

Санкт-Петербургский государственный университет

На правах рукописи

Белодедова Александра Сергеевна

НУТРИЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ
ФОРМАМИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Барановский Андрей Юрьевич

доктор медицинских наук, доцент

Райхельсон Карина Леонидовна

Санкт-Петербург – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Эпидемиология.....	14
1.2. Исторические аспекты изучения болезни Вильсона.....	15
1.3. Классификация.....	16
1.4. Этиология и патогенез	17
1.5. Клиническая картина	18
1.5.1. Поражение печени.....	18
1.5.2. Поражение нервной системы.....	19
1.5.3. Психические и поведенческие нарушения.....	20
1.5.4. Поражение глаз.....	21
1.5.5. Поражение других органов и систем.....	22
1.6. Диагностика болезни Вильсона.....	23
1.7. Лечение болезни Вильсона.....	26
1.8. Роль диетотерапии в лечении болезни Вильсона.....	29
1.9. Влияние окислительного стресса на течение болезни Вильсона.....	32
1.10. Недостаточность питания и её влияние на течение хронических заболеваний печени.....	34
1.11. Недостаточность питания при болезни Вильсона.....	35
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	38
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Клинические методы исследования.....	42
2.2.2. Исследование показателей антропометрии и состава тела.....	42
2.2.3. Оценка рациона питания.....	43
2.2.4. Стандартные лабораторные методы исследования.....	44

2.2.5. Показатели окислительного стресса.....	44
2.2.6. Показатели обмена меди.....	45
2.3. Характеристика применяемых рационов.....	46
2.4. Методы статистического анализа.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1. Результаты оценки анамнестических и клинических данных.....	49
3.2. Результаты изучения показателей антропометрии и состава тела	55
3.3. Результаты оценки рациона питания.....	64
3.4. Результаты оценки лабораторных показателей.....	68
3.5. Результаты оценки показателей обмена меди.....	72
3.6. Результаты оценки показателей оксидативного стресса и антиоксидантной системы.....	73
3.7. Анализ взаимосвязей между рационом питания и показателями нутриционного статуса.....	77
3.8. Анализ взаимосвязей между рационом питания и маркерами обмена меди.....	81
3.9. Анализ взаимосвязей между маркерами окислительного стресса и уровнем антиоксидантов.....	81
3.10. Анализ взаимосвязей между маркерами окислительного стресса и антиоксидантной защиты и рационом питания.....	83
3.11. Анализ взаимосвязей между маркерами окислительного стресса и антиоксидантной защиты и показателями обмена меди.....	87
3.12. Анализ взаимосвязей между поражением органов–мишеней и клинико–анамнестическими данными.....	89
3.13. Оценка эффективности диетотерапии с модификацией белкового обмена у пациентов с болезнью Вильсона.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Вильсона (БВ), (синонимы: болезнь Вильсона — Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) — тяжёлое наследственное заболевание, возникающее вследствие нарушения выведения меди из организма, которое приводит к её избыточному накоплению в печени, головном мозге, роговице глаза, почках и других органах [13].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и возникает из-за мутации гена *ATP7B*, кодирующего медь-транспортирующую АТР-азу *7B*. Распространённость БВ составляет в среднем 1 на 25 тысяч населения [24]. БВ относится к перечню орфанных заболеваний [22] и характеризуется сложностью диагностики из-за длительного бессимптомного течения и разнообразия клинических проявлений [27], варьирующих от бессимптомного течения до тяжёлого поражения печени и нервной системы. Своевременная диагностика и лечение могут значительно улучшить прогноз заболевания, в то время как задержка постановки диагноза и назначения лечения могут привести к быстрой инвалидизации и смерти [80].

Основными принципами лечения БВ в настоящее время являются применение медьэлиминирующих препаратов, ограничение потребления продуктов с высоким содержанием меди (таких как субпродукты, какао-продукты, грибы, орехи, моллюски, бобовые, гречневая и овсяная крупы), а также проведение трансплантации печени при необходимости [12, 13, 24].

