

*И. К. Волошин-Гапонов, С. В. Федосеев, Я. А. Важова*  
**НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ  
 У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ**

*В. К. Волошин-Гапонов, С. В. Федосеев, Я. О. Важова*  
**Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з гепатоцеребральною дистрофією**

*I. K. Voloshyn-Gaponov, S. V. Fedoseiev, O. O. Vazhova*  
**Impairments of a mineral density of osseous tissue in patients with hepatocerebral dystrophy**

Работа посвящена изучению клинических проявлений патологии опорно-двигательного аппарата у 82 пациентов с гепатоцеребральной дистрофией (ГЦД). У 16 из этих больных была проведена ультразвуковая денситометрия. Показано, что больные ГЦД входят в группу риска развития вторичного системного остеопороза. Почти у 85 % больных ГЦД снижена минеральная плотность костей опорно-двигательного аппарата, при этом чаще (61,5 %) отмечается остеопения, чем остеопороз (23,1 %). Необходимо учитывать это коморбидное патологическое состояние костей опорно-двигательного аппарата у больных ГЦД и рекомендовать профилактические мероприятия против возможных патологических переломов костей.

**Ключевые слова:** гепатоцеребральная дистрофия, остеопороз, денситометрия

Робота присвячена вивченню клінічних проявів патології опорно-рухового апарату у 82 пацієнтів з гепатоцеребральною дистрофією (ГЦД). У 16 із цих хворих була проведена ультразвукова денситометрія. Показано, що хворі з ГЦД входять у групу ризику розвитку вторинного системного остеопорозу. Майже у 85 % хворих із ГЦД знижена мінеральна щільність кісток опорно-рухового апарату, при цьому частіше (61,5 %) відзначається остеопенія, ніж остеопороз (23,1 %). Необхідно враховувати цей коморбідний патологічний стан кісток опорно-рухового апарату у хворих на ГЦД і рекомендувати профілактичні заходи проти можливих патологічних переломів кісток.

**Ключові слова:** гепатоцеребральна дистрофія, остеопороз, денситометрія

This article is devoted to investigation of clinical manifestations of a locomotion apparatus pathology in 82 patients with hepatocerebral dystrophy (HCD). Ultrasound densitometry was performed for 16 persons of these patients. It was demonstrated that patients with HCD were in risk group for development of secondary systemic osteoporosis. Almost 85 % of patients with HCD had a decreased mineral density of their locomotion apparatus bones and, along with this, osteopenia was observed more often (61.5 %) than osteoporosis (23.1 %). These comorbid pathological conditions of locomotion apparatus bones should be taken into account in patients with HCD in order to recommend preventive measures regarding possible pathological bone fractures.

**Key words:** hepatocerebral dystrophy, osteoporosis, densitometry

Гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД), или болезнь Вильсона — Коновалова является редким, тяжелым, хроническим дегенеративным заболеванием с генетически обусловленным нарушением метаболизма меди.

В настоящее время общепризнано, что развитие заболевания определяет ген АТР7В, расположенный на длинном плече 13-й хромосомы и кодирующий трансмембранный белок АТФ-азы Р-типа, который встраивает молекулу меди в апоцерулоплазмин и осуществляет выделение меди в желчь.

Дефект же кодируемой им АТФ-азы приводит к тому, что свободные ионы меди после переполнения буферных систем печени начинают поступать в кровоток и избыточно накапливаются в головном мозге, особенно в его базальных ганглиях [4, 11, 15, 16].

Хроническая интоксикация свободной медью с каскадным вовлечением висцеральных органов и головного мозга способствует развитию полиморфизма клинических проявлений, что значительно затрудняет своевременную диагностику, а следовательно, специфическое и симптоматическое лечение заболевания. Диагностика очень часто запаздывает на годы [5, 10, 11].

Таким образом, гепатоцеребральная дистрофия имеет сложный патогенез с многочисленными патогенетическими звеньями влияния на различные системы организма человека. Согласно данным литературы и нашим данным, не только в печеночной фазе, но и в неврологической стадии заболевания ГЦД у всех больных имеются той или иной степени выраженности патологические изменения со стороны печени. В то время как печень осуществляет и регулирует метаболитические процессы, затрагивающие практически все виды обмена, в том числе и минерального.

В литературе имеются убедительные данные о влиянии хронической патологии печени на минеральную плотность костной ткани с возможным развитием остеопороза. Разнообразные нарушения состояния костной ткани при заболеваниях печени обозначаются как печеночная остеодистрофия, которая, по данным различных авторов, встречается у 40—75 % больных с хроническими заболеваниями печени [3, 6, 14].

