

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА

Представлены современные данные мировой литературы об этиологии и патогенезе болезни Вильсона — Коновалова (БВК). Это тяжелое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит аутосомно-рецессивное наследование нарушения метаболизма меди. Показано, что развитие болезни определяет ген АТР7В, который расположен на длинном плече 13 хромосомы и кодирует трансмембранный белок АТФазу Р-типа, который встраивает молекулу меди в апо-церулоплазмин и осуществляет элиминацию меди в желчь.

Ключевые слова: этиология и патогенез болезни Вильсона — Коновалова.

Достижения генетики и новые технологические возможности за последние десятилетия существенно изменили наши представления о механизмах развития болезни Вильсона — Коновалова.

Эта болезнь является наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием. Она обусловлена генетически детерминированным нарушением метаболизма меди. Ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У этих больных интестинальная абсорбция меди не изменена, а отмечается выраженное снижение экскреции меди с желчью, что приводит к накоплению ее в гепатоцитах [4, 22]. С пищей в сутки поступает в организм от 2 до 5 мг меди. Она всасывается в кишечнике и поступает в печень, где связывается с синтезируемым печенью церулоплазмином, циркулирует в сыворотке крови, избирательно захватывается органами, в том числе мозгом и экскретируется с желчью. В норме экскреция меди с желчью составляет 2 мг в сутки, а при БВК она составляет лишь 0,2—0,4 мг.

Печень является центральным регулятором гомеостаза меди: в ней осуществляется хранение и экскреция металла. Количество металла выделенного в желчь, прямо пропорционально объему его печеночного пула.

Гепатоциты — первичный рубеж приема и накопления меди в печени — регулируют ее выведение в желчь в зависимости от внутриклеточной концентрации. Эта регуляция осуществляется медьтранспортирующей АТФазой, экспрессирующейся в гепатоците и локализующейся в комплексе Гольджи. При повышении цитоплазматической концентрации меди АТФаза перемещается из комплекса Гольджи в цитоплазматические везикулы возле канальцев мембраны. В результате накопление меди внутри везикулы снижает ее цитоплазматическую концентрацию. Медь из лизосомы экскретируется в желчь. Этот уникальный посттрансляционный механизм обеспечивает быстрое выведение излишков меди и поддержание ее постоянной внутриклеточной концентрации [8, 16, 25, 28]. Уменьшение экскреции меди с желчью связано с дефицитом или полным отсутствием медьтранспортирующей АТФазы, при этом также нарушается перенос меди, необходимый для синтеза церулоплазмина, поэтому его уровень снижается. Различные мутации гена могут влиять на разные функции АТФазы в разной степени. При некоторых мутациях может нарушаться экскреция меди в желчь и развиваться заболевание, но при этом встраивание меди в церулоплазмин и его секрета в кровь не изменяются [17,

18, 29]. В настоящее время зарегистрировано более 400 мутаций гена АТР7В.

Однако разнообразие клинических проявлений болезни может быть не только результатом аллельной гетерогенности [15, 27].

Медьсодержащий белок — церулоплазмин (ЦП) обладает удивительной полифункциональностью, обеспечивающей защитные свойства организма. Эти свойства связаны в частности, с его супероксидустранивающей активностью, особенно актуальной при воспалении, способностью повышать устойчивость организма к гипоксии, с иммунотропной активностью и стимуляцией эритропоэза [3, 12, 24].

Участие ЦП в метаболизме меди при БВК доказано работами Marsden С. [23]. Он показал замедленное встраивание меди в церулоплазмин с помощью радиоактивной меди.

Выявлены 3 молекулярные формы ЦП: секреторный (сывороточный) ЦП; клеточный ЦП и желчный ЦП. При БВК происходит нарушение регуляции экспрессии гена ЦП и церулоплазмин желчи приобретает свойство секреторного ЦП, способного проникать в кровяное русло. В настоящее время показано, что ген церулоплазмينا расположен на 3 хромосоме [7].