Снижение белково-синтетической функции печени, тяжёлое поражение нервной системы, а также необходимость соблюдения диеты с ограничением меди в рационе способствуют возникновению недостаточности питания у пациентов с БВ. Мальнутриция при заболеваниях печени ухудшает прогноз основного заболевания и ассоциирована с более высоким риском смертности

[112], что обуславливает необходимость коррекции состояния питания у таких пациентов. Сложной задачей является обеспечить адекватный потребностям пациента рацион, не допустив при этом избыточного потребления пищевой меди. Проведение нутриционной поддержки затрудняется тем, что как стандартные, так и специализированные смеси для энтерального питания, используемые для коррекции недостаточности питания при заболеваниях печени, содержат в своём составе медь, что нежелательно для пациентов с БВ. Включение в рацион специализированных продуктов лечебного питания, не содержащих в своём составе медь, является перспективным для коррекции нарушений состояния питания у пациентов с БВ.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы влияние состояния питания на течение хронических заболеваний печени активно изучается, но состоянию питания именно при БВ посвящены единичные работы [9, 62, 86, 92]. Немногочисленные исследования зарубежных авторов [9, 62] демонстрируют высокую распространённость недостаточности питания при БВ. Согласно существующим клиническим рекомендациям [12, 13, 24], при БВ рекомендована диета с ограничением меди в рационе, однако, не изучено её влияние на состояние питания пациента. Мало разработаны методы нутриционной поддержки при БВ.

Известна роль окислительного стресса в патогенезе хронических заболеваний печени [23, 33, 89, 98], но лишь немногочисленные работы [78, 93] посвящены изучению влияния окислительного стресса на прогрессирование поражения печени при БВ. Не оценивалось взаимное влияние состояния питания и окислительного стресса при БВ.

Цель исследования

Изучение особенностей нарушений состояния питания у пациентов с различными формами поражения печени при болезни Вильсона (БВ) и разработка принципов индивидуализации диетотерапии у данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности состояния питания у пациентов с различными формами поражения печени (нецирротические стадии (НЦС), цирроз печени (ЦП)) при БВ.
2. Оценить рацион питания пациентов с БВ в реальной клинической практике и выявить дефекты рациона, подлежащие коррекции.
3. Провести анализ состояния антиоксидантных систем у больных с различными формами поражения печени (НЦС, ЦП) и изучить влияние состояния питания на уровень окислительного стресса при БВ.
4. Изучить эффективность диетического рациона с включением смеси белковой композитной сухой при БВ.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование состояния питания пациентов с БВ и различными формами поражения печени при БВ, включавшее оценку фактического рациона и состояния питания.

Впервые были получены данные о состоянии питания пациентов с БВ, проживающих в Российской Федерации. Впервые получены данные о фактическом питании в условиях необходимости ограничения меди в рационе у

пациентов с БВ. Впервые получены данные о частоте недостаточности питания у пациентов с БВ, проживающих в РФ. Уточнены особенности нутриционных нарушений при БВ. Получены новые данные о взаимосвязи нарушений питания с течением БВ и параметрами окислительного стресса.

Впервые проведено исследование показателей окислительного стресса и антиоксидантных систем у пациентов с различными формами поражения печени при БВ. Получены новые данные о состоянии антиоксидантных систем при БВ: выявлен достоверно более высокий уровень окислительного стресса у пациентов с ЦП, а также установлена взаимосвязь недостаточности питания с повышением окислительного стресса.

Предложен и апробирован новый метод коррекции состояния питания у пациентов с БВ. Проведена оценка эффективности стандартных рационов и специализированных рационов с включением смеси белковой композитной сухой у пациентов с различными формами поражения печени при БВ.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанные нами положения способствуют улучшению лечения пациентов с БВ.

В ходе исследования были расширены представления о состоянии питания пациентов с БВ. Полученные результаты оценки состояния питания пациентов с БВ, данные об изменениях состава тела в зависимости от стадии поражения углубляют знания о механизмах развития недостаточности питания при данном заболевании.

Полученные нами данные расширяют представления о влиянии недостаточности питания на уровень окислительного стресса и его усугублении по мере прогрессирования поражения печени при БВ. Результаты, свидетельствующие о взаимосвязи нарушений питания с течением БВ и параметрами окислительного стресса, обогащают знания о патогенезе

заболевания и вторичных нарушений при нём.