Однако, несмотря на то, что имеется большое количество литературы о влиянии хронической патологии печени на развитие остеопороза, и то, что почти у всех больных с ГЦД имеются явления гепатита или цирроза печени, очень мало работ, в которых бы рассматривалась данная проблема у больных ГЦД [2].

Багаева М. Е. и соавт. провели денситометрию и у 33 из 40 больных ГЦД и нашли снижение минеральной плотности костной ткани (82,5 %) у этих больных, Z-критерий составил в среднем  $1,99 \pm 0,99$ . Остеопения встречалась чаще у девочек (75,8 %) по сравнению с мальчиками (56 %) ( $p < 0,05$ ) [1].

Chitkara D. K. et al. отмечают, что при гепатоцеребральной дистрофии нарушении минерализации костной ткани может быть обусловлено не только патологией печени, но и непосредственно избыточным количеством свободной токсической меди [12].

Согласно данным Надировой К. Г., у больных ГЦД наблюдается самый широкий спектр поражения опорно-двигательного аппарата: остеопороз, остеомалация, остеохондроз, остеоартрит, рахит, деформация позвоночника и спонтанные переломы костей [8].

Однако деминерализация костей является самой частой патологией костной ткани при ГЦД. Деминерализация может быть обусловлена гипокальциемией и гипофосфатемией вследствие потери кальция и фосфора через почки [13].

Таким образом, врачи-невропатологи часто недооценивают эту коморбидную патологию, особенно у пациентов с ГЦД старшей возрастной группы. Недооценка этой патологии не способствует профилактике таких осложнений как боль в опорно-двигательном аппарате, деформации позвоночника и переломов костей.

Нами было проведено изучение клинических проявлений патологии опорно-двигательного аппарата у 82 больных ГЦД, из них у 16 больных была проведена денситометрия.

Из всех 82 обследованных пациентов 40 были женщинами, 42 — мужчинами. На период госпитализации в клинику возраст больных находился в пределах 5—50 лет, в среднем —  $27,3 \pm 5,6$  года. Возраст больных на момент дебюта заболевания составил от 1 года до 40 лет, в среднем —  $21,3 \pm 3,2$  года.

Время от появления первых симптомов заболевания до установки окончательного диагноза ГЦД, а следовательно, до начала этиопатогенетической терапии, составило в среднем 2,5 года и колебалось в пределах 0—7 лет. В зависимости от клинических проявлений, до поступления в институт больные лечились в различного профиля медицинских учреждениях с разными диагнозами. Первично диагноз был определен менее чем у половины больных (37 больных). У некоторых больных до установления диагноза ГЦД на протяжении нескольких лет диагноз менялся 3—4 раза.

Ультразвуковую денситометрию проводили с помощью денситометра Explorer (S/N 91295). Нарушение минерализации костей определяли по Z- и T-показателям. T-показатель является сравнительным показателем плотности минерализации костной ткани обследуемого больного с плотностью минерализации кости здорового 30-летнего человека того же пола. T-показатель от  $-1,0$  до  $-2,5$  указывает на остеопению, а T более  $-2,5$  — на остеопороз.

Как показали наши исследования, боль в опорно-двигательном аппарате у больных ГЦД встречается довольно часто и носит выраженный характер. Боль в поясничной области и спине или шее отмечалась у 45,1 % больных; в суставах боль была у 63,4 % больных. Согласно данным анамнеза, боль у этих больных периодически обострялась. Длительность периодов обострения иногда доходила до 6 месяцев.

Болевой синдром проявлялся на фоне значительных структурно-функциональных изменений в опорно-двигательном аппарате. У части больных развивались S-образный сколиоз или кифосколиоз. У некоторых больных происходило углубление грудных кифозов с признаками нарушения биомеханических функций позвоночника. Такие изменения при вертеброневрологическом обследовании нами было выявлены у 87,8 % больных.

Наличие указанных структурных изменений подтверждалось результатами рентгенологических исследований. При проведении спондилографии S- или S-подобные сколиозы выявлены у 78,6 % больных, кифозы — у 28,6 %, грыжи Шморля — у 35,7 % больных, остеохондропатии были у 21,4 % больных.

По данным рентгеновской спондилографии, признаки остеопороза позвонков в виде разрежения губчатой ткани тел позвонков, истончение и подчеркнутость контуров их кортикального слоя были выявлены у 28,6 % больных. Выявленные рентгенологические изменения соответствовали начальному или умеренно выраженному остеопорозу.

Однако, рентгеновским методом явления остеопороза выявляются лишь при потере более чем 20—25 % костной массы. Следовательно, рентгеновская спондилография не дает возможности выявления остеопении, которая является более ранним и более частым нарушением минеральной плотности костной ткани.

