

## ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Мельникова М.Ю.<sup>1</sup>, Федорова Т.Ф.<sup>1</sup>, Лобзин С.В.<sup>1</sup>, Панина Е.Б.<sup>1</sup>, Стельмах В.В.<sup>1</sup>, Некрасова А.С.<sup>1</sup>, Тарковская Л.Р.<sup>2</sup>, Карпенко М.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 191024, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», 194064, Санкт-Петербург

*Тяжелое поражение печени, ангиотоксический и гемолитический эффект меди у больных с гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД) могут приводить к развитию геморрагического синдрома, являющегося наиболее грозным осложнением ГЛД. С целью изучить частоту встречаемости и отличительные особенности геморрагических проявлений у больных с ГЛД проведено анкетирование 72 больных с ГЛД, 81 больного с заболеваниями печени «невильсоновской» этиологии и 98 здоровых человек без заболеваний крови и печени в анамнезе. Оценивали наличие, время появления, частоту, характер и степень тяжести геморрагических проявлений. Оказалось, что различные геморрагические проявления при ГЛД к моменту постановки диагноза встречаются у 74% больных, чаще, чем в группе больных с болезнями печени «невильсоновской» этиологии и в контрольной группе. У 55% больных с ГЛД геморрагические проявления дебютировали в детском возрасте. Наличие частых геморрагических проявлений и их дебют в детском возрасте могут рассматриваться как малый диагностический критерий ГЛД при проведении дифференциального диагноза у больных с поражением печени неясной этиологии.*

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация; геморрагический синдром; тяжесть поражения печени.

Для цитирования: Неврологический журнал. 2014; 19(6): 23–30.

Melnikova M.Yu.<sup>1</sup>, Fedorova T.F.<sup>1</sup>, Lobzin S.V.<sup>1</sup>, Panina E.B.<sup>1</sup>, Stelmakh V.V.<sup>1</sup>, Nekrasova A.S.<sup>1</sup>, Tarkovskaya L.R.<sup>2</sup>, Karpenko M.N.<sup>3</sup>

### HEMORRHAGIC SYNDROME IN HEPATOLENTICULAR DEGENERATION: CLINICAL SYMPTOMS AND SPECIAL ASPECTS

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “I.I. Mechnikov North-Western State Medical University” of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg; <sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution “Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology” the Federal Medical-Biological Agency of Russia, 191024, Saint-Petersburg; <sup>3</sup>FSAEI of Higher Education” Saint Petersburg State Polytechnic University”, 194064, Saint-Petersburg

*Severe liver impairment and angiotoxic and hemolytic effects of copper may lead to hemorrhagic syndrome (HS) onset in patients with hepatolenticular degeneration (HLD). HS is one of the most dangerous complications of HLD, but the prevalence of this complication has not yet been studied.*

*Objectives: To evaluate the incidence and clinical symptoms of hemorrhagic syndrome in patients with HLD.*

*Patients and methods: patients reported outcomes, received by questioning from seventy two (72) patients with HLD and 81 patients with other liver diseases (LDG) were analyzed to assess incidence, age of onset, clinical symptoms and severity of different hemorrhagic symptoms. Ninety eight (98) healthy individuals without liver or hematological disorders composed the control group (CG).*

*Results: Seventy four percent (74%) of patients with HLD had different hemorrhagic symptoms to the moment of diagnosis; this is significantly higher than in the CG and LDG. In 55% of HLD patients HS debuted in childhood.*

*Conclusion: The presence of hemorrhagic clinical symptoms and their manifestation in childhood can be regarded as minor diagnostic criteria of HLD in patients with liver disorders of unknown etiology.*

Key words: Hepatolenticular degeneration; hemorrhagic syndrome; severity of liver impairment.

Citation: Nevrologicheskii zhurnal. 2014; 19(6): 23–30.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в органах-мишенях, преимущественно в печени и головном мозге. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, распространенность его составляет 1–3 случая на 100 000 населения, частота гетерозиготного носительства 1/90–100 [1–3]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Мутантный ген *ATP7B*,

ассоциированный с развитием ГЛД, расположен на длинном плече 13-й хромосомы, кодирует медь-транспортирующую АТФазу Р-типа, которая обеспечивает выведение меди с желчью и включение меди в церулоплазмин [3, 4]. На сегодняшний день известно более 600 различных мутаций этого гена [5].

