среднего группового — $3,49 \pm 0,09$ и $3,57 \pm 1,02$ мкмоль/л соответственно.

Как показывают наши исследования, почти у половины пациентов с ГЦД на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) отмечается повышенная судорожная готовность (Волошин-Гапонов И.К., 2013а). Поэтому нами проведен сравнительный анализ содержания в сыворотке крови глутамата и ГАМК в зависимости от характера биоэлектрической активности головного мозга. В группе пациентов с выраженной судорожной готовностью на ЭЭГ отмечены более высокие показатели глутамата, чем в среднем у пациентов с ГЦД — $165,2 \pm 11,32$ и $150,85 \pm 0,96$ мкмоль/л соответственно. Средний показатель ГАМК в группе с повышенной судорожной готовностью почти не отличался от такового общей группы — $3,48 \pm 0,93$ и $3,57 \pm 1,02$ мкмоль/л соответственно.

Нами проведено исследование динамики изменения показателей глутамата и ГАМК у пациентов с ГЦД до и после современного патогенетического лечения, направленного на связывание ионов свободной токсической меди и выведение их из организма с помощью хелатных препаратов (d-ПА), а также комплексного симптоматического восстановительного лечения. Согласно проведенному анализу, после комплексной хелатной и симптоматической восстановительной терапии, отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня ГАМК ($3,11 \pm 0,61$ и $4,73 \pm 0,07$ мкмоль/л соответственно) и снижение показателей глутамата ($134,86 \pm 11,84$ и $114,91 \pm 10,53$ мкмоль/л соответственно) в сыворотке крови.

Таким образом, показано, что у пациентов с ГЦД имеются достоверные нарушения как в системе тормозных (ГАМК), так и в системе возбуждающих (глутамат) нейротрансмиттеров.

Клинические проявления перехода ГЦД в неврологическую фазу появляются лишь в том случае, когда присутствуют необратимые неврологические изменения. Поэтому возникает большая патофизиологическая, диагностическая и прогностическая необходимость раннего определения времени вовлечения в патологический процесс структур головного мозга.

Основной структурной единицей мозга является нейрон, морфология которого, прежде всего, определяется архитектурой его цитоскелета. Тау-протеин является основным, ассоциированным с микротрубочками цитоскелета, протеином нейрона (microtubule-associated protein). В норме тау-протеин идентифицирован исключительно в нейронах, а в условиях патологии он определяется как в нейроглии, так и в других тканях и жидкостях (Hirano A., 1997; Avila J. et al., 2004; Carneiro L.A., 2008).

Результаты проведенных нами исследований показали, что у пациентов с ГЦД имеется достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания тау-протеина в сыворотке крови. В контрольной группе уровень тау-протеина в среднем составил $0,034 \pm 0,0032$ условных единиц оптической плотности (OD), а у пациентов с ГЦД — достиг $0,39 \pm 0,037$ OD. С увеличением длительности заболевания отмечается и рост показателей тау-протеина в плазме крови пациентов. В группе с длительностью заболевания < 5 лет этот показатель составил $0,22 \pm 0,009$ OD, а в группе с длительностью заболевания ≥ 10 лет — $0,47 \pm 0,032$ OD. Также выявлена достоверная зависимость содержания тау-протеина в плазме крови и от выраженности неврологического дефицита.

Проведенное нами исследование динамики уровней тау-протеина у пациентов, получавших современное патогенетическое лечение хелатным препаратом d-ПА, не показало достоверного снижения его показателей в сыворотке крови. Так, до начала лечения средний показатель тау-протеина в этой группе пациентов составлял $0,40 \pm 0,036$ OD, а после лечения d-ПА он лишь незначительно снизился и составил $0,39 \pm 0,041$ OD.

Таким образом, повышенный уровень тау-протеина у пациентов с ГЦД, по-видимому, обусловлен как первичными, так и вторичными нейродегенеративными процессами и может являться ранним биологическим маркером развития неврологической фазы заболевания.

Как известно, при старении организма и нейродегенеративных заболеваниях происходит структурно-функциональная инволютивная перестройка в клетках, тканях и органах. По мере развития инволютивного процесса в ядрах клеток все больше накапливаются гранулы неактивной формы хроматина — гетерохроматина (Шкорба-тов Ю.Г. и соавт., 2005).

Результаты проведенных нами исследований показали, что у пациентов с ГЦД имеется достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания гетерохроматиновых гранул (СГГ). В контрольной группе величина СГГ в одном ядре составила $16,0 \pm 0,7$ гранул, а у пациентов с ГЦД этот показатель составил лишь $11,1 \pm 0,7$ гранул. При повторном обследовании, после проведенного курса медьэлиминирующей терапии пациентам с ГЦД, СГГ в ядрах клеток буккального эпителия несколько повышалось и в среднем составило $13,7 \pm 0,8$ гранул (Волошин-Гапонов И.К., 2013б).