С учетом того, что у подавляющего большинства больных БВК (95 %) отмечается снижение в плазме крови ЦП основного пути выведения меди из организма, до недавнего времени считалось, что причины БВК заключаются в дефиците синтеза или качественном изменении синтезируемого в печени церулоплазмينا. Дефицитом ЦП объяснялось избыточное количество «нецерулоплазминовой» меди у БВК, которая откладывается в «медные» депо-органы, прежде всего в печень и мозг [5, 29].

Однако в настоящее время показано, что не всегда существует прямая связь между концентрацией свободной меди в сыворотке крови и количеством церулоплазмينا. Данное явление объясняется тем, что во-первых, ЦП является реактантом воспалительного процесса и, во-вторых, тем, что ЦП имеет свой ген, независимый от гена АТР7В, поэтому закономерности количественного содержания и его качественных функций могут не быть синхронными с геном БВК [9, 11].

Об отсутствии прямой связи между количеством ЦП и концентрацией меди в сыворотке крови свидетельствует и такое наследственное заболевание как болезнь Менкеса или «болезнь курчавых волос». При этом заболевании в сыворотке крови церулоплазмин отсутствует, а содержание меди или низкое, или она тоже отсутствует и нет признаков БВК. Таким образом, церулоплазмин не является ведущим звеном в патогенезе БВК, но имеет важное диагностическое значение [6, 11, 19].

С открытием гена АТР7В выяснилось, что в патогенезе БВК ведущую роль играет не дефицит синтеза ЦП, а дефицит и качественное изменение медьтранспортирующей АТФазы, определяющей транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение с лизосомами в желчь, а также скорость включения меди в церулоплазмин. Все это приводит к накоплению меди в гепатоцитах и их гибели [3, 28]. Медь,

высвобождающаяся из поврежденных гепатоцитов, поступает в кровь. Повышенный уровень свободной меди (нецерулоплазминовой) в сыворотке крови приводит к проникновению ее через гематоэнцефалический барьер с последующим отложением в структурах головного мозга и радужной оболочки глаза. Это находит отражение в постатрийном развитии БВК: преневрологическая стадия переходит в неврологическую, с избыточным депонированием меди в органах мишенях. Происходит увеличение экскреции меди с мочой и отложение ее в почечных канальцах [4].

Таким образом, в патогенезе ГЦД различают четыре стадии. Первая — это стадия аккумуляции меди в цитозоли гепатоцитов. Эта стадия протекает бессимптомно.

При второй стадии все связующие участки цитозоля связаны медью, которая начинает откладываться в лизосомах гепатоцитов, и возможно ее высвобождение в кровеносное русло. Эти нарушения проявляются некрозом гепатоцитов и внутрисосудистым гемолизом, печеночными и гематологическими симптомами. Резкое высвобождение меди при острых некрозах в печени и повреждение ею мембран и ферментных систем эритроцитов обуславливает развитие эпизодов острого внутрисосудистого гемолиза [4].

Третья стадия характеризуется накоплением меди не только в печени, но и в головном мозге, почках и других внепеченочных тканях. Клинические проявления зависят от накопившегося количества меди в тех или иных органах. Развивается типичная неврологическая симптоматика.

В четвертой стадии при вовремя начатой хелатной терапии может быть достигнута нормализация баланса меди и происходит уменьшение клинических проявлений заболевания. При несвоевременном начале лечения сохраняются необратимые неврологические и печеночные проявления, обусловленные органическими повреждениями тканей органов [2,10].

Доказательством того, что первичный биохимический дефект реализуется на уровне печени, является тот факт, что у больных БВК, перенесших пересадку печени, симптомы болезни навсегда исчезают даже без медикаментозного лечения [11].

В то же время ряд исследователей указывает на возможность у отдельных больных минимальных изменений печени при выраженной неврологической картине заболевания [11, 25].

Таким образом, развитие болезни Вильсона — Коновалова определяет ген АТФ7В, который расположен на длинном плече 13 хромосомы и кодирует трансмембранный белок АТФазу Р-типа, который встраивает молекулу меди в апо-церулоплазмин и осуществляет элиминацию меди в желчь [11, 13, 20].