Наиболее часто заболевание клинически манифестирует в возрасте 5–30 лет [3]. Многие исследователи отмечают выраженный фенотипический

полиморфизм заболевания [2, 3, 6, 7]. Наиболее часто встречаются печеночные и нервно-психические проявления болезни. Поражение печени имеет тенденцию к манифестации в более раннем возрасте, опережая развитие неврологических симптомов на 8–10 лет. Основными вариантами поражения печени при ГЛД являются стеатоз, острый и хронический гепатит, цирроз печени [3, 8]. Наиболее частыми неврологическими синдромами являются гиперкинетический, акинетико-ригидный, мозжечковый, псевдобульбарный [1–3, 6, 7, 9–11]. Редким неврологическим симптомом ГЛД являются эпилептические припадки, которые отмечаются в 6,2–7,5% случаев [3, 8, 11]. Аффективные (эйфоричность, эмоциональная лабильность) и поведенческие (истероформные нарушения, инфантилизм, импульсивность), шизофреноподобные расстройства характерны для ГЛД и в некоторых случаях могут предшествовать неврологическим или печеночным проявлениям [12, 13].

#### Сведения об авторах:

Мельникова Мария Юрьевна (Melnikova M.Yu.) – аспирант каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41. e-mail: mariamy28@gmail.com

Федорова Тамара Федоровна (Fedorova T.F.) – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрав России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41; e-mail: tamara\_fedorova@list.ru

Лобзин Сергей Владимирович (Lobzin S.V.) – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41; e-mail: slobzin58@mail.ru

Панина Елена Борисовна (Panina E.B.) – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41;

Стельмах Виктория Валерьевна (Stelmakh V.V.) канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и нефрологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41;

Некрасова Анна Сергеевна (Nekrasova A.S.) – аспирант каф. внутренних болезней и нефрологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная д. 41; e-mail: annanekrasova@list.ru

Тарковская Лана Ростиславна (Tarkovskaya L.R.) – канд. биол. наук, ст. научн. сотр. лаб. свертывания крови. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России. (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) Россия, 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16, e-mail: l-r-t@mail.ru

Карпенко Марина Николаевна (Karpenko M.N.) – канд. биол. наук, доц. каф. биофизики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», 194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29, e-mail: mnkarpenko@mail.ru

Отличительным признаком ГЛД является наличие кольца Кайзера–Флейшера. Формирующееся в результате отложения меди в десметовой оболочке глаза оно выявляется в 95% случаев у пациентов с неврологическими проявлениями и более чем у половины тех, кто не имеет неврологических проявлений [14].

Более редкими проявлениями заболевания являются: поражение системы крови (Кумбс-негативная гемолитическая анемия примерно у 15% пациентов может быть единственным начальным симптомом ГЛД, железодефицитная анемия), поражение почек (тубулярные нарушения, нефролитиаз), сердца (кардиомиопатии, аритмии); суставов (остеопороз, артропатии), эндокринной и репродуктивной систем (ожирение, дис- и аменорея, неблагоприятный акушерский анамнез) [3, 7, 15–17].

Наиболее грозными осложнениями ГЛД являются развитие портальной гипертензии с формированием варикозно-расширенных вен пищевода и других сосудов портального русла, развитие печеночно-клеточной недостаточности и как следствие геморрагического синдрома. Рецидивирующие кровотечения (носовые, десневые, желудочно-кишечные), кожный геморрагический синдром и гипокоагуляция у больных с ГЛД отмечены рядом авторов [6, 8, 10, 18, 19]; их развитие связывают в первую очередь со снижением уровня плазменных факторов свертывания крови, большинство из которых синтезируются в печени. У обследованных нами больных с ГЛД клинические проявления геморрагического синдрома выявлялись уже на ранних стадиях заболевания, еще до развития цирроза печени и его осложнений. Работ, посвященных изучению особенностей геморрагических проявлений у больных с ГЛД, нами не найдено.

**Цель исследования** – изучить частоту встречаемости и отличительные особенности геморрагических проявлений у больных с ГЛД.

#### Пациенты и методы

Было проведено анкетирование 72 больных с ГЛД (33 мужчин, 39 женщин, средний возраст 25,1 ± 9,0 года). Диагноз ГЛД устанавливали на основании клинических и лабораторных данных, с учетом баллов по Лейпцигской количественной шкале для диагностики ГЛД (8-th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig, 2001) с оценкой следующих признаков: наличия кольца Кайзера–Флейшера, неврологических симптомов, характерных проявлений на МР-томограмме головного мозга, концентрации церулоплазмина сыворотки крови, наличия эпизода гемолитической Кумбс-негативной анемии, уровня суточной экскреции меди с мочой и содержания меди в ткани печени, данных молекулярно-генетического исследования. Анализировали возраст появления, частоту, характер и степень тяжести кожных геморрагических проявлений, носовых, десневых, послеоперационных кровотечений, кровоизлияний в мышцы, суставы, кровотечений после выпадения и удаления зубов и других геморрагиче-

