

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2012, № 1

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца

ДАЛЬНЕВОСТОЧНАЯ НАУКА — МЕДИЦИНЕ



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор В.Б. Шуматов

Редакционная коллегия:

Н.Н. Беседнова, Б.И. Гельцер, А.И. Дубиков, Е.В. Елисеева, Ю.В. Каминский, Е.В. Крукович, Ю.В. Кулаков, П.А. Лукьянов, В.Н. Лучанинова, Е.В. Маркелова (отв. секретарь), В.И. Невожай, В.А. Невзорова (зам. главного редактора), В.А. Петров, К.В. Стегний, В.Б. Туркутюков, Ю.С. Хотимченко, В.М. Черток (зам. главного редактора), В.В. Шапкин, А.Д. Юцковский

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.Ф. Беляев, А.В. Гордеев, Ю.И. Гринштейн (Красноярск), С.Е. Гуляева, Н.А. Догадина, В.А. Иванис, Ю.И. Ишпахтин, В.П. Колосов (Благовещенск), Д.Б. Ларионова, В.Ю. Мареев (Москва), В.Я. Мельников, П.А. Мотавкин, А.Я. Осин, А.А. Полежаев, Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова, Г.И. Суханова, Н.Д. Татаркина, Л.Н. Трусова, Г.И. Цывкина, Jin Liang Hong (КНР), Moon oh Riin (Республика Корея), Yamamoto Masaharu (Япония), Zhao Baoshang (КНР)

Научный редактор О.Г. Полушин

Ответственный редактор номера *Н.Н. Беседнова*

«Тихоокеанский медицинский журнал», 2011, № 1 (47)

<p>Тихоокеанский медицинский журнал Учредители: Владивостокский государственный медицинский университет, Департамент здравоохранения администрации Приморского края, НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, Краевой клинический центр охраны материнства и детства <i>Свидетельство о регистрации</i> <i>Министерства РФ по делам печати,</i> <i>телерадиовещания и средств массовых</i> <i>коммуникаций</i> ПИ № 77-13548 от 20.09.2002 г.</p>	<p>Адрес редакции: 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4, Владивостокский государственный медицинский университет Тел./факс: (423) 245-77-80</p> <p>Редактор О.Н. Мишина</p> <p>Зав. редакцией Л.В. Бирилло Технический редактор А.В. Яунвалкс Тел.: (423) 245-56-49</p> <p>Корректор О.М. Тучина</p>	<p>Издательство «МЕДИЦИНА ДВ» 690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 4; тел.: 245-56-49; e-mail: medicinadv@mail.ru</p> <p>Подписано в печать 02.11.2011 г. Печать офсетная. Формат 60×90/8 Усл. печ. л. 12,5. Заказ № 2115 Тираж 1000 экз.</p> <p>Отпечатано ИД «Принт-Восток» в типографии № 1 г. Харбин (Китай)</p> <p>Цена свободная</p>
---	---	---

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://elibrary.ru> и <http://www.vgtm.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайте <http://www.vgtm.ru>

Передовые статьи

- Гуляева С.Е., Овчинникова А.А., Овчинников А.В., Каблуков Д.А.
Гепатолентикулярная дегенерация 5

Обзоры

- Гнеденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синебрюхов С.Л., Хрисанфова О.А.,
Легостаева Е.В., Завидная А.Г., Пузь А.В., Хлусов И.А.
Функциональные покрытия
для имплантационных материалов 12
Мельников В.Г., Абрамов В.М., Хлебников В.С., Чикилева И.О.,
Василенко Р.Н., Косарев И.В., Сакулин В.К., Овинова Г.Р.,
Захарова И.Н., Киселевский М.В., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А.
Восстановление микробного баланса матери как оптимальный
путь профилактики врожденного дисбиоза у детей 20

Оригинальные исследования

- Васьковский В.Е., Горбач Т.А., Есипов А.В.,
Светаишев В.И., Яцкова М.А.
Омега-3 жирные кислоты: диагностическое значение
и роль индивидуальных особенностей организма пациентов 23
Соколова Е.В., Иванова Т.Б., Крыжановский С.П.,
Богданович Л.Н., Барабанова А.О., Ермак И.М.
Влияние биологически активной добавки на основе полисахаридов
красной водоросли на липидный обмен пациентов с ишемической
болезнью сердца 26
Крыжановский С.П., Яцкова М.А., Головачева В.Д.
Гиполипидемическое действие биологически активной добавки
к пище из икры морских ежей в монотерапии и комбинации
с аторвастатином 29
Максема И.Г., Компанец Г.Г., Барабанова А.О., Ермак И.М., Слонова Р.А.
Противовирусное действие каррагинанов из красной водоросли
при экспериментальной хантавирусной инфекции 32
Сергеева Н.В., Богданович Л.Н., Хотимченко Ю.С.
Влияние альгината натрия на спонтанную и индуцированную
продукцию цитокинов мононуклеарами периферической
крови здоровых доноров *in vitro* 35
Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Макаренкова И.Д.,
Тимченко Н.Ф., Беседнова Н.Н., Звягинцева Т.Н.,
Шевченко Н.М., Мандракова Н.В., Мельников В.Г.
Пребиотический потенциал полисахаридов из бурой водоросли
Fucus evanescens и значение для клинического использования 37
Бивалькевич Н.В., Караман Ю.К.
Экспериментальное обоснование применения
фукоидана в качестве гепатопротекторного средства
при неалкогольной жировой болезни печени 41
Макаренкова И.Д., Леонова Г.Н., Майстровская О.С.,
Звягинцева Т.Н., Имбс Т.И., Ермакова С.П., Беседнова Н.Н.
Противовирусная активность сульфатированных полисахаридов
из бурых водорослей при экспериментальном клещевом
энцефалите: связь структуры и функции 44
Молчанова В.И., Чикаловец И.В., Черников О.В.,
Попов А.М., Кривошапко О.Н., Лукьянов П.А.
Сравнительное изучение биологической активности
биоликанов из дальневосточной мидии *Crenomytilus grayanus* 47
Пономарева Т.И., Добряков Ю.И., Добряков Е.Ю.
Влияние экстракта из асцидии *Halocynthia aurantium* на
кровоотворные процессы в условиях миелосупрессии,
вызванной цитостатиком 50
Долматова Л.С., Заика О.А., Тимченко Н.Ф.
Влияние экстракта из дальневосточных видов голотурий
на оксидантно-антиоксидантный баланс и апоптоз в макрофагах
мышей при экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции 53
Ли В., Ху М., Тон Ч., Джин Х., Ю К., Ван В., Лукьянов П.А.
Антиоксидантные свойства гликопептидов
кожного секрета гигантской китайской саламандры 57
Смолина Т.П., Кузнецова Т.А.,
Назаренко Е.Л., Беседнова Н.Н.
Гликополимеры морских протеобактерий – перспективные
активаторы клеток врожденного иммунитета человека 59
Бахаев Д.В., Стенкова А.М., Иванова Ю.В., Шеголева О.В.,
Просекова Е.В., Рассказов В.А., Исаева М.П.
Анализ полиморфизма генов интерлейкина-13 и системы
детоксикации ксенобиотиков у детей с аллергопатологией 63
Колесникова С.М., Левкова Е.А., Гребеняк О.А.
Аntenатальные аспекты формирования тимуса плода
при различных типах гестации 66