Было установлено негативное влияние диеты с ограничением меди в рационе, способствующее развитию недостаточности питания при БВ. Детально охарактеризованы дефекты фактического питания при БВ и выявлены особенности состояния питания, в том числе на разных стадиях заболевания, что является основой для создания методов коррекции питания пациентов с БВ. Предложен индивидуализированный подход к диетотерапии пациентов с различными формами поражения печени при БВ, основанный на модификации белкового компонента рациона за счёт включения в рацион смеси белковой композитной сухой. Разработаны принципы индивидуализации диетотерапии, обеспечивающие повышение эффективности комплексного лечения пациентов с поражением печени при БВ.

Методология и методы исследования

В основе методологии исследования лежит системный подход с использованием общепринятых методов научного познания: общенаучных (описание, наблюдение, измерение, эксперимент), общелогических (анализ и синтез, индукция и дедукция) и специальных методов (опрос, ретроспективный анализ данных, лабораторные, инструментальные и статистические методы).

Степень достоверности, реализация и апробация результатов исследования

Результаты исследования, полученные благодаря современным достижениям медицины, не противоречат утверждениям этой области и подтверждаются данными других научных исследований. В работе рассмотрены результаты обследования 73 пациентов, на основе которых сформулированы

положения, выводы и рекомендации. Используются современные методы сбора и обработки полученной информации.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи, из которых 2 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для соискателей учёной степени кандидата медицинских наук, 1 статья опубликована в журнале, индексируемом в наукометрических базах данных PubMed и Scopus, 7 тезисов.

Основные положения диссертации доложены: на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург), 23–24 апреля 2019 года; на 21-м Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург — Гастро 2019», 15–17 мая 2019 года; на 25-й объединённой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва), 7–9 октября 2019 года; на XIV Всероссийском форуме «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург), 1–2 ноября 2019 года, на XVI Всероссийском форуме «Здоровое питание и нутриционная поддержка: медицина, образование, инновационные технологии» (Санкт-Петербург), 12–13 ноября 2021 года; на 29-й объединённой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва), 26–28 сентября 2023 года.

Объём и структура диссертации

Работа состоит из четырёх глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 27 отечественных и 111 зарубежных источников, изложена на 141 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 35 рисунками.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор диссертационной работы лично принимала участие во всех этапах планирования, организации и проведения исследовательской работы. Автор самостоятельно разработала дизайн исследования, выполнила поиск и анализ научной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.

Автором лично проведён осмотр всех пациентов с БВ, выполнена оценка состояния питания (в том числе исследование состава тела методом биоимпедансометрии), осуществлена оценка рациона питания, назначено и проконтролировано соблюдение пациентами лечебной диеты.

Автором самостоятельно проведены статистическая обработка полученного материала, анализ данных, сформулированы результаты и выводы, написан и оформлен текст диссертационной работы. Совместно с научными руководителями подготовлены и написаны публикации, отражающие результаты работы, самостоятельно подготовлен материал для выступления на научных конгрессах.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Недостаточность питания характерна для БВ и более выражена при наличии у пациента ЦП. Недостаточность питания при БВ характеризуется преимущественным снижением мышечной массы, и менее выраженным — жировой массы.

2. Фактический рацион пациентов с БВ, формируемый в условиях необходимости ограничения меди в рационе, имеет недостаточную энергетическую ценность, характерно недостаточное потребление общего жира, общих углеводов и пищевых волокон, избыточное — моно- и дисахаридов.

3. Наличие недостаточности питания при БВ ассоциировано с повышением окислительного стресса. Уровень окислительного стресса более выражен при наличии ЦП у пациента с БВ.

4. Применение диеты с модификацией белкового компонента способствует улучшению показателей состояния питания пациентов с БВ.

Основные научные результаты

1. Выявлена более высокая распространённость недостаточности питания у пациентов с ЦП при БВ. Пациенты с ЦП имели достоверно более низкие показатели ИМТ, общего белка и альбумина, абсолютного числа лимфоцитов и окружности мышц плеча по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [4], стр. 55–64.

2. Выявлены следующие отклонения в потреблении пищевых веществ у пациентов с БВ: недостаточное потребление общего жира, недостаточное употребление общих углеводов и пищевых волокон, при сниженной общей калорийности рациона питания по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и рекомендуемыми нормами потребления. При этом пациенты с БВ, на фоне сниженного потребления общих углеводов, употребляли избыточное количество моно- и дисахаридов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и рекомендуемыми нормами потребления. Установлены достоверные различия по потреблению общего жира при различных стадиях поражения печени: пациенты с ЦП потребляли его достоверно меньше, чем пациенты с НЦС ($p < 0,05$) [6], стр. 64–68.

3. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА и наличием недостаточности питания ($R = 0,370$, $p < 0,05$). Уровень окислительного стресса более выражен при наличии ЦП: уровень МДА был достоверно выше у пациентов с ЦП ($p < 0,05$) [4], стр. 74–76, 85–86.

4. Выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) изменения показателей состояния питания и печёночной функции у пациентов 1-й группы, получавших диету с модификацией белкового компонента: увеличение индекса тощей массы (на 3,0%) и окружности мышц плеча (на 2,3%), повышение концентрации общего белка и альбумина, снижение уровня общего билирубина, а также увеличение абсолютного числа лимфоцитов [6], стр. 91–94.

5. Обозначена важность качественного состава рациона питания для пациентов с БВ, а не только ограничение поступления меди с пищей [3], стр. 30–32.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология

В последние годы данные об эпидемиологии БВ значительно изменились. Распространённость БВ, по данным современных исследований, составляет около 1:7 000 – 10 000 [13, 35, 42]. По данным более ранних эпидемиологических исследований, проведённых во второй половине XX века, распространённость БВ составляла 1:30 000 [32, 96, 109]. В РФ, согласно федеральному регистру орфанных заболеваний, распространённость БВ составляет 0,39–0,41 на 100 тысяч человек [13].

Распространённость БВ выше в азиатских странах (Китай — 58,7 на 1 млн человек, Южная Корея — 38,7 на 1 млн человек), нежели в западных странах [43, 136], и может быть значительно выше в изолированных популяциях [30, 117]. Например, в небольшой деревне на острове Крит частота заболеваемости достигает 6 на 90 человек [47].

Большое популяционное исследование, проведённое в Великобритании с 1995 по 2009 год, показало высокую частоту носительства двух мутантных патогенных аллелей гена ATR7B — 1 на 7 тысяч человек [42].

В Южной Корее с 2010 по 2016 год было так же проведено большое популяционное исследование [44]: распространённость БВ составила 38,7 случаев на 1 млн человек (частота выявления новых случаев заболевания — 3,8 на 1 млн человек).

Смертность у пациентов с БВ в целом выше (5–21%), чем у здоровых лиц [35, 45, 121]. Однако, более низкий уровень смертности у пациентов с БВ наблюдается в Южной Корее — всего 0,7% [44].

Недооценка распространённости БВ, вероятно, связана с трудностью диагностики заболевания из-за длительного бессимптомного течения и разнообразия клинической симптоматики [27].

1.2. Исторические аспекты изучения болезни Вильсона

История заболевания начинается в 1912 году, когда американский невролог S. Wilson опубликовал свою статью «Прогрессирующая лентикулярная дегенерация: семейное заболевание нервной системы с циррозом печени», где описал признаки заболевания у четверых пациентов [135].

Однако, один из патогномичных признаков заболевания — кольца Кайзера — Флейшера (отложение медьсодержащего пигмента на роговице глаза) — был описан ещё в 1902 и в 1903 году [58, 81]. В 1912 году В. Fleischer описал взаимосвязь характерных признаков БВ: пигментации роговицы, цирроза печени и неврологических нарушений [59].

В 1922 году E. Siermerling и H. Oloff описали связь пигментации роговицы с патологическим накоплением меди в ткани печени [118].

В 1945 году A. J. Glazebrook [63] предположил, что заболевание может быть связано с неспособностью печени выводить избыток меди из организма.

В 1951 году появился первый препарат для лечения БВ — Британский антилюизит (BAL, димеркаптопропанол) [48]. Изначально антилюизит был разработан как антидот при отравлениях солями мышьяка [100]. Однако, антилюизит имел ряд токсических эффектов, а инъекции его были болезненны.

J. Walshe синтезировал первый эффективный пероральный хелирующий препарат — D-пеницилламин, способный усиливать выведение меди с мочой и уменьшать симптоматику у пациентов с БВ. J. Walshe так же принимал участие в разработке альтернативных хелирующих препаратов — триэтилентетрамина (триентина) и тетраиомолибдата [128, 129].

В 1961 году G. Schouwink предложил использовать препараты цинка для предотвращения всасывания и накопления меди при БВ [116]. Препараты цинка эффективно блокируют всасывание меди из кишечника, но не влияют на её выведение, поэтому их чаще используют для поддержания ремиссии, а не в качестве стартовой терапии.