Список литературы

1. Гончарик, И. И. Болезнь Вильсона / И. И. Гончарик // Медицинский журнал. — 2006. — № 7. — С. 7—9.
2. Залялова, З. А. Клинико-МРТ-анализ различных вариантов болезни Коновалова — Вильсона / З. А. Залялова, Э. И. Богданов // Неврол. вестник. — 2002. — Т. XXXIV, вып. 1—2. — С. 5—10.
3. Крайнова Т. А. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение / Т. А. Крайнова, Л. М. Ефремова. — Нижний Новгород: НГМА, 2000. — 31 с.
4. Мартынюк Г. А. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени / Г. А. Мартынюк, И. С. Хорунжевская // РЖГГК. — № 1. — 2008. — С. 4—25.
5. Нейфах С. А. Строение, каталитические свойства и эволюция ЦП и других голубых белков / Нейфах С. А., Васильев В. Б., Шавловский М. М. // Успехи биологической химии. — 1988. — Т. 28. — С. 102—124.

6. Полещук В. В. Иванова-Смоленская И. А. Маркова Е. Д., Витрещак Т. В., Стволинский С. Л. В сб. Нейроиммунология. — 2002. Санкт-Петербург. — 2002, 15—18 мая. — С. 223.

7. Взаимодействие церулоплазмينا с рецептором плазматической мембраны CV-1 и его регуляция по типу обратной связи / [Пучкова Ж. В., Сасина Ж. К., Алейникова Т. Д., Гайцхоки В. С.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1995, 119, № 4. — С. 417—420.

8. Сочетание болезни Вильсона — Коновалова с хронической HCV-инфекцией / [Розина Т. П., Рахимова О. Ю., Лопаткина Т. Н., Игнатова Т. М.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — Т. 14. — № 2. — С. 57—60.

9. Саенко Е. Л. Защитное действие церулоплазмина при лизисе эритроцитов человека, индуцированном ионами железа / Саенко Е. Л., Скоробогатко О. В., Ярополов Л. И. // Биохимия. — 1990. — № 9.

10. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вестфала — Вильсона — Коновалова): случай из практики / [Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Будзак И. Я., Птушкина Д. А.] // Ліки України. — 2009. — № 6(132). — С. 38—41.

11. Сухарева Г. В. Гепатолентикулярная дегенерация / Г. В. Сухарева. В кн.: Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — М., 2005. — С. 199—209.

12. Comparative antioxidant and cardioprotective effects of ceruloplasmin, superoxide dismutase and albumin / [Dumoulin M. J., Chahine R., Atanasiu R. et al.] // Arzneimittel Forsch. — 1996. — B. 46. — № 9. — S. 855—861.

13. Forbes, G. R. Role of the copper-binding domain in the copper transport function of ATP7B, the P-type ATPase defective in Wilson disease / Forbes G. R., His J. R., Cox D. W. // J. Biol. Chem. — 1999; 274: 12408—13.

14. Copper does not alter the intracellular distribution of ATP7B, a copper transporting ATPase / [Harrada M., Sakisada S., Kawaguchi T et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — 275 (3).

15. Hellman, N. Ceruloplasmin metabolism and function / N. Hellman, J. D. Gitlin // Ann. Rev. Nutr. — 2002. — Vol. 22. — P. 439—458.

16. Cardiac involvement in Wilson disease / [Hlubocka Z., Maracek Z., Linhart A., et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. — 2002 (8). — Vol. 25. — № 4. — P. 269—77.

17. Kiss, J. E. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease / Kiss J. E., Berman D., Van Thiel D. // Transfusion. — 1998. — Vol. 38. — P. 327—331.

18. Komatsu, Y. Copper balance and ceruloplasmin in chronic hepatitis in a Wilson disease animal model, LEC rats / Komatsu Y., Ogra Y., Suzuki K. T. // Arch. Toxicol. — 2002 Sep. — Vol. 76. — № 9. — P. 502—8.

19. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease / [Kozic D., Svetel M., Petrovic B. et al.] // Eur. J. Neurol. — 2003 Sep. — Vol. 10. — № 5. — P. 587—92.