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных с ГЛД

Число пациентов		Изолированное поражение печени	Поражение печени и ЦНС	
			дрожательная форма	дрожательно-ригидная форма
		23 (32)	25 (35)	24 (33)
степень поражения печени, <i>n</i>				
гепатит		10	7	8
цирроз	класс А#	7	14	14
	класс В и С#	6	4	2
Балл по шкале UWDRS (медиана тяжести неврологических симптомов)		2 (1; 2,5) (разброс от 0 до 7)	14 (10; 23) (разброс от 2 до 80)	34 (21; 70) (разброс от 8 до 157)
Кольца Кайзера–Флейшера, %		43,5 <i>p</i> = 0,027* <i>p</i> = 0,01**	80	87,5

Примечание. # – по Child–Pugh; \* – различия по сравнению с дрожательной формой; \*\* – различия по сравнению с дрожательно-ригидной формой.

ских проявлений. Анализ менструальных кровотечений у женщин был затруднен и не учитывался в исследовании, поскольку около 60% пациенток на момент постановки диагноза имели дис- или аменорею. Степень тяжести геморрагических проявлений оценивали по обращению за амбулаторной или стационарной медицинской помощью. При оценке тяжести кожного геморрагического синдрома учитывалось количество подкожных гематом: единичные – 0–3, распространенные – более 3; и их связь с механической травмой: спонтанные или легкоиндуцированные гематомы. Анкета для заполнения пациентами была разработана сотрудниками отделения неврологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова и сотрудниками лаборатории свертывания крови РосНИИГТ (Санкт-Петербург). Тяжесть неврологической симптоматики оценивали по унифицированной шкале оценки тяжести симптомов ГЛД (UWDRS); диапазон баллов по шкале от 0 – отсутствие неврологических симптомов, до их максимальной выраженности – 182 балла [20]. Стадию диффузного заболевания печени определяли по совокупности лабораторно-инструментальных данных (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия – ФГДС). Цирротическую стадию поражения печени оценивали по шкале Child–Pugh.

Результаты анализировали с помощью программы Statistica 8. Проверку гипотезы о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если описываемая величина имела нормальное распределение, данные представляли как среднее ± стандартное отклонение; в противном случае – как медиану (верхний квартиль; нижний квартиль). Проверку гипотезы о равенстве математических ожиданий двух нормально распределенных совокупностей проводили параметрическим критерием Стьюдента, в трех группах и более – дисперсионным анализом с после-

дующим применением post-hoc-критерия Фишера. Равенство дисперсий проверяли критерием Фишера. Для сопоставления показателя в группе со значением, характерным для популяции в целом, использовали критерий Стьюдента. Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака использовали точный критерий Фишера (в случае выборок малого объема) или критерий  $\chi^2$ . При сравнении трех групп применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Описание анализируемых групп: средний возраст больных ГЛД на момент появления первых симптомов заболевания составил  $18,8 \pm 10,6$  года, возраст, в котором поставлен диагноз, –  $25,5 \pm 10,0$  года. Время от появления первых симптомов заболевания до момента постановки диагноза в среднем составляло  $6,4 \pm 7,3$  года. Манифестация ГЛД с клинических проявлений поражения печени была характерна для 64% пациентов, средний возраст дебюта и постановки диагноза у этих больных –  $16,0 \pm 9,7$  и  $23,7 \pm 9,8$  года соответственно. Дебют заболевания с нервно-психических нарушений был представлен у 26% пациентов, средний возраст дебюта и постановки диагноза –  $24,7 \pm 9,8$  и  $29,4 \pm 9,7$  года соответственно.

На момент анкетирования у 32% больных имелись только печеночные проявления заболевания, у 68% наряду с печеночными проявлениями отмечались неврологические симптомы. По характеру основных неврологических проявлений все больные были разделены на 2 группы: 51% больных имели преимущественно дрожательный гиперкинез, 49% – акинетико-ригидный синдром в сочетании с дрожательным гиперкинезом или без такового (табл. 1). Самые низкие значения уровня церулоплазмина крови были характерны для дрожательно-ригидной формы ГЛД, в остальных показателях обмена меди достоверных различий между формами и стадиями заболевания не отмечалось (табл. 2).

## Показатели обмена меди у больных с ГЛД

Биохимические показатели	Изолированные печеночные проявления	Нервно-психические + печеночные проявления		Референтные значения
		дрожательная форма	дрожательно-ригидная форма	
Церулоплазмин, мг/л	137,1 ± 82,6 <i>p</i> = 0,03* <i>p</i> = 0,005**	110,6 ± 65,1 <i>p</i> = 0,000*	80,6 ± 42,7 <i>p</i> = 0,000*	180–450
Больные со сниженным показателем, %	83	80	96	
Медь общая сыворотки крови, мкмоль/л	10,3 ± 4,9	10,4 ± 4,3 <i>p</i> = 0,03*	8,9 ± 5,4 <i>p</i> = 0,004*	12,6–24,4
Больные со сниженным показателем, %	70	64	82	
Суточная экскреция меди с мочой, мкмоль/сут	6,8 ± 8,3 <i>p</i> = 0,01*	4,6 ± 4,7 <i>p</i> = 0,006*	4,4 ± 3,4 <i>p</i> = 0,001*	До 1,6
Больные с повышенным показателем, %	84	69	71	

Примечание. \* – различия по сравнению с нормальными показателями; \*\* – различия по сравнению с дрожательно-ригидной формой.