В 1953 году А. G. Vearn установил, что БВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [36].

В 1985 году группой учёных под руководством М. Frydman был обнаружен мутантный ген, который определяет развитие БВ - АТР7В [61]. На сегодняшний день идентифицировано более 800 мутаций в гене АТР7В [1].

Весомый вклад в изучение заболевания в нашей стране внёс академик АМН СССР Н. В. Коновалов [14], который в 1960 году создал подробную классификацию БВ.

1.3. Классификация

В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) X пересмотра до недавнего времени использовался код E83.0 — «Нарушения обмена меди» [13]. В соответствии с новой МКБ XI будет использоваться код 5C64.00 — «Болезнь Вильсона».

Классификация J. Walshe (1983) [56]:

1. Бессимптомная форма.
2. Печёночная форма (гепатопатия, острый и хронический гепатит, цирроз печени, фульминантная печёночная недостаточность).
3. Неврологическая форма.
4. Смешанная форма.

Классификация Н. В. Коновалова (1960) [14]:

1. Брюшная (абдоминальная) форма.
2. Ригидно-аритмогиперкинетическая форма.
3. Дрожательно-ригидная форма.
4. Дрожательная форма.
5. Экстрапирамидно-корковая форма.

1.4. Этиология и патогенез

БВ возникает в результате гомозиготной либо компаунд-гетерозиготной мутации в гене АТР7В, который находится на 13-й хромосоме в участке 13q14.3–q21.1. Ген кодирует медь-транспортирующую АТР-азу 7В, что приводит к нарушению процесса выведения меди из организма [46]. В РФ наибольшую распространённость имеет мутация 3207С>А (Н1069Q) в экзоне 14 [12].

Медь играет значимую роль в организме человека, являясь важным микроэлементом и кофактором для различных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, цитохром С оксидаза, моноаминоксидаза, тирозиназа и другие [2]. Медь-транспортирующие АТФ-азы 7А и 7В, а также белки-транспортёры меди СТР1 и СТР2 являются ключевыми молекулами, обеспечивающими транспорт меди в организме человека [68].

Человек ежедневно получает с пищей примерно от 1,5 до 2 мг меди. Абсорбция меди осуществляется в тонком кишечнике с помощью белка-транспортёра меди 1 (СТР1). Затем с помощью АТФ-азы 7А медь всасывается из кишечника в кровоток, попадает в печень, а затем в головной мозг [46]. Выведение меди из организма происходит с желчью с помощью АТФ-азы 7В, которая также ответственна за связывание меди с церулоплазмином [124]. Церулоплазмин — медьсодержащий белок, является ферроксидазой, способной окислять ионы железа и связывать их с ферритином [124]. Нарушение процесса включения меди в церулоплазмин приводит к накоплению меди в печени и головном мозге, а также в почках, селезёнке, роговице и хрусталике глаза [46].

Медь, аналогично железу, действует как прооксидант и участвует в образовании активных форм кислорода, ответственных за перекисное окисление липидов в мембранах. Избыток свободной меди активирует окисление липидов в гепатоцитах и клетках головного мозга [124]. Это приводит к образованию малонового диальдегида (МДА), который способствует выработке коллагена и развитию фиброза [12, 13]. При разрушении перегруженных медью гепатоцитов

наблюдается повышение концентрации свободной меди, что приводит к её увеличенному выведению с мочой [12, 13, 45].

Роль окислительного стресса в патогенезе БВ и его влияние на течение заболевания подробно рассмотрена в главе 1.9. «Влияние окислительного стресса на течение болезни Вильсона».

1.5. Клиническая картина

1.5.1. Поражение печени

На начальных этапах заболевания происходит накопление меди в печени. Поражение печени при БВ может проявляться бессимптомным повышением трансаминаз, протекать как острый или хронический гепатит, ЦП и острая печёночная недостаточность [46, 127].

Симптомы поражения печени могут начать проявляться уже в раннем возрасте без вовлечения нервной системы и обычно не проявляются раньше трёх–пяти лет [46]. Тем не менее зарегистрированы случаи более раннего дебюта БВ: бессимптомное повышение трансаминаз у младенцев в возрасте 8, 9 и 13 месяцев [29, 75, 85], цирроз печени у ребёнка в возрасте 3 лет [134] и развитие острой печёночной недостаточности у 5-летнего ребёнка [77].