20. Albumin dialysis: effective removal of copper in patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins / [Kreyman B., Seige M., Schweigart U. et al.] // J. Hepatol. — 1999. — 31 (6).

21. Novel mutations of the ATP7B gene in Japanese patients with Wilson disease / [Kusuda Y., Hamaguchi K., Mori T. et al.] // J. Hum. Genet. — 2000. — 45.

22. Mutation analysis in patients of mediterranean descent with Wilson's disease: identification of 19 novel mutations / [Loudianos G., Dessi V., Lovicu M. et al.] // J. Med. Genet. — 1999. — 36, 11.

23. Marsden, C. D.; Fahh, S.; Dr. S. A. Kinnier Wilson (1878—1937). Demonstrated reduced ceruloplasmin gene transcription in 4 patients with Wilson disease // Movement Disorders 3: 1, 1988.

24. Protection of myocardial tissue against deleterious effects of oxygen free radicals by ceruloplasmin / [Mateescu M. A., Chahine R., Roger S. et al.] // Arzneimittel-Forsch. — 1995. — B. 45. — № 4. — S. 476—480.

25. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis / [Nagano T., Yamamoto K., Matsumoto S. et al.] // J. Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 19, N. 6. — P. 422—427.

26. Localization of the Wilson's disease protein in human liver / [Schaefer M., Roelofsen H., Wolters H., et al.] // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 117. — P. 1380—1385.

27. Schilsky, M. L. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome / Schilsky M. L., Scheinberg I. H., Sternlieb I. // Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — P. 583—7.

28. Functional properties of the copper-transporting ATPase ATP7B (the Wilson's disease protein) expressed in insect cells / [Tsivkovskii R., Eisses J. F., Kaplan J. H., Lutsenko S.] // J. of Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — № 2. — P. 976—983.

29. Walshe, J. M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis / Walshe, J. M. & M. Yealland // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1992. — 55: 692—696.

Надійшла до редакції 06.06.2012 р.

I. К. Волошин-Гапонов

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» (м. Харків)*

**Сучасні уявлення про етіологію та патогенез
хвороби Вільсона — Коновалова**

Подані сучасні дані світової літератури про етіологію та патогенез хвороби Вільсона — Коновалова (ХВК). Це важке прогресуюче захворювання, в основі якого лежить аутосомно-рецесивне спадкове порушення метаболізму міді. Показано, що розвиток хвороби визначає ген АТР7В, який розташований на довгому плечі 13 хромосоми і кодує трансмембранний білок АТФаза Р-тіпа, який вбудовує молекулу міді в апо-церулоплазмін і здійснює елімінацію міді у жовч.

Ключові слова: етіологія та патогенез хвороби Вільсона — Коновалова.

I. K. Voloshyn-Gaponov

*State institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology
of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv)*

**Modern conception of the etiology
and pathogenesis of Wilson — Konovalov disease**

Modern world literature data on the etiology and pathogenesis of Wilson — Konovalov disease (WKD) are represented. It's a serious progressive disease, in a base of which there is an autosomal-recessive inheritance of abnormal copper metabolism. It's shown that АТР7В gene which is on the long arm of chromosome 13 determines the development of the disease and codes for P-type transmembrane proteins АТPase, which builds a copper molecule into apoceruloplasmin and eliminates copper into bile.

Key words: etiology and pathogenesis of Wilson — Konovalov disease.

УДК: 616.711—018.3-002-08.814.1-06:616.71-007.234

*Л. С. Бабінець, д-р мед. наук, проф., зав. каф. первинної медико-санітарної
допомоги та сімейної медицини, А. Л. Надкевич, здобувач тієї ж каф.*

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
(м. Тернопіль)*

**МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС
ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ З РЕФЛЕКТОРНИМИ ПРОЯВАМИ
ПОПЕРЕКОВОГО ОСТЕОХОНДРОЗУ, МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