Для статистического сравнения частоты встречаемости геморрагических проявлений у больных с ГЛД и в популяции анкетирование было проведено у случайно отобранных 98 человек без заболеваний печени и крови в анамнезе, не получавших лекарственные препараты, по крайней мере, за месяц до опроса.

Для изучения характерных особенностей геморрагического синдрома проведено анкетирование 81 больного с поражением печени «невильсоновской» этиологии (БПНВЭ): 60 человек с хроническими вирусными гепатитами, 16 человек с аутоиммунными заболеваниями печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) и у 5 человек с неалкогольной жировой болезнью печени, которая диагностировалась у пациентов с метаболическим синдромом. Выборки больных не отличались по полу и тяжести поражения печени. Группы ГЛД и контрольная группа (КГ) не отличались по полу и возрасту. На момент анкетирования возраст больных с БПНВЭ превышал возраст в группе ГЛД.

### Результаты и обсуждение

Роль печени в поддержании гемостаза значительна и многогранна, поскольку большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза, стимуляторов тромбоцитопоэза синтезируются гепатоцитами, а ретикулоэндотелиальная система печени обеспечивает клиренс активированных форм гемостатических факторов. Острые и хронические болезни печени неизменно протекают с нарушениями гемостаза и различными геморрагическими проявлениями, степень выраженности которых максимальна при циррозах и не зависит от этиологии заболевания (вирусная, алкогольная и т. д.) [21–23]. Частота встречаемости геморрагических проявле-

ний у больных с ГЛД на момент постановки диагноза составила 73,6% и была выше, чем в группе больных с БПНВЭ, – 46,9% (*p* < 0,01) и группе контроля – 26,5% (*p* < 0,0001) (рис. 1).

54,7% опрошенных больных с ГЛД сообщили о тех или иных геморрагических проявлениях в детском возрасте, что гораздо чаще, чем в контрольной группе – 20,4% (*p* < 0,0001) и группе БПНВЭ – 8,6% (*p* < 0,0001). Преобладающий возраст первых геморрагических проявлений у больных с ГЛД был дошкольный (46%) и ранний школьный (43%). Частота встречаемости геморрагического синдрома в дошкольном возрасте была выше в группе ГЛД, чем в группе контроля и БПНВЭ (*p* < 0,01, *p* < 0,001 соответственно).

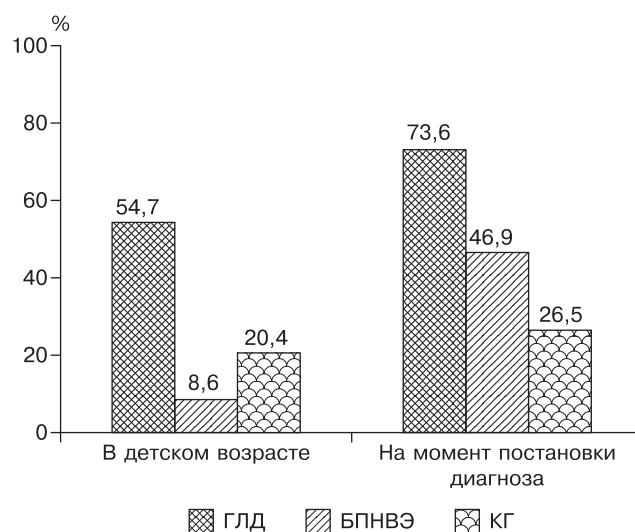


Рис. 1. Частота встречаемости геморрагических проявлений в обследуемых группах.

Таблица 3  
Клинические проявления геморрагического синдрома в обследуемых группах

Группа больных	Число пациентов в обследуемых группах		
	контрольная, <i>n</i> = 98	с БПНВЭ, <i>n</i> = 81	с ГЛД, <i>n</i> = 72
Геморрагический синдром	26	38	53
Носовые кровотечения, %	11	17	42 <i>p</i> < 0,0001* <i>p</i> = 0,0027**
Десневые кровотечения, %	9	17	43 <i>p</i> < 0,0001* <i>p</i> = 0,0015**
Кожный геморрагический синдром, %	7	28	39 <i>p</i> < 0,0001*
Желудочно-кишечные кровотечения, %	1	8,5	6

Примечание. \* – различия по сравнению с контрольной группой; \*\* – различия по сравнению с группой БПНВЭ.