Симптомы поражения печени при БВ неспецифичны и могут напоминать симптомы других заболеваний. Клиническая картина при БВ может напоминать НАЖБП [114, 132] или протекать как аутоиммунный гепатит с выявлением неспецифических аутоантител и повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов [12].

Гистологическая картина при БВ зависит от стадии заболевания. На ранней стадии обнаруживаются признаки, типичные для неалкогольного стеатогепатита, включая микро- и макровезикулярный стеатоз и гликогеновую дегенерацию ядер

[89]. Промежуточная стадия заболевания демонстрирует гистологические особенности, сходные с таковыми при аутоиммунном гепатите, с появлением портального и перипортального воспаления, состоящего из лимфоцитов и плазматических клеток, и развитием паренхиматозного некроза с последующим мостовидным фиброзом. Более половины случаев могут сопровождаться наличием внутрицитоплазматических эозинофильных телец Мэллори [89]. На поздней стадии развивается фиброз и цирроз печени, обычно проявляющийся в форме крупноузлового цирроза [76].

1.5.2. Поражение нервной системы

Неврологическая форма БВ проявляется различными неврологическими, поведенческими и психическими нарушениями, которые могут предшествовать остальным симптомам, сопутствовать симптомам поражения печени или развиваться несколькими годами позже [15].

Период появления неврологических симптомов варьируется от 10 до 35 лет, однако зарегистрированы случаи раннего проявления неврологической формы в 6 лет и поздней манифестации в 67 лет [138] и 72 года [55].

Неврологические признаки могут развиваться постепенно, в течение многих лет, либо стремительно нарастать, что может быстро приводить к полной инвалидности. Типичными неврологическими проявлениями БВ являются атаксия (нарушения походки, крупный размахистый почерк, постуральный и интенционный тремор), дистония (дисфагия, дизартрия, дисфония, саливация) и акинетико-ригидный синдром (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя) [34, 56].

Описано характерное для неврологической формы БВ «лицо Вильсона» — бессмысленная улыбка, открытый рот, избыточное слюноотделение и опустошённый взгляд [94].

У пациентов с неврологической формой заболевания часто обнаруживаются симптомы поражения печени (как правило, это бессимптомно или малосимптомно протекающий ЦП). Развитие печёночной недостаточности у пациентов с БВ на фоне тяжёлого поражения печени приводит к накоплению токсичных метаболитов в крови (аммиак, мочеви́на, билирубин) и развитию печёночной энцефалопатии, утяжеляющей неврологическую симптоматику [34, 56].

При БВ наблюдаются следующие структурные изменения головного мозга: изменение чечевицеобразных ядер и хвостатого ядра, бледного шара, подбугорных и зубчатых ядер, коры мозжечка и больших полушарий [24].

Н. В. Коновалов выделил два типа патологических изменений в головном мозге при БВ: ангио- и цитотоксические [14]. Ангиотоксические изменения характеризуются атонией мелких сосудов и капилляров мозга, изменениями их стенок, что приводит к стазам, мелким кровоизлияниям и периваскулярным отёкам [8, 13, 24]. Эти нарушения ведут к гипоксии и ишемии нервной ткани с последующей её гибелью, образованием на месте очагов некроза мелких кист и формированием так называемого «status spongiosus» [8, 13, 24]. Цитотоксические изменения проявляются дистрофией макроглии и нейронов, а также появлением патологической глии Альцгеймера I и II типов [8, 13, 24].

При несвоевременной постановке диагноза и позднем назначении лечения пациенты с неврологической формой заболевания становятся прикованными к постели и неспособными заботиться о себе из-за выраженных двигательных нарушений или прогрессирующей дистонии [56].

1.5.3. Психические и поведенческие нарушения

Психиатрические нарушения могут появиться спустя 2–3 года после первых печёночных и неврологических симптомов приблизительно у 30% пациентов [40]. В отдельных случаях психические и поведенческие расстройства могут быть первыми признаками БВ [66].

Спектр психиатрических симптомов включает в себя такие нарушения, как депрессия, паранойя, бред, галлюцинации, агрессивность, раздражительность, перепады настроения. Могут быть снижение внимания и интеллекта.