Проведенная нами ультразвуковая денситометрия выявила остеопороз позвонков у 23,1 % больных ГЦД, в то время как остеопения была выявлена нами у 61,5 % больных. Таким образом, у больных ГЦД нормальная минеральная плотность костной ткани позвонков была лишь у 15,4 % больных.

В качестве иллюстрации нарушения минеральной плотности костной ткани у больных ГЦД может служить следующий наш пример.

**Больная 3-я**, 30 лет. Диагноз: гепатоцеребральная дистрофия. Поступила в клинику института с жалобами на крупноамплитудные гиперкинезы конечностей и головы, нарушение речи, нарушение акта дефекации по типу запоров. Со стороны опорно-двигательного аппарата больная активных жалоб не предъявляла и лишь при акценте на эту сферу она отметила боль в суставах и искривление спины.

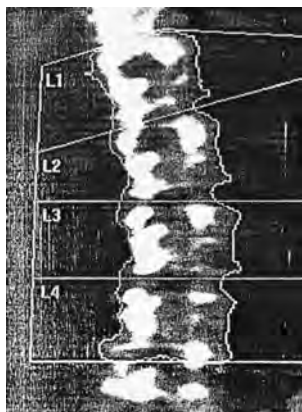
Больная считает себя заболевшей с января 2009 года, когда появилась боль в левом тазобедренном и локтевом суставах. С лета 2011 года появился тремор в верхних конечностях. В конце 2011 года ухудшился почерк. В мае 2012 года появились гиперкинезы в левой ноге, к концу 2012 года нарушилась речь.

Вертеброневрологическое обследование показало, что у больной при пальпации отмечается болезненность в тазобедренных и локтевых суставах, несколько больше слева, также отмечалась боль в поясничной области и был выраженный сколиоз.

Ультразвуковая денситометрия показала снижение минеральной плотности тел поясничных позвонков (osteопения) (рис. 1). Более выраженное снижение минеральной плотности кости отмечено в области шейки бедра (osteопороз) (рис. 2).

Таким образом, у больной имеется системное диффузное нарушение минеральной плотности костной ткани. Следует отметить, что такие нарушения клинически появились у больной несколько раньше, чем развилась неврологическая симптоматика заболевания.

В заключение необходимо отметить, что одновременное течение нескольких патологических процессов, каждый из которых усложняет клиническую картину, часто не учитывается лечащими врачами, что может приводить к диагностическим и лечебным ошибкам. Поэтому доктора должны помнить, что больные с ГЦД входят в группу риска нарушения минеральной плотности костной ткани, а следовательно, и возникновения патологических переломов кости. Ведь почти у 85 % больных ГЦД снижена минеральная плотность костей опорно-двигательного аппарата, при этом более часто (61,5 %) отмечается остеопения, чем остеопороз (23,1 %).



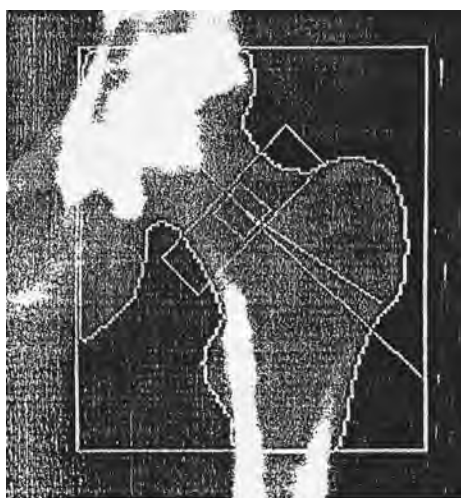
**Scan Information:**

Scan Date: 18 April 2014 ID: A0418140E  
 Scan Type: e Lumbar Spine Analysis: 18 April 2014 12:25  
 Version 13.3.0.1:3 Lumbar Spine Operator: 10 V  
 Model: Explorer (S/N 91295)

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Z-score
L1	13.95	12.39	0.888	-0.3	-0.0
L2	14.40	12.19	0.847	-1.6	-1.3
L3	14.71	14.09	0,958	-1.1	-0.8
L4	16.9	14.83	0,876	-2.2	-1.8
<b>Total</b>	<b>59.98</b>	<b>53.50</b>	<b>0,892</b>	<b>-1.4</b>	<b>1.0</b>

Рис. 1. Денситометрия тел поясничных позвонков — Остеопения



**Scan Information:**

Scan Date: 18 April 2014 ID: A0418140F  
 Scan Type: e Left Hip Analysis: 18 April 2014 12:32  
 Version 13.3.0.1:3 Left Hip Operator: 10 V  
 Model: Explorer (S/N 91295)