В большинстве случаев в анализируемых группах был представлен микроциркуляторный тип кровоточивости: в 85% случаев у больных ГЛД, в 74% в группе больных с БПНВЭ и 92% в контрольной группе. При ГЛД по сравнению с контрольной группой, чаще встречались такие геморрагические проявления, как носовые и десневые кровотечения, кожный геморрагический синдром. При сравнении групп ГЛД и БПНВЭ встречаемость носовых и десневых кровотечений была выше в группе ГЛД, различий в распространенности кожного геморрагического синдрома в данных группах не выявлено (табл. 3).

Преобладающим симптомом в группе больных с ГЛД в детском возрасте были эпизодические спонтанные или легко индуцируемые носовые кровотечения (у 83% больных). Носовые кровотечения в детском возрасте у больных с ГЛД встречались чаще по сравнению с КГ и БПНВЭ (*p* < 0,0001 и *p* < 0,0001 соответственно). Реже встречались десневые кровотечения – у 23% больных. У 6 (17%) больных имелись указания на кожный геморрагический синдром. Геморрагические проявления у пациентов с нервно-психическими и изолированными печеночными проявлениями заболевания встречались с одинаковой частотой.

Наиболее выраженные изменения в плазменно-коагуляционном и сосудисто-тромбоцитарном гемостазе наблюдаются при цирротической стадии поражения печени [21, 22]. По нашим данным, боль-

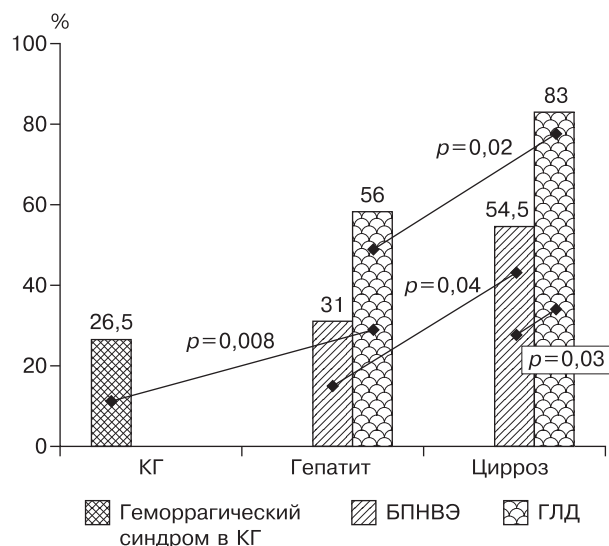


Рис. 2. Частота встречаемости геморрагического синдрома в группах ГЛД и БПНВЭ при различной степени тяжести поражения печени.

ные с циррозом печени как «вильсоновской», так и «невильсоновской» этиологии существенно чаще отмечали наличие геморрагических проявлений по сравнению с группами больных гепатитом (*p* = 0,02 и *p* = 0,04 соответственно) и контрольной (*p* < 0,00001 и *p* = 0,001 соответственно). Пациенты с циррозом «вильсоновской» этиологии чаще отмечали наличие у них проявлений геморрагического синдрома по сравнению с пациентами с «невильсоновским» циррозом (рис. 2). На доцирротической стадии поражения печени по сравнению с КГ геморрагические симптомы достоверно чаще встречались только у больных с ГЛД.

Следует отметить, что только кожный геморрагический синдром у больных с ГЛД зависит от тяжести поражения печени (*p* < 0,05); указания на другие геморрагические проявления встречались одинаково часто у пациентов с различной степенью поражения печени. Лабораторные данные, отражающие тяжесть поражения печени в анализируемых группах, приведены в табл. 4.

Во всех исследуемых группах преобладали геморрагические проявления легкой степени тяжести, не требовавших обращения за амбулаторной или стационарной медицинской помощью: 85% больных в группе с ГЛД, 71% больных в группе БПНВЭ и 84% в КГ. Большинство больных с ГЛД и БПНВЭ, обратившихся за медицинской помощью, имели цирротическую стадию поражения печени (*p* = 0,01, *p* = 0,0045 соответственно).

Частые геморрагические эпизоды с ежедневной или еженедельной периодичностью в группе больных с ГЛД отмечались в 2 раза чаще по сравнению с КГ (*p* < 0,0001) и группой БПНВЭ (*p* < 0,05) (рис. 3).