1.5.4. Поражение глаз

Избыток меди при БВ откладывается на внутренней поверхности роговицы глаза в десцеметовой оболочке, образуя кольца Кайзера — Флейшера [13]. Для их выявления требуется осмотр офтальмологом на щелевой лампе, на поздних стадиях заболевания они могут быть заметны невооружённым глазом [13]. Кольца Кайзера — Флейшера обнаруживаются в 50–60% случаев печёночных форм и 95–100% случаев неврологических форм БВ [101].

Частота встречаемости катаракты в виде «подсолнуха» составляет всего лишь 2–17% [88]. При осмотре щелевой лампой она представляет собой отложение меди в виде серого или золотого диска на передней оболочке хрусталика глаза, от которого радиально расходятся лучи, напоминающие лепестки подсолнуха, простирающиеся к периферии хрусталика. Важной особенностью катаракты в виде «подсолнуха» является её связь с кольцами Кайзера — Флейшера. Данный вид катаракты не оказывает влияния на остроту зрения [101].

1.5.5. Поражение других органов и систем

Повреждение почек при БВ обусловлено влиянием избытка меди на проксимальные и/или дистальные каналцы и наблюдается примерно у 8% пациентов с данным заболеванием [122]. Оно может проявляться аминоацидурией, глюкозурией, урикозурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, потерей калия, дефицитом бикарбоната, дистальным

тубулярным ацидозом [24]. Данные нарушения электролитного баланса могут приводить к развитию нефрокальциноза и нефролитоиаза [24].

Гематологические проявления включают в себя Кумбс-негативную гемолитическую анемию и снижение уровня тромбоцитов [94, 130]. Избыток свободной меди при некрозе гепатоцитов вызывает гемолиз эритроцитов, что ведёт к развитию Кумбс-негативной гемолитической анемии. Она может быть как острой (при острой печёночной недостаточности), так и хронической, являясь первым проявлением БВ [24].

Тромбоцитопения характерна для цирроза печени и возникает из-за снижения синтеза тромбоцитопоэтина в печени и повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезёнке [10, 25].

Геморрагический синдром отмечается у 74% пациентов с БВ, что является более высоким показателем по сравнению с другими патологиями печени. При БВ преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости, характеризующийся носовыми, дёсневными кровотечениями и кожным геморрагическим синдромом [19].

При БВ могут возникать заболевания опорно-двигательной системы (остеопороз, остеомалация, спонтанные переломы, артриты и артралгии) [71, 94], сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, нарушения сердечного ритма и сердечная недостаточность) [64], эндокринные нарушения (гипертиреоз, гиперпаратиреоз, бесплодие, аменорея) [87], недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы, а так же дерматологические проявления (гиперпигментация, голубые лунки у ногтевого ложа, *acanthosis nigricans*) [24].

1.6. Диагностика болезни Вильсона

Выраженный клинический полиморфизм БВ и низкая осведомлённость врачей о данном заболевании ввиду невысокой распространённости усложняют

процесс постановки диагноза [104]. На 8-й Международной конференции по болезни Вильсона, проведённой в Лейпциге в 2001 году, была представлена балльная диагностическая шкала для диагностики БВ [57], в соответствии с которой диагноз считается установленным при сумме баллов более 4. Например, снижение концентрации церулоплазмина в сыворотке крови менее 0,1 г/л или менее 100 мг/л (2 балла) и наличие колец Кайзера — Флейшера (2 балла) дают в сумме 4 балла, что позволяет установить диагноз даже без проведения молекулярно-генетического исследования. Напротив, обнаружение мутаций в гене АТР7В на обеих хромосомах также даёт в сумме 4 балла, и диагноз может быть установлен даже у пациентов без явных клинических проявлений (приложение А, таблица А1).

Концентрация церулоплазмина в норме составляет 200–400 мг/л (20–40 мг/дл). У новорождённых до 6 месяцев его физиологическая концентрация в крови значительно снижена [82]. По этой причине измерение концентрации церулоплазмина у детей до года не рекомендуется [13]. При БВ уровень церулоплазмина снижается, однако он может быть снижен при синдроме мальабсорбции, при дефиците меди, при болезни Менкеса, при ацерулоплазминемии, а также у носителей мутации в гетерозиготном состоянии [13]. Уровень церулоплазмина повышается при острых воспалительных процессах, а также при повышенном уровне эстрогенов, например, при беременности или приёме эстроген-содержащих препаратов [56]. Нормальные значения церулоплазмина не исключают заболевание и требуют дополнительного обследования [13].