- Вострикова О.П., Новикова О.Д., Горбач Т.А., Рябова Н.Н.,
Портнягина О.Ю., Хоменко В.А., Павлова Г.Г.
Верификация и клинико-иммунологическая
характеристика поражения периферической
нервной системы иерсиниозной этиологии 68
Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Рапова В.Г.,
Иванушко Л.А., Смолина Т.П., Гажа А.К.
Оценка системной воспалительной реакции
у пациентов с облитерирующим атеросклерозом
сосудов нижних конечностей 72
Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Рассохина Н.Ю., Крамар А.В.
Влияние гипоксемии на некоторые клинико-функциональные
показатели, характеризующие качество жизни больных
хронической обструктивной болезнью легких 77
Пестрякова Я.Ф., Шабанов Г.А., Мельников В.Я.,
Рыбченко А.А.
Скрининговая диагностика первичной
открытоугольной глаукомы 80
Кондрашова Н.М., Плехова Н.Г., Сомова Л.М.,
Костюшко А.В., Гельцер Б.И.
Оптимизация оценки показателей функциональной
активности клеток врожденного иммунитета
при воспалительных заболеваниях легких 83
Чикаловец И.В., Черников О.В., Молчанова В.И.
Гликозилирование С-реактивного белка у пациентов
с ишемической болезнью сердца 87
Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Рассохина Н.Ю., Крамар А.В.
Роль гипоксемии в развитии дисфункции мускулатуры
верхних конечностей при хронической обструктивной
болезни легких 90
Ляпун И.Н., Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И.,
Крылова Н.В., Максема И.Г.
Функциональная активность нейтрофилов, зараженных
РНК-содержащими вирусами 93
Турмова Е.П., Лукьянов П.А., Григорюк А.А.,
Бычков Е.А., Цыбульский А.В.
Развитие эндотелиальной дисфункции
при экспериментальной гиперлипидемии 97
Короткова М.А., Гуляева С.Е., Овчинникова А.А.,
Овчинников А.В.
Структура нейробиопсихологического дефекта у больных
рассеянным склерозом 101
Агафонова И.Г., Колосова Н.Г., Рассказов В.А.
Сравнительный анализ изменения мозгового
кровообращения у крыс с индуцированным острым
нарушением мозгового кровообращения методом магнитно-
резонансной томографии 104

Организация здравоохранения

- Овчинникова А.А., Гуляева С.Е., Гуляев С.А.,
Новиков Д.В., Захарычева Т.А.
Клещевой энцефалит на Дальнем Востоке:
аспекты эпидемиологии 107
Соляник Е.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И.
Фармакоэкономический анализ органических нитратов
в антиангинальной терапии стабильной стенокардии 110

Методика

- Калиновская И.В., Задорожная А.Н., Карасев В.Е.
Толуилаты неодида (III) –
интенсивные инфракрасные люминофоры 114
Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Максимова А.В.
Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы
и хронической обструктивной болезни легких 115
Пономарев П.Ю., Суханова Г.И.
Опыт использования новой методики рефлексотерапии
в лечении двух больных с сочетанным заболеванием –
бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и гонартрозом 118
М.С. Старцева, В.М. Черток
Количественная оценка интенсивности гистохимических
и иммуногистохимических реакций с применением
стандартных компьютерных программ 121

Юбилей

- Александр Дмитриевич Юцковский 124

Editorials

Gulyaeva S.E., Ovchinnikova A.A., Ovchinnikov A.V., Kablukov D.A.	
Hepatolenticular disease.....	5

Reviews

Gnezdenkov S.V., Sharkeev Yu.P., Sinebryukhov S.L., Khrisanforova O.A., Legostaeva E.V., Zavidnaya A.G., Puz A.V., Khlusov I.A.	
Functional coatings for implants.....	12
Melnikov V.G., Abramov V.M., Khlebnikov V.S., Chikileva I.O., Vasilenko R.N., Kosarev I.V., Sakulin V.K., Ovinova G.R., Zakharova I.N., Kiselevsky M.V., Zaporozhets T.S., Kuznetsova T.A.	
Restoration of mother's microbial balance as optimal way of preventing innate dysbiosis	20