Более чем у половины опрошенных больных с ГЛД были указания на возникновение геморрагиче-

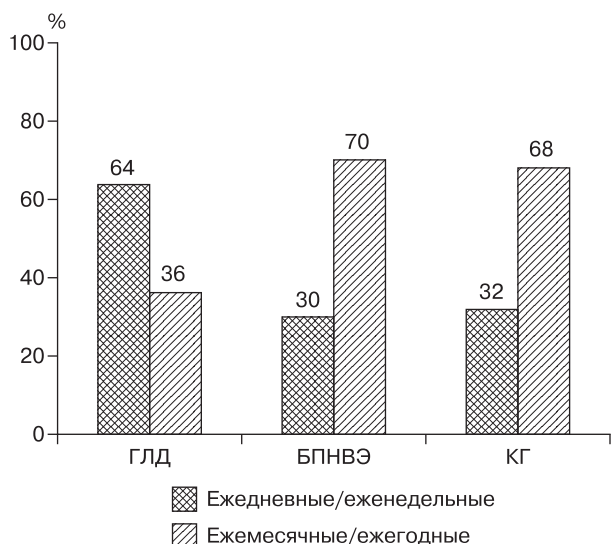


Рис. 3. Частота геморрагических эпизодов в анализируемых группах.

ских проявлений в детском возрасте. При ГЛД клинические проявления геморрагического синдрома имеют свои особенности: на первый план выходят носовые кровотечения, а затем кровотечения из десен и кожный геморрагический синдром. Появления кровоточивости в детском возрасте и частая повторяемость геморрагических эпизодов у больных с ГЛД в сравнении с больными с «невильсоновским» поражением печени могут быть дополнительным дифференциально-диагностическим критерием при постановке диагноза ГЛД.

Полученные нами результаты столь высокой распространенности клинических проявлений геморрагического синдрома среди пациентов с ГЛД подтверждают значимость изучения данной проблемы. Установленная зависимость между встречаемостью геморрагических проявлений у больных с ГЛД, степенью их тяжести, а также частотой повторений геморрагических эпизодов и степенью поражения

печени, несомненно, подтверждает ведущую роль поражения печени в развитии геморрагического синдрома. Более высокая частота геморрагических проявлений при ГЛД по сравнению с поражением печени другой этиологии, появление геморрагических эпизодов в детском возрасте и на доцирротической стадии поражения печени свидетельствуют, что при ГЛД тяжесть поражения печени не является единственным и ключевым фактором, определяющим развитие геморрагического синдрома, вероятно, имеются дополнительные факторы, влияющие на его появление у данных больных.

Одним из таких факторов при ГЛД может быть ангиотоксический и ангиогенный эффект ионов меди. Медь играет ключевую роль в ангиогенезе. Стимуляция экспрессии и активности проангиогенных белков (гипоксией индуцируемый фактор-1-а, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиогенин) ионами меди вызывает изменение структурно-функциональных свойств эндотелия сосудов и стимулирует васкуляризацию тканей. В эксперименте авторы отмечают зависимость данных эффектов от концентрации меди [24]. В свою очередь И.К. Волошин-Гапонов и соавт. [25] при исследовании церебральной гемодинамики у больных с ГЛД убедительно показали структурные изменения сосудов, а также наличие у больных эндотелиальной дисфункции.

На наш взгляд, имеется дозозависимость токсического действия «прямой» или «несвязанной с белком» фракции меди на сосудистую стенку. Длительное воздействие субтоксических доз реализуется через механизмы оксидативного стресса и приводит к стимуляции образования как структурно, так и функционально неполноценных новых сосудов (с повышенной хрупкостью и проницаемостью капилляров). В свою очередь одномоментный выброс в кровоток из депо токсической дозы меди приводит к прорыву «несовершенного» гистогематического барьера тканей и развитию клинических проявлений геморрагического синдрома.

Таким образом, геморрагический синдром явля-

Таблица 4

#### Лабораторные показатели в группах ГЛД и БПНВЭ при различной степени тяжести поражения печени

Показатели	ГЛД		БПНВЭ	
	гепатит	цирроз	гепатит	цирроз
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \cdot 10^9/\text{л}$ )	$241,7 \pm 87,5$	$123,3 \pm 59,8$ $p = 0,00002^*$	$206,9 \pm 40,9$	$145,8 \pm 83,3$ $p = 0,0015^*$
Билирубин общий, ммоль/л (норма $3,4\text{--}19$ ммоль/л)	$25,3 \pm 24,6$	$26,5 \pm 29,7$	$39,8 \pm 53,7$	$103,7 \pm 152$ $p = 0,046^*$ $p = 0,0025^{**}$
Альбумин, г/л (норма $34\text{--}48$ г/л)	$42,4 \pm 2,8$	$37 \pm 6,4$ $p = 0,03^*$	$43,7 \pm 2,9$	$38,2 \pm 5,5$ $p = 0,023^*$
Протромбиновый индекс, % (норма $86\text{--}114\%$ )	$96,3 \pm 12,8$	$70,7 \pm 18,6$ $p = 0,0003^*$	$102,6 \pm 12$	$84,6 \pm 24,4$ $p = 0,01^*$ $p = 0,0023^{**}$

Примечание. \* – различия показателей при гепатите и циррозе в группе ГЛД и БПНВЭ; \*\* – различия показателей при циррозе между группой ГЛД и БПНВЭ.