**Comment:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Z-score
Neck	4.94	2.76	0.559	-2.6	-2.2
Troch	10.24	4.61	0.451	-2.5 «	-2.3
Inter	18.33	14.29	0.780	-2.1	-1.9
<b>Total</b>	<b>33.50</b>	<b>21.66</b>	<b>0.647</b>	<b>-2.4</b>	<b>-2.2</b>
Ward's		0.62	0.499	-2.0	-1.2

Total BMD CV 1.0 %, ACF = 0.995, BCF = 0.986, TH = 4.669  
 WHO Classification: Osteoporosis Fracture Risk: High

Рис. 2. Денситометрия тазобедренного сустава — Остеопороз

Факторный анализ показал, что факторами, которые способствуют развитию остеопении и остеопорозу у больных ГЦД, прежде всего являются длительность заболевания и женский пол. В то время как клиническая форма заболевания на частоту и выраженность нарушения минеральной плотности костной ткани не влияла.

Следовательно, врачам необходимо учитывать данное коморбидное патологическое состояние костей опорно-двигательного аппарата у этих больных и рекомендовать профилактические мероприятия против патологических переломов костей.

**Список литературы**

1. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей / [Багаева М. Э., Каганов Б. С., Готье С. В. и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3. — № 5. — С. 13—18.
2. Волошин-Гапонов И. К. Состояние печени у больных с церебральными формами болезни Вильсона — Коновалова / И. К. Волошин-Гапонов // Український медичний часопис. — 2013. — 4(96). — VII/VIII. — С. 158—161.
3. Головач И. Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем / И. Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2012. — № 3(7). — С. 49—60.
4. Крайнова Т. А. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение / Т. А. Крайнова, Л. М. Ефремова. — Нижний Новгород : НГМА, 2000. — 31 с.

5. Мартынюк Г. А. Клинико-диагностические особенности семейного случая болезни Вильсона — Коновалова / Г. А. Мартынюк, И. С. Хорунжевская // Гепатология. — 2008. — № 2. — С. 80—85.
6. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // РЖГК. — 2008. — № 1. — С. 4—25.
7. Митник З. М. Остеопороз і остеопенія, асоційовані з хронічними захворюваннями печінки / З. М. Митник, І. Ю. Головач. — К. : Morion, 2009. — 128 с.
8. Надинова К. Д. Болезнь Вильсона. Современные аспекты, анализ клинического опыта / К. Д. Надинова и А. А. Аринова. — М.; СПб.: СПб. медицинское издательство, 2001. — С. 126.
9. Полещук В. В. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет / Полещук В. В., Федотова Е. Ю., Иванова-Смоленская И. А. // Новости медицины и фармации. — 2013. — № 458. — С. 39—42.
10. Пономарев В. В. Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон» / В. В. Пономарев // Міжнародний неврологічний журнал. — 2010. — Т. 3(33). — С. 10—15.
11. Сухарева Г. В. Гепатолентикулярная дегенерация / Г. В. Сухарева // В кн. : Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — М., 2005. — С. 199—209.
12. Chitkara D. K. Wilson disease / Chitkara D. K., Pleskow R. D., Grand R. J. // In : Pediatric Gastrointestinal Disease / Walker W. A., Durie P., Hamilton J. R. et al., editors. — Third edition. — Ontario : DC Decker, 2000. — P. 1171—1184.
13. Epstein O. Liver copper in health and disease / O. Epstein // Postgrad Med. — 1983. — Vol. 59. — P. 88—94.
14. Guanabens N. Osteoporosis in liver cirrhosis / N. Guanabens, A. Pares // Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 35 (6). — P. 411—420.

15. Roberts E. A. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *Hepatology*. — 2008, 47(6): 2089—2111.

16. 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.

*Надійшла до редакції 19.05.2015 р.*

**ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Иван Константинович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихобиоцибернетики Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»), г. Харьков; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

**ФЕДОСЕЕВ Сергей Владимирович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейроинфекций и рас-

сеянного склероза ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков; e-mail: fedoseev\_vert@ukr.net

**ВАЖОВА Елена Александровна**, врач-нейроофтальмолог отдела функциональной нейрохирургии с группой патоморфологии ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков

**VOLOSHYN-GAPONOV Ivan**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocybernetics of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv; e-mail: voloshingaponov.ivan@mail.ru

**FEDOSEIEV Sergey**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuroinfection and multiple sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: fedoseev\_vert@ukr.net

**VAZHOVA Olena**, Physician-neuroophthalmologist of Department of functional neurosurgery with a group of pathomorphology of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv