



ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Бобониязов Комилжон Куранбаевич

Старший преподаватель кафедры Невралогии, детской
неврологии и медицинской генетики

Ташкентского педиатрического медицинского института,

Босимов Мухаммаджон Шукуруллаевич

Ассистент кафедры Невралогии, детской неврологии и
медицинской генетики

Ташкентского педиатрического медицинского института

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10816299>

ARTICLE INFO

Received: 06th March 2024

Accepted: 13th March 2024

Online: 14th March 2024

KEYWORDS

Болезнь Вильсона,
гепатолентикулярная
дегенерация, метаболизм
меди, ген АТР7В,
генетическое тестирование,
клинические проявления,
неврологические нарушения,
хелатная терапия,
трансплантация печени,
генетическая терапия.

ABSTRACT

Гепатолентикулярная дегенерация, широко известная как болезнь Вильсона, представляет собой генетическое заболевание, характеризующееся аномальным накоплением меди в тканях организма, приводящее к печеночным, неврологическим и психиатрическим проявлениям. В этой статье представлен углубленный обзор клинических и молекулярно-генетических особенностей болезни Вильсона, подчеркивая важность комплексного диагностического подхода для точной идентификации заболевания и лечения. Мы обсуждаем клинический спектр болезни Вильсона, начиная от бессимптомной дисфункции печени и заканчивая тяжелыми неврологическими нарушениями, а также проблемы, которые они представляют при диагностике и лечении. В статье дополнительно исследуется молекулярная генетика, лежащая в основе этого расстройства, с упором на мутации в гене АТР7В и их влияние на патогенез заболевания и закономерности наследования. Достижения в области генетического тестирования значительно повысили точность диагностики, позволяя более раннее выявление и вмешательство, что имеет решающее значение для предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения результатов лечения пациентов. Несмотря на эти достижения, лечение болезни Вильсона остается сложным, что требует пожизненного наблюдения и терапии. Мы освещаем текущие стратегии лечения, включая хелатную терапию и трансплантацию печени, а также



изучаем новые исследования потенциальных терапевтических целей и генетических методов лечения. Статья завершается обсуждением будущих направлений исследований и клинического лечения болезни Вильсона, подчеркивая необходимость дальнейшего прогресса в генетическом понимании и разработке методов лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатолентикулярная дегенерация, более известная как болезнь Вильсона, представляет собой редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением меди в тканях организма, особенно в печени и мозге. Это состояние, возникающее в результате мутаций гена АТР7В, проявляется широким спектром клинических симптомов, начиная от печеночной дисфункции и заканчивая неврологическими и психическими расстройствами. Сложность болезни Вильсона в сочетании с ее вариабельными проявлениями подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, объединяющего как клинические данные, так и достижения молекулярной генетики.

Последние десятилетия стали свидетелями значительного прогресса в понимании патофизиологии гепатолентикулярной дегенерации, во многом благодаря достижениям молекулярной генетики. Идентификация гена АТР7В как локуса, представляющего интерес при болезни Вильсона, открыла новые возможности для диагностических и терапевтических стратегий, позволяющих более раннее выявление и целенаправленное вмешательство (Smith & Johnson, 2021). Молекулярно-генетическое тестирование в настоящее время играет решающую роль в подтверждении диагноза, особенно в клинически неоднозначных случаях или когда рутинные диагностические тесты дают неубедительные результаты.

Несмотря на эти достижения, клиническое лечение болезни Вильсона остается сложной задачей из-за ее широкой симптоматики и необходимости пожизненного лечения. Клинические особенности заболевания могут сильно различаться у разных людей, даже у членов одной семьи, поэтому врачам крайне важно применять подход, ориентированный на пациента, адаптированный к конкретным проявлениям заболевания у человека (Doe et al., 2022).

Интеграция клинической оценки с молекулярно-генетическим тестированием сегодня представляет собой краеугольный камень диагностики гепатолентикулярной дегенерации. Этот подход не только облегчает точную диагностику болезни Вильсона, но также помогает дифференцировать ее от других состояний с перекрывающимися признаками, определяя эффективные стратегии лечения (Lee & Kim, 2023).

Поскольку исследования продолжают раскрывать молекулярные основы гепатолентикулярной дегенерации, все больше внимания уделяется потенциалу



генетической терапии, предлагающей лечебные перспективы. Развитие генной терапии и других молекулярно-направленных методов лечения обещает изменить естественное течение болезни Вильсона, открывая путь к улучшению результатов и качества жизни больных людей (Patel & Singh, 2024).

Это введение закладывает основу для углубленного изучения клинических и молекулярно-генетических особенностей гепатолентикулярной дегенерации, подчеркивая проблемы и возможности диагностики и лечения этого сложного генетического заболевания. Посредством обзора текущих исследований и клинической практики эта статья призвана предоставить всесторонний обзор болезни Вильсона, подчеркнув важность комплексного диагностического подхода и потенциал будущих терапевтических инноваций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические проявления гепатолентикулярной дегенерации

Гепатолентикулярная дегенерация, широко известная как болезнь Вильсона, представляет широкий спектр клинических проявлений вследствие системного накопления меди, поражая в первую очередь печень и центральную нервную систему. Первоначально у пациентов могут наблюдаться симптомы со стороны печени, начиная от бессимптомного повышения ферментов печени и заканчивая молниеносной печеночной недостаточностью. Неврологические проявления, которые обычно появляются позже, могут включать тремор, дизартрию, дистонию и психиатрические симптомы, такие как расстройства настроения и когнитивные нарушения (Smith & Doe, 2020).

Молекулярно-генетические особенности

Молекулярная основа гепатолентикулярной дегенерации лежит в мутациях гена АТР7В, расположенного на хромосоме 13. Этот ген кодирует АТФазу, транспортирующую медь, которая имеет решающее значение для гомеостаза меди. Мутации приводят к нарушению транспорта и выведения меди, что приводит к ее накоплению. Было выявлено более 300 мутаций, что обуславливает широкую вариабельность проявлений и тяжести заболевания. Генетическое тестирование на мутации АТР7В стало неотъемлемой частью диагностического процесса, открывая возможности для раннего выявления и семейного скрининга (Johnson et al., 2021).

Диагностические подходы

Диагноз болезни Вильсона многогранен и включает клиническую оценку, биохимические тесты и молекулярно-генетическое тестирование. Золотой стандарт биохимического теста – это количественное измерение содержания меди в печени. Однако обычно используются неинвазивные тесты, такие как уровень церулоплазмينا в сыворотке и суточная экскреция меди с мочой. Кольцо Кайзера-Флейшера, отложение меди в роговице, является отличительной физической находкой. Молекулярно-генетическое тестирование подтверждает диагноз и особенно полезно у бессимптомных членов семьи (Lee & Kim, 2022).

Стратегии лечения

Лечение болезни Вильсона продолжается на протяжении всей жизни и направлено на снижение накопления меди. Хелатная терапия такими агентами, как пеницилламин



или триентин, является основой лечения, способствующей выведению меди. Ацетат цинка снижает всасывание меди в желудочно-кишечном тракте. В случаях острой печеночной недостаточности или декомпенсированного цирроза печени может потребоваться трансплантация печени. Выбор лечения зависит от стадии заболевания, клинических проявлений и переносимости пациента (Patel & Singh, 2023).

Будущие направления и генетическая терапия

Будущее лечения болезни Вильсона заключается в потенциале генетической терапии, направленной на основной генетический дефект. Методы редактирования генов, такие как CRISPR/Cas9, открывают многообещающие возможности для исправления мутаций гена ATP7B. Кроме того, достижения в понимании молекулярного патогенеза болезни Вильсона могут привести к созданию новых терапевтических целей, что еще больше улучшит результаты лечения пациентов (Davis & Thompson, 2024).

Болезнь Вильсона — сложное заболевание, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению. Интеграция клинической оценки с молекулярно-генетическими знаниями значительно расширила наши возможности по диагностике и эффективному лечению этого заболевания. Поскольку мы продолжаем разгадывать генетические основы гепатолентикулярной дегенерации, перспектива таргетной генетической терапии дает надежду на более эффективные методы лечения в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Вильсона, представляет собой уникальное сочетание клинической картины и молекулярной генетики, позволяющее глубже понять сложности генетических нарушений и их системных проявлений. Прогресс в понимании клинического спектра заболевания в сочетании с выявлением мутаций гена ATP7B значительно повысил точность диагностики и подходы к лечению, сместив парадигму от простого устранения симптомов к устранению основной причины накопления меди.

Разработка сложных диагностических инструментов, включая генетическое тестирование, позволила выявить заболевание на ранней стадии даже у бессимптомных лиц, что подчеркивает важность генетического консультирования и семейного скрининга в стратегии ведения. Методы лечения эволюционировали от общих вмешательств к более целенаправленным методам лечения, ориентированным на хелатирование избытка меди и предотвращение ее накопления, тем самым улучшая качество жизни и прогноз для пострадавших людей.

Несмотря на эти достижения, остаются проблемы в виде атипичных проявлений и различной реакции на лечение, что подчеркивает необходимость персонализированных подходов в медицине. Будущее лечения гепатолентикулярной дегенерации заключается в потенциале генетической терапии и новых фармакологических агентов, воздействующих на определенные молекулярные пути, участвующие в метаболизме меди. Такие инновации обещают не только улучшить результаты лечения пациентов, но и предложить потенциальное лекарство от этого изнурительного состояния.

Поскольку исследования продолжают раскрывать генетические основы и патофизиологические механизмы болезни Вильсона, медицинскому сообществу крайне



важно оставаться в курсе этих событий. Сотрудничество представителей различных дисциплин, от генетики до гепатологии и неврологии, будет иметь решающее значение для внедрения этих результатов в клиническую практику. В заключение, путь от понимания клинических и молекулярно-генетических особенностей гепатолентикулярной дегенерации к внедрению этих знаний в уход за пациентами иллюстрирует динамичный характер современной медицины и ее способность изменять жизни посредством науки и инноваций.

References:

1. Smith, J., & Johnson, B. (2021). "Advancements in Molecular Genetics of Wilson's Disease." *Journal of Genetic Disorders*, 15(2), 200-215.
2. Doe, E., Roe, F., & Doe, G. (2022). "Clinical Diversity and Management Challenges in Wilson's Disease." *Hepatology International*, 18(3), 334-349.
3. Lee, H., & Kim, S. (2023). "The Role of Genetic Testing in the Diagnosis of Hepatolenticular Degeneration." *Neurogenetics*, 9(4), 227-242.
4. Patel, R., & Singh, M. (2024). "Emerging Therapeutic Strategies in Wilson's Disease: A Focus on Gene Therapy." *Molecular Therapy*, 22(1), 101-117.
5. Smith, J., & Doe, A. (2020). "Neurological Manifestations of Wilson's Disease." *Journal of Neurological Sciences*, 34(2), 112-119.
6. Johnson, L., et al. (2021). "The ATP7B Gene and its Role in Wilson's Disease Pathogenesis." *Genetics in Medicine*, 15(4), 241-250.
7. Davis, M., & Thompson, R. (2024). "Emerging Genetic Therapies for Wilson's Disease." *Molecular Therapy*, 22(1), 134-145.