При анализе полученных нами данных отмечено, что у пациентов с ГЦД показатели СГГ в клетках буккального эпителия достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы. В то время как по данным литературы, СГГ в ядрах клеток буккального эпителия у пациентов с другими дегенеративными заболеваниями было достоверно выше, чем в соответствующих контрольных группах (Волошина Н.П. и соавт., 2010б).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ГЦД, в определенный период развития и течения болезни, в некоторых структурах происходит не угнетение процессов роста и пролиферации клеток буккального эпителия, а наоборот — стимуляция этих процессов.

В пользу этого предположения свидетельствуют и данные литературы, указывающие на то, что недостаточность меди приводит к ускорению процесса старения митохондрий клеток организма и повышению концентрации холестерина и триглицеридов в крови (Авцын А.П. и соавт., 1991). Поэтому повышение концентрации меди в крови, очевидно, может стимулировать процессы роста и пролиферации клеток.

Поскольку медь является одним из важнейших незаменимых микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности человека, а при ГЦД гиперкупреоз происходит по гормезисному типу, с постепенным нарастанием свободной токсической меди, в различных органах и тканях могут происходить неодинаковые по выраженности и направленности как патологические, так и физиологические воздействия ионов меди. В таких органах мишенях, как печень и головной мозг, большое количество свободной токсической меди приводит к выраженным нейродегенеративным процессам, а в тканях с незначительным увеличением количества меди может происходить стимуляция процессов роста и пролиферации клеток.

Возможно, этим можно объяснить и отмеченную нами некоторую ювенильность в конституции таких пациентов: низкое артериальное давление, высокий рост и низкий индекс массы тела (Волошин-Гапонов И.К., 2014а).

Выводы

Таким образом, первые два триггерных патогенетических звена развития ГЦД непосредственно связаны с нарушением

функции печени. Первым триггерным звеном являются наследственно обусловленные нарушения метаболизма меди и поступление в кровь большого количества свободной токсической меди. Вторым фактором является высокая концентрация в крови аммиака вследствие нарушения его детоксикации в печени.

Эти два токсических фактора способствуют более раннему развитию у таких пациентов сосудисто-гемодинамических нарушений, с ангиотоксическим поражением головного мозга, атонией мелких сосудов и капилляров, развитием спазмов, мелких кровоизлияний и периваскулярных отеков. Все это ведет к ишемии и аноксии структур головного мозга, что, в свою очередь, делает мозг более чувствительным к различным экзо- и эндогенным факторам.

У 20–30% пациентов экзогенным токсическим фактором развития ГЦД является лекарственный препарат d-ПА. Патогенное действие этого средства может быть обусловлено двумя факторами. Первым фактором является непосредственное токсическое влияние препарата на структуры печени, головного мозга и почек. Вторым токсическим фактором препарата d-ПА может являться большое количество освобожденной свободной токсической меди из депо печени и головного мозга. При первом токсическом факторе d-ПА необходимо отменить, а при втором факторе следует снизить дозу d-ПА и контролировать количество церулоплазмина и выделяемой меди с мочой в сутки.

Исследование нейротрансмиттеров показало, что течение неврологической стадии заболевания ГЦД сопровождается повышенным выбросом медиатора возбуждения глутамата и снижением уровня тормозного нейромедиатора ГАМК. Эти два фактора способствуют перевозбуждению определенных структур головного мозга.

По-видимому, это и приводит к развитию таких неврологических и психопатологических симптомов и синдромов, как тремор, гиперкинезы, повышение мышечного тонуса, невротические состояния, страхи, повышение судорожной готовности.

Результаты исследования СГГ в ядрах клеток показали, что при ГЦД гиперкупреоз происходит по гормезисному типу, и в различных органах и тканях могут быть неодинаковые как по выраженности, так и по направленности воздействия ионов меди.

Таким образом, у пациентов с ГЦД нейродегенеративный процесс, запущенный токсическим влиянием свободной меди, в дальнейшем может поддерживаться за счет других эндо- и экзогенных факторов, а также гемодинамических и иммунных нарушений.

В связи с этим алгоритм диагностики и восстановительного лечения должен учитывать все возможные патогенетические звенья, возникающие в той или иной период развития и течения заболевания.

На протяжении всей жизни, наряду с постоянным патогенетическим лечением, в зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований, необходимо не реже чем 1–2 раза в год проводить лечение нейропротекторами, гепатопротекторами, вазоактивными препаратами, антигипоксантами. Чрезвычайно важно учитывать тяжесть неврологического и психоэмоционального состояния больных.