Original Researches

Vaskovsky V.E., Gorbach T.A., Esipov A.V., Svetashev V.I., Yatskova M.A.	
Omega-3 fatty acids: diagnostic value and role of individual features in patients' organisms	23
Sokolova E.V., Ivanova T.B., Kryzhanovsky S.P., Bogdanovich L.N., Barabanova A.O., Ermak I.M.	
Red algae polysaccharide-based additive and lipid exchange of patients with ischemic heart dis-ease.....	26
Kryzhanovsky S.P., Yatskova M.A., Golovacheva V.D.	
Hypolipidemic effects of sea urchin-derived bioactive food additives in monotherapy and in combination with atorvastatin	29
Maksema I.G., Kompanets G.G., Barabanova A.O., Ermak I.M., Slonova R.A.	
Antiviral action of red algae-derived Carrageenans in case of experimental Hunt virus infection	32
Sergeeva N.V., Bogdanovich L.N., Khotimchenko Yu.S.	
Effect of sodium alginate on spontaneous and induced cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of healthy donors <i>in vitro</i>	35
Kuznetsova T.A., Zaporozhetz T.S., Besednova N.N., Makarenkova I.D., Timchenko N.F., Zvyagintseva T.N., Shevchenko N.M., Mandrakova N.V., Melnikov V.G.	
Prebiotic properties of polysaccharides from brown seaweed <i>Fucus</i> <i>evanescens</i> and perspectives for clinical using.....	37
Bivalkevich N.V., Karaman Yu.K.	
Experimental substantiation of fucoidan used as hepatoprotective drug in case of non-alcoholic fatty liver disease.....	41
Makarenkova I.D., Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Zvyagintseva T.N., Imbs T.I., Ermakova S.P., Besednova N.N.	
Antiviral effect of brown algae-derived sulphated polysaccharides in case of experimental tick-borne encephalitis: tying structure and function	44
Molchanova V.I., Chikalovets I.V., Chernikov O.V., Popov A.M., Krivoschapko O.N., Lukianov P.A.	
Comparable study of biological effects from Far-Eastern mussel <i>Crenomytilus grayanus</i> -derived bioglicanes.....	47
Ponomareva T.I., Dobryakov Yu.I., Dobryakov E.Yu.	
The effect of hydrobiont <i>Halocynthia aurantium</i> extract on hemopoiesis under conditions of cytostatic myelosuppression.....	50
Dolmatova L.S., Zaika O.A., Timchenko N.F.	
Effects from Far Eastern Holothurians extract on oxidant-antioxidant balance and apoptosis in mice macrophages in case of experimental pseudotuberculosis infection.....	53
Li W., Qu M., Tong Ch., Jin Q., Yu X., Wang W., Lukyanov P.A.	
Antioxidant properties of Chinese giant salamander skin secretion glycopeptides.....	57
Smolina T.P., Kuznetsova T.A., Nazarenko E.L., Besednova N.N.	
Marine proteobacterium glycopolymers as promising activators of human innate immunity cells.....	59
Bakhaev D.B., Stenkova A.M., Ivanova Yu.V., Schegoleva O.V., Prosekhova E.V., Rasskazov V.A., Isaeva M.P.	
Polymorphism of interleukin-13 genes and xenobiotic detoxification systems in children with allergic pathology.....	63

Kolesnikova S.M., Levцова E.A., Grebenyuk O.A.	
Antenatal aspects of foetal thymus formation in case of various gestation types	66
Vostrikova O.P., Novikova O.D., Gorbach T.A., Ryabova N.N., Portnyagina O.Yu., Khomenko V.A., Pavlova G.G.	
Verification and clinical immunological characteristics of peripheral nervous system lesions of Yersiniosis aetiology.....	68
Zaporozhets T.S., Maystrovsky K.V., Rapovka V.G., Ivanushko L.A., Smolina T.P., Gazha A.K.	
Estimating systemic inflammatory response in patients with obliterating arterial sclerosis of lower limb arteries.....	72
Kinyaikin M.F., Sukhanova G.I., Rassokhina N.Yu., Kramar A.V.	
Effect of hypoxemia on several clinical functional parameters characterising life quality of patients with chronic obstructive lung disease	77
Pestryakova Ya.F., Shabanov G.A., Melnikov V.Ya., Ryibchenko A.A.	
Screening for primary open-angle glaucoma	80
Kondrashova N.M., Plekhova N.G., Somova L.M., Kostyushko A.V., Geltser B.I.	
Optimising estimation of parameters describing functional activity of innate immune cells in case of inflammatory lung diseases	83
Chikalovets I.V., Chernikov O.V., Molchanova V.I.	
Glycosylation in C-reactive protein in patients with ischemic heart disease.....	87
Sukhanova G.I., Kinyaikin M.F., Rassokhina N.Yu., Kramar A.V.	
Role of hypoxemia in formation of upper limb muscle dysfunction in case of chronic obstructive lung disease	90
Lyapun I.N., Plekhova N.G., Somova L.M., Drobot E.I., Krylova N.V., Maksema I.G.	
Functional activity of neutrophils infected by RNA viruses.....	93
Turmov E.P., Lukyanov P.A., Grigoryuk A.A., Byihkov E.A., Tsyiulskiy A.V.	
Progression of endothelial dysfunction during experimental hyperlipidemia.....	97
Korotkova M.A., Gulaeva S.E., Ovchinnikova A.A., Ovchinnikov A.V.	
Structure of neuropsychological defect of disseminated sclerosis patients.....	101
Agafonova I.G., Kolosova N.G., Rasskazov V.A.	
Comparative analysis of changing cerebral circulation in rats with induced acute cerebrovascu-lar accident using magnetic resonance imaging.....	104

Public Heals Organization

Ovchinnikova A.A., Gulyaeva S.E., Gulyaev S.A., Novikov D.V., Zaharyicheva T.A.	
Tick-borne encephalitis in the Far East: epidemiology aspects	107
Solyanik E.V., Eliseeva E.V., Geltser B.I.	
Pharmacoeconomic analysis of organic nitrates in antianginal therapy of stable angina.....	110

Methods

Kalinovskaya I.V., Zadorozhnaya A.N., Karasev V.E.	
Neodymium toluilates (III) – intensive infrared luminofors	114
Grimstein Yu.I., Shestovitskiy V.A., Maksimova A.V.	
Differential diagnostics of bronchial allergy and chronic obstructive lung disease.....	115
Ponomarev P.Yu., Sukhanova G.I.	
Experience in application of new methods of reflexotherapy in treatment of two patients with polypathia – bronchial allergy, nasal allergy and gonarthrosis	118
Startseva M.S., Chertok V.M.	
Quantification of intensity of histochemical and immunohistochemical responses using standard computer software.....	121

Anniversaries

A.D. Yutskovsky	124
-----------------------	-----

УДК [616.831.322-004-056.7:616.36-004]-07

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ

С.Е. Гуляева, А.А. Овчинникова, А.В. Овчинников, Д.А. Каблуков

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, клиника, диагностика, лечение.

В представленном обзоре литературы с целью преодоления недостаточной информированности врачей изложены современные взгляды на молекулярно-генетический дефект гепато-лентикулярной дегенерации, особенности мутаций гена *ATP7B*, мутацию его дефектных экзонов, оценку полиморфизма клиники и принципы ранней диагностики патологии. Особое внимание уделено вопросам нейровизуализации, ультразвукового и биопсийного исследования печени и лабораторным показателям. Уточнены современные взгляды на механизм развития заболевания и систематизацию клинических проявлений.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди с избыточным накоплением ее в печени, головном мозге, почках, роговице и других органах при снижении экскреции с желчью. Это заболевание относится к тем немногим тяжелым наследственным болезням, для которых разработана эффективная патогенетическая терапия. Поэтому своевременная диагностика данной патологии способна перевести ее в разряд курабельных. Однако по мере накопления знаний оказалось, что ни один из существующих методов диагностики здесь нельзя считать строго специфическим. Поэтому за последние десятилетия в отечественной и в зарубежной литературе интерес к описанию всех аспектов болезни Вильсона–Коновалова оживился.

В истории изучения ГЛД принято выделять 4 этапа:

1. Определение нозологической самостоятельности патологии (конец XIX – начало XX века);
2. Установление связи между поражением внутренних органов и головного мозга и избыточным накоплением в них меди;
3. Открытие возможностей патогенетической терапии путем использования препаратов, связывающих и выводящих медь из организма;
4. Определение локализации патологического гена, ответственного за развитие заболевания.

Итак, в 1883 г. С. Westphal и в 1898 г. А. Strumpell описали заболевание, при котором признаки многоочагового поражения центральной нервной системы выявлялись на фоне патологии печени. Они назвали заболевание «псевдосклерозом», а неврологи стали именовать его болезнью Вестфала–Штрюмпеля. В 1902 г. В. Kayser, а в 1903 г. Fleischer обнаружили у таких больных отложения зеленовато-бурого пигмента по периметру роговицы (кольцо Кайзера–Флейшера). В 1912 г. А.К. Wilson представил патоморфологическую

характеристику болезни, указав на преобладание в головном мозге двусторонних изменений чечевицеобразных ядер, а в печени – цирроза. В клинике он выделил сочетание признаков поражения экстрапиримидной системы, бульбарного синдрома и психических расстройств. Начало в молодом возрасте и прогрессирующее течение позволило ему назвать болезнь прогрессирующей лентикулярной дегенерацией.

В 1912 г. Н.С. Hall, объединив «псевдосклероз» Вестфала–Штрюмпеля и прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Вильсона в единую нозологическую форму, предложил именовать ее гепатолентикулярной дегенерацией. Почти через 40 лет J.N. Cumings (1948) и Н.Г. Kunkel (1952) выявили нарушения обмена меди с накоплением ее в мозговой ткани и гиперсекрецией с мочой из-за дефицита медьсодержащего белка церулоплазмينا в плазме крови.

J.M. Walshe в 1956 г. удалось синтезировать из пенициллина тиоловый препарат D-пеницилламин, обладающий медьвыводящим действием. Это ознаменовало собой новую эру – эру лечения ГЛД и надежды перевода ее в разряд курабельных заболеваний.

В России изучение ГЛД связано с именем Н.В. Коновалова. Его заслугой является описание основных клинических форм данной патологии и создание подробной классификации (1960) [9]. Н.В. Коновалов предложил выделять пять основных ГЛД. Однако большое количество переходных вариантов, диссоциация в проявлениях отдельных признаков и неоднозначный ответ на медикаментозные препараты вызывали дискуссии и мешали выбору критериев клинической диагностики. Целый поток описаний клинко-лабораторных и нейрофизиологических исследований свидетельствовал о том, что на пути систематизации клинических проявлений заболевания обнаруживается еще несколько препятствий [1, 2, 10, 18]. Появились новые классификации, предлагающие объединять признаки ГЛД по принадлежности заболевшего к той или иной этнической группе или к возрасту [27, 39], но ни одна из них не отражала полиморфизма клиники, особенно в дебюте заболевания.

Генетическая характеристика

Открытие молекулярного дефекта явилось следующим важным шагом в изучении ГЛД. Ген заболевания был картирован на длинном плече 13-й хромосомы и обозначен как *ATP7B*. В 1993 г. он был идентифицирован двумя исследовательскими группами из США и Канады (P.C. Bull et al., R.E. Tanzi et al.). Установлено, что этот ген кодирует синтез медьтранспортирующей

аденозинтрифосфатазы Р-типа и при патологии обуславливает генерализованное нарушение обмена меди в организме. Продукт гена *ATP7B* играет двоякую функциональную роль в клетках печени: одна из них – участие в биосинтезе путем доставки меди к апоцериулоплазмину внутри аппарата Гольджи, другая – транспорт избытка меди из клетки [27].

После открытия первичного молекулярного дефекта появилась реальная возможность непосредственно анализировать в гене повреждения, ведущие к развитию ГЛД, сопоставлять характер мутаций в разных популяциях и вплотную подойти к разработке прямых методов ДНК-диагностики данного заболевания. К настоящему времени в мире у больных ГЛД из большого числа популяций идентифицировано уже около 300 различных мутаций. В основном они представляют собой нуклеотидные замены и короткие делеции/вставки [5, 20, 21, 28, 29]. Было установлено, что в разных этнических группах спектр мутаций гена *ATP7B* имеет свои особенности [4, 5, 25, 38]. Наиболее частой оказывается замена С на А в кодоне 1069 гена, которая ведет к замещению аминокислоты гистидина глутамином. Одни исследователи обнаруживают эту мутацию у 22 %, другие – у 38 % славян, больных ГЛД [7, 28, 33, 37]. Иные относительно частые кластеры мутаций, характерные для определенных популяций мира, выявляются преимущественно во 2, 5, 8, 14, 15, 16 и 18-м экзонах гена. Так, в Испании среди заболевших ГЛД преобладает мутация экзона гена *ATPB* – *M645R*; в странах Восточной Азии – *R778L*; в Японии – *R 778L* и *A803T* [21, 29].

Сопоставление особенностей клинических проявлений ГЛД и результатов молекулярно-генетического исследования показало, что существуют корреляции между преобладанием мутации в каком-либо из экзонов гена *ATP7B* и патологией у пациентов различных этнических групп. Становилось понятным, что большинство вопросов диагностики, лечения и профилактики данной патологии продолжают требовать углубленных исследований и нуждаются в разработке принципиально новых подходов к решению.

К концу XX столетия распространенность ГЛД стала составлять 1 на 30 000 (1,1 % населения мира, то есть 50 млн человек) при частоте гетерозиготного носительства 1:90–1:22 [2, 30, 31].

Патогенез

В патогенезе ГЛД ведущая роль принадлежит нарушению баланса между объемом поступившей с пищей меди и ее экскрецией. В норме среднесуточное потребление меди с пищей составляет около 4 мг. Она транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, где ее большая часть связывается со специфическим низкомолекулярным белком – металлотионеином. Эту прочную связь сохраняет 40–75 % меди, которая выводится с фекалиями. Остальные 25–60 % меди, утрачивая эту связь из-за взаимодействия с крупномолекулярными белками, абсорбируются из тонкой кишки в систему воротной вены при участии

специфического переносчика – продукта гена болезни Менкеса. В кровяном русле медь связывается с белками и аминокислотами и затем транспортируется в печень. Попадая в печень, где она практически полностью (90 %) остается, медь включается в гепатоцит. Лишь небольшая часть альбуминсвязанной меди (<50 мкг/сутки), минуя печень, попадает в системный кровоток и выводится почками. В гепатоците медь включается в специфические металлоэнзимы: супероксиддисмутазу, цитохромоксидазу, моноаминоксидазу. Экспорт меди осуществляется с помощью транспортного белка – церулоплазмينا. Включение ее в церулоплазмин происходит в аппарате Гольджи при участии продукта гена ГЛД – медьтранспортирующего аденозинтрифосфатазного протеина Р-типа, который, как предполагается, также принимает участие в лизосомальной экскреции меди. Синтезируясь в гепатоците, церулоплазмин секретируется как галопротеин. В процессе секреции в него включается от 1 до 6 атомов меди. По мнению J.H. Menkes et al. [31], именно церулоплазмин играет основную роль в ее обмене. В сыворотке крови 95 % меди находится в связанном состоянии (с церулоплазмином). Механизмами, защищающими гепатоцит от избытка меди, являются детоксикация при связывании меди с глутатионом и металлотионеином, билиарная экскреция с участием лизосом и, возможно, других медьтранспортирующих систем. В желчи медь связывается с крупномолекулярными белками, препятствующими ее реабсорбции в тонком кишечнике. Поступившая в желчь медь до 80 % экскретируется с желчью в виде неабсорбируемых комплексов. Этим предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди, а ее поступление и выделение становится практически равным. Данный механизм обеспечивает баланс микроэлементов и позволяет установить норму биохимических показателей (содержание церулоплазмينا в сыворотке крови и уровень меди в суточной моче).

При ГЛД этот баланс нарушается, содержание свободной меди в крови и тканях возрастает и ее выделение с мочой увеличивается. Генетическая гетерогенность может обуславливать разнообразие механизмов дефекта экскреции меди: в одних случаях он может возникать из-за аномалии экспрессии гена на разных уровнях регуляции синтеза церулоплазмينا; в других – из-за препятствия всасываемости меди в тонком кишечнике; в третьих – из-за нарушения выведения меди с желчью; в четвертых – из-за появления в печени патологически измененного металлотионеона, который обладает повышенной способностью связывать медь.

И хотя патогенез ГЛД еще недостаточно изучен, существует несколько его гипотез, две из которых считаются ведущими. Согласно первой, в случаях грубого генетического дефекта синтеза церулоплазмينا активность его снижается или совсем утрачивается. Это, с одной стороны, приводит к компенсаторному увеличению абсорбции меди в кишечнике, с другой – к

нарушению поступления меди в печень для синтеза в гепатоците. Тогда возврат меди в кровь обеспечивает поступление ее с током крови к органам-мишеням (мозг, сердце, роговица, почки и др.).

Согласно другой гипотезе, первичным звеном болезни следует считать не дефект синтеза церулоплазмина, а изменение метаболизма меди в печени из-за нарушения ее выделения из аппарата Гольджи в желчь. Это приводит к накоплению в гепатоците так называемой регуляторной фракции меди. Избыточная концентрация последней провоцирует генерацию свободных радикалов, нарушение проницаемости плазматической мембраны и мембран митохондрий, истощение клеточных запасов и как следствие – повреждение структур гепатоцита [35]. В данном случае также наблюдается низкое содержание церулоплазмина в сыворотке крови, но оно является следствием нарушения метаболизма меди в печени и имеет скорее диагностическое, а не патогенетическое значение [11].

Накапливаясь в печени, медь вновь поступает в кровь и, циркулируя в ней, избирательно захватывается различными тканями и органами. Происходит депонирование ее в органах-мишенях, где она блокирует SH-группы многих ферментов и не может быть использованной. Ионы меди, поступающие в избытке в ткани, очень токсичны, способны окислять белки и липиды клеточных мембран, связывать белки и нуклеиновые кислоты и усиливать синтез свободных радикалов.

G.J. Brewer и V. Yuzbasiyan-Gurkan в 1992 г. предположили, что в норме «регуляторная» медь связана с церулоплазмином. Нарушение синтеза церулоплазмина, которое ранее рассматривалось рядом авторов как первичный биохимический дефект, играет хотя и важную патогенетическую роль, но, вероятно, вторичную. Ген, ответственный за синтез церулоплазмина, по-видимому, не служит «ответственным за ГЛД». Он и собственно ген болезни являются различными генами и находятся на разных хромосомах (соответственно на 3-й и 13-й).

При нарушении выведения меди с желчью при ГЛД она долгое время депонируется в гепатоцитах. Избыток меди ведет к возникновению каскада патобиохимических реакций, вызывая развитие вильсоновского гепатита (гепатоза) с последующим переходом в атрофический нодулярный цирроз печени. В патобиохимическом каскаде принято выделять четыре стадии (по A. Deiss et al., 1971) [22].

На I стадии по мере постепенного заполнения «медных депо» печени процесс протекает клинически асимптомно. Во II стадии переполнение цитозоля гепатоцитов медью приводит к поступлению ее избытка в кровь. Эта медь, соединенная рыхлой связью с альбуминами и аминокислотами, считается «прямой», в отличие от церулоплазминовой – «непрямой» или связанной меди. Клинически II стадия характеризуется началом висцеральных проявлений и гемолитической анемии вплоть до гемолитических кризов (стадия II A). Данные нарушения развиваются в результате токсического

действия избытка «прямой» меди на мембраны эритроцитов и возникновения печеночной недостаточности (стадия II B) в результате дистрофических изменений гепатоцитов. На III стадии при отсутствии элиминирующей терапии медь в избытке откладывается в других органах и тканях, в первую очередь в мозге и роговице. Формируются патологические изменения в подкорковых узлах (скорлупа, хвостатое ядро), появляется неврологическая симптоматика, происходит образование фрагментов роговичного кольца Кайзера–Флейшера. Для IV стадии характерно постепенное нарастание неврологической симптоматики, возникающей в результате эндогенной интоксикации медью тканей нервной системы и нарушения ее функций. Полностью формируется роговичное кольцо Кайзера–Флейшера.

Клиническая характеристика

Клиническая картина ГЛД характеризуется большим разнообразием неврологических и соматических проявлений. Она редко выявляется у больных до достижения ими 5-летнего возраста [2, 4, 22, 24].

В 1983 г. J. Walshe предложил выделять в течении заболевания две основных стадии: висцеральную (пре-неврологическую) и неврологическую, отражающие этапы его развития. Обе стадии отличаются необычным разнообразием клиники. В дебюте заболевания, как правило, возникают признаки поражения печени, но встречаются случаи и с другой, преимущественно неврологической, симптоматикой. Так, согласно исследованиям G.J. Gollan и J.G. Gollan, на долю печеночной манифестации болезни приходится 42 %, неврологической и психопатологической – 34 %, гемолитической – 12 %, почечной – 1 % [30]. За последние годы в отечественной медицинской печати оживился интерес к описанию висцерального этапа патологии [10, 13–16, 18].

Ведущими клиническими неврологическими проявлениями оказываются прогрессирующие экстрапирамидные, интеллектуально-эмоциональные нарушения, бульбарный синдром и пароксизмальные состояния эпилептического характера с постепенным формированием подкорковой деменции и акинетикоригидного синдрома. В каждом конкретном случае возникает индивидуальный характер их сочетания и ритма прогрессирования [10].

В России наиболее распространена классификация ГЛД, предложенная в 1960 г. Н.В. Коноваловым [9]. Согласно данной классификации, ГЛД подразделяется на 5 форм:

1. **Брюшная форма** наблюдается как самостоятельная, так и в комплексе с другими в так называемой пре-неврологической стадии болезни [14, 15]. Заболевание развивается в возрасте от 5 до 17 лет и характеризуется несколькими вариантами поражения печени. Нередко этот процесс принимает острое галопирующее течение и завершается летально;

2. **Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма** манифестирует преимущественно в возрасте от 7 до 15 лет.

Она характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торсионно-дистонического характера. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечностей, туловища, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание) и приводят к изменению позы тела, позиции конечностей, дизартрии и дисфагии. Нередко они сопровождаются резкими болями. Быстро нарастает мышечная ригидность, формируются анкилозы суставов. Присоединяются снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства. Без лечения летальный исход наступает через 2–3 года.

3. **Дрожательно-ригидная форма** отличается от аритмогиперкинетической более поздним началом (15–25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других. Для данного варианта характерно одновременное развитие ригидности и дрожания. Часто отмечается дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания варьирует. В одних случаях преобладает синдром паркинсонизма с развитием в первую очередь ригидности при менее выраженном дрожании, в других – при нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, которое усиливается в среднефизиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях. Выраженность психических нарушений и висцеральных проявлений также варьирует. Без лечения заболевание прогрессирует в течение 5–6 лет и заканчивается летально.

4. **Дрожательная форма** (соответствующая форме Вестфала) отличается наиболее доброкачественным (10–15 лет) течением и более поздним началом (в среднем в возрасте 20–25 лет, но известны случаи и дебюта заболевания в 40 и даже в 50 лет). Основным клиническим проявлением является дрожание. Мышечный тонус не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке активного движения оно нарастает, достигая степени двигательной бури, и превращается в генерализованное. Интеллект длительное время сохранен. Однако по мере прогрессирования болезни наряду с повышением мышечного тонуса возникают изменения психики, отличающиеся развитием аффективных расстройств. Висцеральные проявления выражены менее значительно.

5. **Экстрапирамидно-корковая форма** не является самостоятельной. Она может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы ГЛД. Характеризуется присоединением к имеющимся типичным нарушениям остро развивающихся пирамидных парезов и эпилептических припадков, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения [12].