Було констатовано більш значиму позитивну динаміку елімінації больового синдрому при поперековому остеохондрозі (ПОХ) на тлі остеопенії (ОП) при включенні до комплексного лікування фармакопунктури мелоксикаму (мовалісу) у порівнянні з групою, що отримувала загальноприйняте лікування (ЗЛ) — зі 100,0 % до відповідно 6,7 % і 26,3 %. Застосування фармакопунктури мелоксикаму в комплексному лікуванні хворих на ПОХ на тлі ОП призвело до достовірного зниження прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- α і інтерлейкіну-1) і підвищення протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 у порівнянні з традиційним дом'язовим введенням препарату. Підсилення ЗЛ курсом акупунктурного введення мелоксикаму констатувало через 3 місяці після початку його наявність достовірної тенденції до відновлення втраченої кісткової маси ($2,46 \pm 0,04$ %) за показником Young Adult %) та до більш значимого зниження (за рівнем метаболіту NO_2) ендотеліальної дисфункції з ($5,1 \pm 0,02$) до ($3,8 \pm 0,05$) мкмоль/л ($p < 0,05$), що засвідчило високу протизапальну ефективність мелоксикаму взагалі і доцільність введення його у точки акупунктури за запропонованою методикою.

Ключові слова: рефлєкторні прояви поперекового остеохондрозу, остеодєфіцит, фармакопунктура, мелоксикам (моваліс), цитокіновий статус, ендотеліальна дисфункція.

Проблема вивчення поперекового остеохондрозу (ПОХ) залишається актуальною в клінічній неврології, що зумовлено значною поширеністю захворювання, швидким розвитком функціональних порушень та раною інвалідизацією осіб працездатного віку. Водночас значною медичною проблемою є розвиток остеодєфіциту, оскільки системне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у вигляді остеопенії (ОП) та остеопорозу діагностують у значної частини хворих на остеохондроз. На сьогодні особливо гостро стоїть питання взаємозв'язків остеопорозу та остеохондрозу, які нерідко поєднуються в одного хворого, ускладнюючи його стан [14]. Незважаючи на наявність багатьох теорій розвитку остеохондрозу, на сьогодні не вирішені питання етіопатогенезу, діагностики та лікування

даної патології [12]. Велике значення у розвитку вертеброгенних больових синдромів (БС) вчені надають імунологічному фактору, персистуючому запаленню, цитокіновому статусу [5, 13]. Цитокіни (ЦК) — це біологічно активні речовини білкової природи, які регулюють і реалізують процеси синергії між кровотворною, нервовою та імунною системами, маючи як локальні, так і системні ефекти [9]. Біологічний ефект ЦК універсальний при дії різних патогенних факторів. Кількісний вміст ЦК та їх співвідношення між собою, як правило, відбивають динаміку патологічного процесу, корелюють з активністю захворювання, що дозволяє судити про ефективність терапії і будувати прогнози [4]. За даними літератури, при ПОХ відмічається дисбаланс ЦК профілю. Співвідношення про- і протизапальних ЦК може бути не тільки параметром тяжкості перебігу, оцінки стану адаптаційних можливостей організму в умовах патології, але і маркером ефективності лікування БС [9]. Вважають, що ЦК в процесі їх активації відіграють важливу роль не тільки в ініціації запального процесу, але і в регуляції функціональної активності остеокластів і остеобластів, проявляють резорбтивні і антиостеопоротичні властивості. Є повідомлення про те, що порушення в системі імунних медіаторів відіграє важливу роль в патогенезі вторинного остеопорозу на тлі ревматичного захворювання суглобів.

В останні десятиліття широко вивчається роль системи оксиду азоту (NO) як універсального регулятора загальнобіологічної дії, який бере участь у розвитку багатьох фізіологічних та патологічних процесів [2]. NO може виконувати роль як медіатора імунейроендокринної системи міжклітинної комунікації, що взаємодіє з клітинами шляхом простої дифузії, так і вторинного месенджера, бере участь в регуляції найважливіших внутріклітинних процесів і забезпечує пристосування клітин до змін умов функціонування [2]. Деякі науковці навіть виділяють NO як окрему «стреслімітуючу NO-систему» [15]. Експериментальні дані свідчать про те, що NO викликає численні катаболічні ефекти в хрящі,