

*А. А. Хацкевич*

**БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Е. И. Карасёва*

*Кафедра биологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A. A. Khatskevitch*

**WILSON DISEASE: GENETIC ASPECTS, POPULATION FREQUENCY IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

*Tutors: associate professor E. I. Karaseva*

*Department of Biology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В работе подробно изучены и проанализированы генетические особенности болезни Вильсона-Коновалова. Частота заболевания в Беларуси составляет 1:18000 человек.

**Ключевые слова.** Болезнь Вильсона-Коновалова.

**Resume.** The work studied in detail and analyzed the genetic characteristics of the Wilson disease. The incidence in the Belarus is 1: 18000.

**Keywords.** Wilson disease.

**Актуальность.** К настоящему времени известно более 2500 нозологических форм наследственных заболеваний метаболического дефекта, но только для части из них установлен точный уровень метаболического блока и характер ферментативного дефекта. Одна из трудностей ранней диагностики заключается в том, что в период новорожденности у этих детей нет специфических расстройств, а поздние проявления фенотипически схожи с заболеваниями ненаследственного генеза. Вторая особенность состоит в том, что для наследственных заболеваний обмена веществ характерен клинический полиморфизм, обусловленный генетической гетерогенностью.

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди в организме, приводящее к избыточному накоплению микроэлемента в нервной и печеночной тканях, сопровождающееся локальными поражениями головного мозга и печени [1-4].

**Цель:** изучить молекулярный механизм развития БВК, генетические особенности и популяционную частоту заболевания в РБ.

**Задачи:**

1. Определить генетические аспекты и фенотипические проявления болезни БВК.
2. Рассмотреть возможности ранней диагностики и профилактики БВК.
3. Изучить клинические особенности у людей с данным заболеванием в популяции жителей Беларуси.

**Материал и методы.** Материалом для исследования явились данные отечественной и зарубежной литературы, научные публикации в <https://medconfer.com>. Проведен анализ научной литературы по вопросам патогенеза БВК на молекулярно-ге-

нетическом уровне, фенотипических проявлений, основных аспектов диагностики, лечения и профилактики БВК, а также на основе научных публикаций белорусских ученых были собраны данные по заболеванию в РБ.

**Результаты и их обсуждение.** Встречаемость БВК в большинстве популяций мира составляет 1:30000 человек. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Частота гетерозиготного носительства 1:90-100. Основной причиной заболевания является мутация гена АТР7В, кодирующего АТФ-азу 7В транспортирующую медь. Ген локализован в позиции 13q14.3, секвенирован. Выявлено около 300 мутаций этого гена. В белорусской популяции мутация Н1069G в гене АТР7В составляет 57% всех мутантных аллелей [2]. Мутация точечная: аминокислота гистидин заменяется на глутамин в положении 1069.

АТФаза 7В транспортирует ионы меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, она также трансформирует апоцерулоплазмин в функционально активный церулоплазмин, который выделяется в кровь. Отсутствие АТФазы 7В нарушает освобождение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма [1].

Основным звеном прогрессирования БВК является хроническая интоксикация медью. Транспортный белок СМТ1 перемещает медь внутрь клеток, всасывающуюся из желудочно-кишечного тракта. Значительная часть меди связывается с металлотионеином, а другая — перемещается в сеть Гольджи транспортным белком АТОХ1. Вследствие повышения концентрации меди в аппарате Гольджи фермент АТР 7А высвобождает этот микроэлемент через воротную вену в печень. Белок АТР 7В связывает медь с церулоплазмином, и свободная медь высвобождается в кровь. В конечном счете избыток меди удаляется с желчью. Обе функции белка АТР 7В нарушены при БВК: микроэлемент накапливается в ткани печени, а церулоплазмин продолжает выделяться. Как только концентрация меди в печени преобладает над концентрацией белков, связывающих ее за счет реакции Фентона, происходит окислительное повреждение печени: воспаление, фиброз и цирроз.

К основным симптомам БВК относятся: разнообразные непроизвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, психические расстройства. Первые клинические симптомы болезни обычно проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. БВК может быть индуцирована воздействием неблагоприятных факторов внешней среды: инфекции, черепно-мозговая травма, токсические воздействия техногенной природы, проживание в местностях, с повышенным содержанием меди в окружающей среде (например, в Кемеровской области). Заболевание носит прогрессирующий характер, сопровождается снижением качества и продолжительности жизни.

БВК можно заподозрить, если у пациента обнаруживаются следующие явления: признаки заболевания печени, кольцо Кайзера-Флейшера, выявляемое при офтальмологическом обследовании, приобретенная гемолитическая анемия, психические и неврологические симптомы и др.

Лечение основано на уменьшении поступления меди с пищей, уменьшение запасов меди в организме.

Прогноз при болезни Вильсона-Коновалова зависит от продолжительности заболевания и сроков начала терапии. Он благоприятный у тех пациентов, которым эффективная терапия проводилась до начала поражения печени и нервной системы.

В Республике Беларусь исследования БВК проводят в Республиканском научно-практическом центре (РНПЦ) «Мать и дитя» и РНПЦ неврологии и нейрохирургии. В ходе неврологического обследования, определения показателей обмена меди, молекулярно-генетической диагностики установлено, что в РБ преобладают пациенты с дрожательной формой (начинается в возрасте 20-30 лет, течёт довольно медленно наблюдается гипотония мышц, изменения психики). Мутация гена обнаружена у 29 (57%) пациентов в группе 1 с заболеваниями печени (всего 57 человек) и у 15(40%) пациентов в группе 2 с заболеваниями ЦНС (всего 37 человек), которых обследовали.

При сопоставлении частоты случаев БВК с уровнем рождаемости (2000-2010 гг.) установлено, что частота БВК в РБ составляет 1:18000 человек [2, 3].

**Заключение.** Клиническая картина БВК отличается широким полиморфизмом и часто не специфична, что приводит к позднему распознаванию болезни (в среднем спустя 10 лет после возникновения первых симптомов).

Так как БВК моногенное заболевание, то выявление гомозиготного носительства мутаций H1069G с использованием молекулярно-генетических технологий, проводимых в РБ, позволяет диагностировать патологию метаболизма в доклинической стадии.

#### Литература

- 1.Биомолекула [Электронный ресурс]/ Биомолекула. – Электрон. дан. и прогр. – Режим доступа: <https://biomolecula.ru>. (дата обращения: 20.12.2018).
- 2.Дубовик, С. В., Гусина, Н. Б. Анализ 8 и 15 экзонов гена атр7в у белорусских пациентов с Болезнью Вильсона-Коновалова методом прямого секвенирования/ С. В. Дубовик, Н. Б. Гусина // Генетика и биотехнология XXI века. Фундаментальные и прикладные аспекты: материалы Международ. науч. конф. – 2008. – С. 298-299.
- 3.Лихачев С. А., Плешко И. В., Мясников С.О. Результаты исследования болезни Вильсона-Коновалова в Беларуси/ С. А. Лихачев, И. В. Плешко, С. О. Мясников // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. – № 9. – С. 649.
- 4.Элементы [Электронный ресурс]/ Элементы. – Электрон. дан. и прогр. – Режим доступа: <http://elementy.ru>. (дата обращения: 20.12.2018).