ется одним из характерных клинических признаков ГЛД, проявления которого отмечаются у 74% больных, что гораздо чаще, чем при болезнях печени другой этиологии. Преобладающим типом кровотоковости при ГЛД является микроциркуляторный тип, проявляющийся носовыми, десневыми кровотечениями и кожным геморрагическим синдромом. Тяжесть поражения печени является одним из факторов, влияющих на частоту встречаемости и тяжесть геморрагического синдрома, а также частоту повторяемости геморрагических эпизодов при ГЛД.

Наличие частых геморрагических проявлений, анамнестические указания на возникновение геморрагических эпизодов в детском возрасте могут рассматриваться как малый диагностический критерий при проведении дифференциального диагноза заболеваний печени «вильсоновской» и «невильсоновской» этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов Н.В. *Гепатоцеребральная дистрофия*. М.: Медицина, 1960.
2. Лекарь П.Г., Макарова В.А. *Гепатоцеребральная дистрофия*. Л., 1984.
3. Ferenci P., Czlonkowska A., Stremmel W., Houwen R., Rosenberg W., Schilsky M. et al. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012; 56: 671–85.
4. Frydman M., Bonne-Tamir B., Farrer L. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: lincade to the esterase Dlocus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985; 82: 1819–21.
5. Wilson disease mutation database. <http://www.wilsondis-ease.med.ualberta.ca/database.asp>.
6. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона–Коновалова. *Нервы*. 2006; 4: 12–7.
7. Пономарев В.В. Болезнь Вильсона–Коновалова: «великий хамелеон». *Международный неврологический журнал*. 2010; 3 (33): 161–5.
8. Свирин П.В., Тернавский А.П., Вдовин В.В., Ларина Л.Е., Ражева А.С., Лившиц и др. Распространенность геморрагических проявлений у московских детей школьного возраста. *Педиатрия*. 2011; 90 (4): 43–6.
9. Brewer G.J. Neurologically presenting Wilson's disease. *CNS Drugs*. 2005; 19: 185–92.
10. Lorincz M.T. Neurologic Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 173–87.
11. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S., Swamy H.S., Arunodaya G.R. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (2): 112–21.
12. Seniów J., Mroziak B., Czlonkowska A., Je Dryka-Goral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin. Neuropsychol.* 2004; 17: 367–73.
13. Svetel M., Potrebic A., Pekmezovic T., Tomic A., Kresojevic N., Jesic R., et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinson. Relat. Disord.* 2009; 15: 772–5.
14. Birkholz E.S., Oetting T.A. Kayser *Fleischer ring: a systems based review of the ophthalmologist's role in the diagnosis of wilson's disease*. <http://EyeRounds.org/cases/97-kayser-fleischer-ring-Wilsons-Disease.htm>
15. Жигальцова О.А., Силивончик Н.Н., Жигальцов А.М., Юдина О.А., Лихачёв С.А., Плешко И.В. Внепеченочные проявления болезни Вильсона–Коновалова. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012; 2: 67–70.
16. Лазебник Л.Б., Сухарева Г.В. Гепатолентикулярная дегенерация: вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007; 2: 55–64.
17. Alobaidy A.L., Alazri F., Jacob P.C., Al-Kalbani J.H. Presentation of epilepsy in a patient with wilson's disease and developmental venous anomaly (venous angioma) in the brain. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2012; 12 (4): 503–07.
18. Полешук В.В., Федотова Е.Ю., Иванова-Смоленская И.А. Случай гепатолентикулярной дегенерации с дебютом неврологической формы после 45 лет. *Нервные болезни*. 2012; 2: 40–4.
19. Багаева М.Э. *Течение болезни Вильсона у детей*. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
20. Czlonkowska A., Tarnacka B., Möller J.C., Leinweber B., Bandmann O., Woimant F. et al. Unified Wilson's disease rating scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41 (1): 1–12.
21. Корой П.В. *Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени*: Дисс. ... д-ра мед. наук. Ставрополь; 2010.
22. Calvaruso V., Maimone S., Gatt A., Tuddenham E., Thursz M., Pinzani M., Burroughs A.K. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut*. 2008; 57 (12): 1722–7.
23. Tripodi A. Hemostasis in chronic liver disease. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 2064–5.
24. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Серов В.Н., Никифорова Н.В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*. 2014; 1 (6): 51–8.
25. Волошин-Гапонов И.К., Линская А.В. Вклад нарушений гемодинамики головного мозга в формирование клинической картины неврологической стадии болезни Вильсона–Коновалова. *Международный неврологический журнал*. 2013; 7: 11–6.