Остановившись подробнее на клинических проявлениях отдельных симптомокомплексов в дебюте ГЛД, следует отметить, что обычно до развития

неврологической симптоматики поражается печень. Накопление меди в ней может вызвать как острое, так и хроническое ее воспаление (гепатит). Степень поражения печени может быть различной – от умеренного повышения сывороточных аминотрансфераз до тяжелой печеночной недостаточности. У большинства больных ГЛД на ранних этапах эта патология проявляет себя как острый вильсоновский гепатит. В детстве он нередко протекает под маской инфекционного гепатита, часто спонтанно переходит в латентную стадию без выраженных клинических проявлений, прогрессирует вплоть до формирования нодулярного постнекротического атрофического цирроза печени. Такое скрытое (латентное) течение вильсоновского цирроза связывают с тем, что в печени наряду с очагами некроза параллельно формируются очаги регенерации. Симптомы нарушения функции печени чрезвычайно variabelы и имеют тенденцию к прогрессированию. Они проявляют себя в виде повышенной утомляемости, недомогания, потери аппетита вплоть до анорексии, снижения массы тела, артропатий, болей в правом подреберье, развития желтухи, появления темной мочи, гепатомегалии и др. Нередко развивается такое тяжелое поражение печени как цирроз. Он длительно может протекать бессимптомно, затем проявляется спленомегалией, портальной гипертензией и асцитом. Однако иногда в детском и подростковом возрасте вильсоновский гепатит может приобретать молниеносное (фульминантное) течение с быстрым летальным исходом [5, 16, 18]. В ряде случаев он оказывается первым проявлением ГЛД (особенно у подростков). Тогда, развиваясь, как правило, на фоне раннее не диагностированного цирроза печени, он характеризуется появлением прогрессирующей желтухи, асцита, печеночной и почечной недостаточности. Даже при своевременной постановке диагноза и интенсивной терапии прогноз при фульминантном гепатите у больных с ГЛД крайне неблагоприятен. Патология приобретает стремительно прогрессирующее течение и обычно завершается летальным исходом. Единственным эффективным способом лечения таких больных становится трансплантация печени [2, 24].

Иногда заболевание может дебютировать лейкопенией и тромбоцитопенией. Они сопровождаются кровотечениями из десен, повторными носовыми кровотечениями, появлением специфических «сосудистых звездочек» на коже груди и живота или своеобразных полосок в области бедер (белых с периодической сменой окраски на красно-синюшную) [32]. Это обусловлено массивным выбросом из разрушающихся клеток печени меди, который приводит к повышению ее концентрации в крови, повреждению мембран эритроцитов, гемолизу [16, 19]. Гемолиз может предшествовать другим клиническим проявлениям заболевания, приобретать хроническое течение, способствовать (совместно с нарушением функции печени) развитию желчно-каменной болезни.

У некоторых больных нарушаются функции щитовидной и паращитовидной желез, что проявляется

симптомами гипотиреоза и нарушения обмена кальция.

У ряда пациентов с ГЛД возникает поражение почечных канальцев (из-за отложения меди в их проксимальных отделах). Это может проявлять себя аминоацидурией, глюкозурией, повышенной экскрецией мочевой кислоты и кальция, снижением фильтрации и почечного кровотока. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз предрасполагает к образованию камней, способствующих микрогематурии [13]. Поэтому поражение почек при ГЛД обычно проявляется нерезко выраженной протеинурией тубулярного характера, реже – пиелонефритом, гломерулонефритом, «солевым» циститом и мочекаменной болезнью.

Накопление меди в суставах приводит к остеоартритам. Наблюдается широкий спектр поражений опорно-двигательного аппарата: остеопороз, рахит, остеомаляция, спонтанные переломы, остеохондроз. Деминерализация костей обусловлена гипокальциемией и гипофосфатемией, которые развиваются вследствие потерь кальция и фосфора через почки, а также дистоническими контрактурами и иммобилизацией. Поражение костной ткани может быть также следствием нарушения функции печени. Иногда при биопсии отмечается повышенное содержание меди в хрящевой ткани.

У некоторых больных регистрируются эндокринные и гормональные нарушения: отставание в росте или необычайно высокий рост, отставание в половом развитии, геникомастия у юношей, аменорея или дисменорея у девушек, ожирение и появление *stria gravidarum*, акромегалия и другие нарушения. Они нередко выступают в обрамлении нейродермита, себореи и др. [2, 4, 22, 24, 30].

Часто болезнь дебютирует нерезким снижением интеллекта, эмоциональными нарушениями, ухудшением успеваемости в школе, изменениями поведения или психическими проявлениями, которые отличаются большим полиморфизмом и клинически не имеют каких-либо специфических признаков, и заболевание длительно может оставаться нераспознанным. Патология колеблется от незначительной раздражительности, дисфорий и дисцимий до выраженных дефектов психики – абсессий, компульсий, депрессий, истерических синдромов, психозов и деменции [2, 4, 5, 24]. Поэтому лица молодого возраста, у которых в какой-либо комбинации встречаются перечисленные психопатологические проявления, особенно при наличии гепатита в анамнезе или больного в семье (родные братья и сестры), составляют первую группу риска для биохимического и молекулярно-генетического обследования с целью подтверждения или исключения ГЛД в преневрологической стадии.

Так как нарушения обмена меди отмечаются с момента рождения, то клинические симптомы могут проявлять себя на самых ранних этапах развития ребенка. Однако незрелость тканей и систем не позволяет дифференцировать патологию по клиническим

признакам в первые годы жизни, а различные мутации гена АТР7В определяют разнообразие клиники в дальнейшем. Симптомы, свидетельствующие о поражении нервной системы, могут выявляться обычно уже к 3–6 годам, но их диагностика запаздывает на 5–6 лет. На этапе 10–20 лет формы ГЛД с преобладанием неврологических проявлений выявляются уже в 69–70 % случаев. Реже (в 14,9 % случаев) в этом возрасте встречаются наблюдения с печеночными проявлениями или изолированными дефектами психики (2,4 %). И лишь в 5,3 % случаев на этом возрастном этапе заболевание протекает асимптомно [34, 36].

Патоморфологические изменения

При ГЛД максимальные изменения отмечаются в печени и головном мозге. При поражении внутренних органов в ранней стадии заболевания диагностируются гепатит или гепатоз с резким увеличением содержания меди. Для развернутой стадии ГЛД характерно формирование нодулярного, чаще крупноузлового, цирроза печени с уменьшением ее размера. При световой микроскопии выявляются участки ткани с нормальной структурой, которые чередуются с очагами некроза и постнекротического склероза и островками регенерации. При пункционной биопсии все компоненты вильсоновского цирроза печени не видны. О его наличии судят по нарушению нормальной структуры печени, хаотичной блочной структуре, краевому фиброзу или очагам регенерации. Представлены различные типы дистрофии печеночных клеток – жировая, углеводная, белковая. Характерной чертой является вакуольное перерождение гепатоцитов вплоть до появления «баллонных» клеток с «пустыми» ядрами и пенистой цитоплазмой. На субклеточном уровне отмечается, главным образом, патология митохондрий. Характерны изменения формы, мембран, электронной плотности матрикса, ориентации и количества крист, наличие включений. С помощью гистохимического метода выявляется повышение содержания меди в печени. В далекозашедших стадиях цирроз печени осложняется спленомегалией и расширением вен пищевода, являющихся причиной тромбоцитопении и спонтанных кровотечений.