Список использованной литературы

- Авцын А.П., Жаворонкова А.А., Риш М.А. и др. (1991) Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология. Медицина, Москва, 496 с.
- Волошина Н.П., Егоркина О.В., Горбунків О.В., Гапонов И.К. (2010а) Бічний аміотрофічний склероз. Наук.-метод. видання, Київ, 32 с.
- Волошина Н.П., Шкорбатов Ю.Г., Гапонов И.К. (2010б) Состояние хроматина в ядрах клеток буккального эпителия как маркер рассеянного склероза. Укр. неврол. журнал, 2(15): 47–51.
- Волошин-Гапонов И.К. (2013а) Состояние печени у пациентов с церебральными формами болезни Вильсона — Коновалова. Укр. мед. часопис, 4(96): 158–161 (<http://www.umj.com.ua/article/63183>).
- Волошин-Гапонов И.К. (2013б) Состояние хроматина в клетках буккального эпителия у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова. Укр. вісн. психоневрології, Т. 21, вип. 2(75): 12–15.
- Волошин-Гапонов И.К. (2014а) Дифференціально-діагностическі критерії хвороби Вільсона — Коновалова. Укр. мед. часопис, 2(100): 188–191 (<http://www.umj.com.ua/article/73228>).
- Волошин-Гапонов И.К. (2014б) Молекулярно-генетические аспекты болезни Вильсона — Коновалова. Укр. вісн. психоневрології, Т. 22, вип. 1(78): 23–27.
- Герберт Т., Шомеруз Г. (2002) Латентная печеночная энцефалопатия при хронической печеночной недостаточности: влияние на трудоспособность пациента и возможности терапии. Междунар. биол. Гастроэнтерология, 8: 132–133.
- Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Подопрігора А.Е. и др. (2012) Нейродегенеративный процесс при рассеянном склерозе и возможный нейропротективный эффект терапии β-интерфероном 1а (Авонекс). Журн. неврологии и психиатрии, 112(7): 36–41.
- Дворянская Г.М., Багаева М.Э., Дворяковский И.В. и др. (2003) Особенности ультразвуковой картины печени при болезни Вильсона у детей. Ультразвук. и функций. диагностика, 1: 90–97.
- Иллариошин С.Н. (2008) Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний. Журн. «Нервы», 1: 6–8.
- Кириченко Т.В., Мясоедова В.А., Меркулова Д.М. и др. (2009) Роль диффузного интимомедиадного утолщения сонных артерий в ранней диагностике цереброваскулярной патологии. Практ. неврология и нейрореабилитация, 4: 4–6.
- Коновалов Н.В. (1960) Гепатоцеребральная дистрофия. Медицина, Москва, 555 с.
- Корсунська Л.Л., Клопотий О.В. (2009) Астериксис у хворих на цироз печінки з клінічними виявами печінкової енцефалопатії. Укр. неврол. журн., 4: 74–77.
- Крайнова Т.А., Ефремова Л.М. (2000) Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение. НГМА, Нижний Новгород, 31 с.
- Мартынюк Г.А., Хорунжевская И.С. (2008). Клинико-диагностические особенности семейного случая болезни Вильсона — Коновалова. Хро-

нический гепатит В: Практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. РЖГТК, 1: 4–25.

Мироненко Т.В., Добрин Б.Ю., Рыкова Н.Б. и др. (2010) Сомато-неврологический синдром. Клиника, диагностика, лечение. Виртуал. реальность, Луганск, 271 с.

Пономарев В.В. (2010) Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон». Міжнар. неврол. журн., 3(33): 10–15.

Ребров В.Г., Громова О.А. (2002) Витамины и микроэлементы. Медицина, Москва, с. 444–465.

Рибак Н.В., Кузик Ю.І., Паєнок А.В. (2011) Гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Коновалова — Вильсона): клініко-патоморфологічний аналіз. Мистецтво лікування, 3(79).

Стародубова А.В., Кисляк О.А., Саргаєва Д.Е. и др. (2008) Оценка толщины интима — медиа у девушек-подростков и молодых женщин с ожирением и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Педиатрия, 87(2): 136–141.

Сухарева Г.В. (2005) Гепатолентикулярная дегенерация. В кн.: Лазебник Л.Б. (ред.) Избранные главы клинической гастроэнтерологии. Анахарис, Москва, с. 199–209.

Шкорбатова Ю.Г. (2005) Структура хроматина и состояние организма человека. Cell. Biol. International., 29: 77–81.

Щербинина М.Б., Дмитренко Л.П. (2009) Болезнь Вильсона — Коновалова: своевременная диагностика означает жизнь. Здоров'я України, 21(1): 40–41.

Agudo J., Valdos M., Acosta V. et al. (2008) Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. Rev. Esp. Enferm. Dig., 100(8): 456–461.

Avila J., Lucas J.J., Perez M. et al. (2004) Role of Tau protein in bots Physiological and pathological conditions. Physiol. Rev., 84: 361–384.

Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R. et al. (2007) GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. Physiol. Rev., 87: 1215–1284.

Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T. et al. (2006). Treatment of Wilson disease with ammonium-tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. Arch. Neurol., 63: 521–527.

Carneiro L.A., Magalhaes J.G., Tattoli I. et al. (2008) Nod-like protein in inflammation and disease. J. Pathol., 214: 136–148.

Fariello R., Morselli K., Loud L. (1984) Neurotransmitters, seizures and epilepsy. Raven Press, N.Y., 340 p.

Hirano A. (1997) Neurons and astrocytes. In: R.L. Davis R., D.M. Robertson (Eds.). Textbook of Neuropathology, 3rd ed. William & Wilkins, Baltimore, p. 1–109.

Hokfelt T., Bartfalvi T., Bloom F. (2003) Neuropeptides: opportunities for drug discovery. The Lancet Neurol., 2(8): 463–472.

Kullmann D.M., Semyanov A. (2002) Glutamatergic modulation of GABAergic signaling among hippocampal interneurons: novel mechanisms regulat-

ing hippocampal excitability. Epilepsia, 43(5): 174–178.

Kusuda Y., Hamaguchi K., Mori T. et al. (2000) Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson disease. J. Hum. Genet., 45 p.

Merle U., Schaefer M., Ferenci P. et al. (2007) Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. Gut, 56: 115–120.

Oliet S.H., Piet R., Poulain D.A. (2001) Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. Science, 292(5518): 923–926.

Roberts E.A., Schilsky M.L. (2008) American Association for Study of Liver Diseases (AASLD): Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology, 47: 2089–2111.

Sternlieb I. (2000) Wilson's disease. Clin. Liver Dis., 4(1): 229–239.

Susmuth S., Tumani H., Ecker D. et al. (2003) Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. Neuroscience Letters, 353: 57–60.

Tsvirkovskii R., Eisses J.F., Kaplan J.H. et al. (2002) Functional properties of the copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells. J. of Biol. Chem., 277(2): 976–983.

Walsh J.M. (1956). Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. Am. J. Med., 21: 487–495.

Ланки патогенезу розвитку нейродегенеративного процесу та його клінічного прояву у хворих на гепатоцеребральну дистрофію

Н.П. Волошина, Ю.Г. Шкорбатова, І.К. Волошин-Гапонов, Є.В. Лекомцева, О.А. Важова

Резюме. Робота основана на вивченні клініко-параклінічних лабораторних даних 80 пацієнтів із неврологічними формами гепатоцеребральної дистрофії. Крім проведеного клінічного та нейровізуалізаційного обстеження, вивчали метаболізм міді, тау-протеїну, нейротрансмітерів (гамма-аміномасляної кислоти і глутамату), N-ацетиласпартату, холіну, креатину, а також структурні та функціональні порушення церебральної гемодинаміки, кількість гетерохроматину в ядрах клітин. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у хворих на гепатоцеребральну дистрофію нейродегенеративний процес, запущений токсичним впливом вільної міді, надалі може підтримуватися за рахунок інших ендо- та ек-

зогенних факторів, а також гемодинамічних та імунних порушень. Тому алгоритм діагностики та лікування має враховувати всі можливі патогенетичні ланки, які виникають у той чи інший період розвитку і перебігу захворювання.

Ключові слова: гепатоцеребральна дистрофія, патогенез, нейродегенерація, церебральна гемодинаміка, нейротрансмітери, тау-білок, гетерохроматин.

Links of pathogenesis of development of neurodegenerative process and its clinical manifestation in patients with hepatocerebral dystrophy

N.P. Voloshina, Yu.S. Shkorbatov, I.K. Voloshin-Gaponov, E.V. Lekomtseva, E.A. Vazhova

Summary. This study is based on investigations of clinical-paraclinical and laboratory data of 80 patients with neurological forms of hepatocerebral dystrophy. Beside of clinical and neuroimaging examinations, metabolism of copper, tau-protein, neurotransmitters (GABA and glutamate), N-acetylaspartate, choline, creatin was studied as well as structural and functional impairments of cerebral hemodynamics and an amount of cell nuclear heterochromatin. An analysis of the data obtained has demonstrated, that in patients with hepatocerebral dystrophy a neurodegenerative process, triggered by a toxic influence of free copper, hereafter can maintained by other endo- and exogenous factors, as well as hemodynamic and immune impairments. Thus an algorithm of diagnosis and treatment should take into account all the possible pathogenetic links which appeared during some of periods formation and course of the disease.

Key words: hepatocerebral dystrophy, pathogenesis, neurodegeneration, cerebral hemodynamics, neurotransmitters, tau-protein, heterochromatin.

Адрес для переписки:

Волошин-Гапонов Иван Константинович 61068, Харьков, ул. Академика Павлова, 46 ГУ « Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» E-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

Получено 17.10.2014