## REFERENCES

1. Konovalov N.V. *Hepatocerebral Dystrophy. [Hepatocerebralnaya Distrofiya]*. Moscow: Meditsina; 1960. (in Russian)
2. Lekar' P.G., Makarova V.A. *Hepatocerebral Dystrophy. [Hepatocerebralnaya Distrofiya]*. Leningrad; 1984. (in Russian)
3. Ferenci P., Czlonkowska A., Stremmel W., Houwen R., Rosenberg W., Schilsky M. et al. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J. Hepatol.* 2012; 56: 671–85.
4. Frydman M., Bonne-Tamir B., Farrer L. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: lincade to the esterase Dlocus. *Proc. Nat Acad. Sci. USA.* 1985; 82: 1819–21.
5. *Wilson disease mutation database*. <http://www.wilsondis-ease.med.ualberta.ca/database.asp>.
6. Ivanova-Smolenskaja I.A. Wilson–Konovalov Disease. *Neruy*. 2006; 4: 12–7. (in Russian)
7. Ponomarev V.V. Wilson–Konovalov disease “the great chameleon”. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskij zhurnal*. 2010; 3 (33): 161–5. (in Russian)
8. Svirin P.V., Ternavskiiy A.P., Vdovin V.V., Larina L.E., Razheva A.S., Livshits et al. Prevalence of hemorrhagic manifestations in Moscow school-age children. *Pediatrics*. 2011; 90 (4): 43–6. (in Russian)

9. Brewer G.J. Neurologically presenting Wilson's Disease. *CNS Drugs*. 2005; 19: 185–92.
10. Lorincz M.T. Neurologic Wilson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 173–87.
11. Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S., Swamy H.S., Arunodaya G.R. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (2): 112–21.
12. Seniów J., Mroziak B., Czlonkowska A., Je Dryka-Goral A. Self-rated emotional functioning of patients with neurological or asymptomatic form of Wilson's disease. *Clin. Neuropsychol.* 2004; 17: 367–73.
13. Svetel M., Potrebic A., Pekmezovic T., Tomic A., Kresojevic N., Jesic R., et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinson. Relat. Disord.* 2009; 15: 772–5.
14. Birkholz E.S., Oetting T.A. *Kayser Fleischer ring: A systems based review of the ophthalmologist's role in the diagnosis of wilson's disease*. <http://EyeRounds.org/cases/97-kayser-fleischer-ring-Wilsons-Disease.htm>
15. Zhigal'tsova O.A., Silivonchik N. N., Zhigal'tsov A. M., Judina O. A., Likhachjev S. A., Pleshko I.V. Extrahepatic manifestations of Wilson's disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; 2: 67–70. (in Russian)
16. Lazebnik L.B., Suhareva G.V. Hepatolenticular degeneration: yesterday, today and tomorrow. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007; 2: 55–64. (in Russian)
17. Alobaidy A.L., Alazri F, Jacob PC, Kalbani JH. Presentation of epilepsy in a patient with wilson's disease and developmental venous anomaly (venous angioma) in the brain. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2012; 12 (4): 503–7.
18. Poleshehuk V.V., Fedotova E.Ju., Ivanova-Smolenskaja I.A. Case of hepatolenticular degeneration with the debut of the neurological form after 45 years. *Nervnye bolezni*. 2012; 2: 40–4.
19. Bagaeva M.E. Wilson's Disease in Children. Diss. Moscow; 2004. (in Russian)
20. Członkowska A., Tarnacka B., Möller J.C., Leinweber B., Bandmann O., Woimant F. et al. Unified Wilson's disease rating scale – a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2007; 41 (1): 1–12.
21. Koroj P.V. *Clinical, Pathogenetic And Prognostic Value Of Hemostatic Disorders in Chronic Liver Disease*: Diss. Stavropol'; 2010. (in Russian)
22. Calvaruso V., Maimone S., Gatt A., Tuddenham E., Thursz M., Pinzani M., Burroughs A.K. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut*. 2008; 57 (12): 1722–7.
23. Tripodi A. Hemostasis in chronic liver disease. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 2064–5.
24. Kerimkulova N.V., Torshin I.Ju., Gromova O.A., Serov V.N., Nikiforova N.V. Systematic analysis of the molecular and physiological effects of combination of iron, manganese and copper on the connective tissue. *Ginekologija*. 2014; 1 (6): 51–8. (in Russian)
25. Voloshin-Gaponov I.K., Linskaja A.V. Contribution disorders of brain's blood circulation in the formation of clinical neurological stage of Wilson's disease. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2013; 7: 11–6. (in Russian)