При поражении почек отмечаются изменения в клубочках и особенно в эпителии канальцев (зернистое перерождение, возникновение клеток с «голыми» ядрами). Могут наблюдаться локальные тубулярные некрозы с внутриклеточным отложением меди, пролиферативные процессы в клубочках и дистрофические изменения эпителия канальцев. Снижение фильтрационной функции почек сочетается с относительной сохранностью реабсорбции и секреции.

Поражение мозга характеризуется прогрессирующими изменениями подкорковых ганглиев: чечевицеобразных ядер (преимущественно скорлупы), хвостатого ядра, наружного членика бледного шара, зубчатых ядер, коры мозжечка, подбугорных образований, коры больших полушарий. Макроскопически

отмечается сморщивание мозгового вещества и образование полостей, микроскопически – своеобразные изменения глии, получившие названия глии Альцгеймера I и II типа. Для глии I типа характерно увеличение клетки и большое ядро, богатое хроматином. При II типе изменений отмечается почти полное отсутствие цитоплазмы и гигантское ядро с очень бедным хроматином («голое» ядро). Другим компонентом поражения нервной системы является ангиотоксический, который представлен атонией мелких сосудов и капилляров мозга, способствующей возникновению стаза, мелких кровоизлияний и периваскулярного отека. Эти нарушения приводят к ишемии и аноксии нервной ткани с последующей ее гибелью и формированием так называемого *status spongiosus*, характерного для гепатолентикулярной дегенерации [17].

Данные лабораторных и функциональных исследований

Роговичное кольцо Кайзера–Флейшера является одним из важнейших диагностических критериев ГЛД [8]. При светлых глазах отложение желто-бурого пигмента по краю радужной оболочки обнаруживается визуально, при темных – выявляется окулистом при помощи щелевой лампы. Однако отсутствие кольца Кайзера–Флейшера не исключает ГЛД.

Наиболее важным диагностическим критерием является уменьшение уровня медьсодержащего церулоплазмينا в сыворотке крови [11, 21]. Уже на ранних этапах заболевания его концентрация снижена. Отмечается повышение концентрации свободной меди в крови и увеличение суточной экскреции меди с мочой. При сомнительных показателях необходимо исследование биоптата печени с определением концентрации меди [6]. У гетерозиготных носителей гена *ATP7B* концентрация меди в печени тоже повышена, но в меньшей степени.

Результаты нейровизуализационных исследований (компьютерная и магнитно-резонансная томография) являются дополнительным клинико-диагностическим критерием. Для ГЛД характерны атрофические изменения в области больших полушарий, мозжечка, подкорковых структур с расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы. При компьютерной томографии выявляются очаги пониженной плотности, а при магнитно-резонансной томографии – усиление сигнала в области лентикулярных ядер, бледного шара, зрительного бугра [3, 23, 26, 32].

При эхографическом исследовании печени выявляется очагово-диффузная неоднородность ткани. Изменяются размеры печени: от ее увеличения на этапе вильсоновского гепатита, до уменьшения на этапе цирроза. Часто отмечается увеличение селезенки [6, 11, 33].

Критерии постановки диагноза:

- сочетанное поражение мозга и внутренних органов, в первую очередь печени;
- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- дебют заболевания в детском, подростковом и юношеском возрасте;

- симптомы, свидетельствующие о поражении экстрапирамидной системы: тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;
- экстракраниальные симптомы: боли в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боли в костях и суставах, раннее разрушение зубов;
- нарушения медно-белкового обмена:
 - а) роговичное кольцо Кайзера–Флейшера;
 - б) снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови (нижняя граница нормы – 20 мг/дл или 1,3 ммоль/л);
 - в) гиперэкскреция меди с мочой (более 80 мг/сутки или 1,25 ммоль/сутки);
 - г) повышение концентрации свободной меди в сыворотке;
 - д) снижение концентрации связанной меди в сыворотке крови;
 - е) повышение концентрации меди в биоптатах печени (в норме менее 50 мг/кг сухого веса и менее 10 мг/кг сырого веса);
- ДНК-диагностика;
- высокий терапевтический эффект при применении медьвыводящих препаратов.

Лечение

Наиболее распространенным и эффективным препаратом для лечения больных ГЛД является D-пеницилламин – тиоловый препарат, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с медью (купренил, артамин, металлкаптаза и др.). Лечение D-пеницилламином является патогенетическим, поддерживающие дозы препарата необходимо принимать в течение всей жизни для стабилизации баланса меди на уровне, близком к физиологическому. Кроме клинического мониторинга, осуществляется также биохимический контроль с определением свободной меди в сыворотке крови и динамики экскреции меди с мочой. По мере выведения избытков меди из организма нормализуется функционирование клеток различных органов и тканей (в первую очередь печени и мозга), а состояние больных в 95 % случаев улучшается. Лучше всего реагируют на лечение больные с дрожательной и дрожательно-ригидной формами ГЛД.

Альтернативным методом является применение препаратов цинка (сульфат цинка, ацетат цинка). Цинк обладает минимальной токсичностью, связываясь с металлотонином кишечника, он способствует экскреции меди с желчью и выведению ее с калом (а не с мочой, как при лечении тиоловыми препаратами).

Большое значение во всех стадиях ГЛД имеет диета, щадящая печень: исключение продуктов, богатых медью (шоколад, кофе, бобовые, орехи и др.). Проводится лечение витаминами группы В, антиоксидантами (аскорбиновая кислота, витамин Е, эссенциале), при синдроме гемодепрессии – переливание свежзамороженной одногруппной плазмы, эритроцитарной или