Дополнительный, но важный диагностический показатель для диагностики БВ — повышение концентрации свободной меди. В норме, свободная медь составляет 5–10% от общей меди сыворотки (0,8–1,6 мкмоль/л). При БВ уровень свободной меди составляет, как правило, 40–80% от общей меди сыворотки (выше 2–3 мкмоль/л). Хотя при БВ наблюдается избыток меди в организме, концентрация общей меди сыворотки снижена пропорционально снижению концентрации церулоплазмина [24, 46]. Исследование S. El Balkhi и соавторов [52]

показало, что повышение концентрации свободной меди более 15% от общей меди обладает 100% чувствительностью и специфичностью для диагностики БВ у взрослых.

Концентрация свободной меди определяется с помощью расчётных формул [13, 24]:

$$C_{Cu(d)} = C_{Cu(t)} - C_{Cu(ЦП)} = C_{Cu(t)} - 3,15 \times C_{ЦП} (1)$$

Примечания: $C_{Cu(d)}$ — концентрация свободной меди в мкг/л;

$C_{Cu(t)}$ — концентрация общей меди в мкг/л;

$C_{Cu(ЦП)}$ — концентрация церулоплазминовой меди в мкг/л;

СЦП — концентрация церулоплазмина в мг/дл.

$$C_{Cu(d)} = C_{Cu(t)} - C_{Cu(ЦП)} = C_{Cu(t)} - 49,4 \times C_{ЦП} (2)$$

Примечания: $C_{Cu(d)}$ — концентрация свободной меди в мкмоль/л;

$C_{Cu(t)}$ — концентрация общей меди в мкмоль/л;

$C_{Cu(ЦП)}$ — концентрация церулоплазминовой меди в мкмоль/л;

СЦП — концентрация церулоплазмина в г/л.

При острой печёночной недостаточности любой этиологии, хроническом холестазах и отравлении медью также возможно повышение концентрации свободной меди в сыворотке крови [13]. Однако в этих случаях, как правило, уровни церулоплазмина и общей меди сыворотки крови будут в пределах нормы, либо повышены.

Всем пациентам с подозрением на БВ рекомендуется проведение клинического анализа крови с целью своевременной диагностики анемии и предупреждения побочных действий лекарственной терапии [13, 56, 130]. Рекомендуется также проведение биохимического анализа крови (определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, уровня общего и прямого билирубина,

мочевины и креатинина в крови) с целью подтверждения или исключения печёночной, почечной недостаточности [13, 56]. При острой печёночной недостаточности наблюдается резкое увеличение уровня общего билирубина (более 300 мкмоль/л) с умеренным увеличением активности АЛТ и АСТ (от 100 до 500 Ед/л) и низким уровнем щелочной фосфатазы (менее 40 Ед/л) [13, 110]. Для оценки тяжести печёночной недостаточности следует использовать комбинацию следующих показателей: отношение ЩФ к общему билирубину менее 2,0 и отношение активности АСТ к АЛТ более 4,0, что имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность [13, 110].

При подозрении на БВ также рекомендуется определение протромбинового времени (ПВ) и международного нормализованного отношения (МНО) для оценки синтетической функции печени и прогнозирования дальнейшей тактики ведения пациента [13, 56, 107].

УЗИ органов брюшной полости показано всем пациентам с БВ с целью неинвазивной диагностики структурных изменений в печени и мониторинга эффективности терапии [103]. С целью выявления цирроза печени и для оценки динамики состояния на фоне проводимой терапии рекомендовано проведение фиброэластографии печени [79, 99].

Всем пациентам с неврологической симптоматикой следует проводить МРТ/КТ головного мозга. Для БВ характерны следующие изменения на МРТ: «лицо гигантской панды» и симптом «трилистника» [97]. Пациентам с неврологической симптоматикой показано проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) с целью своевременной диагностики и контроля лечения судорожного синдрома [46].

Пациентам с подозрением на БВ необходима консультация врача-офтальмолога с осмотром на щелевой лампе с целью обнаружения колец Кайзера — Флейшера и медной катаракты в виде «подсолнуха» или других поражений глаз [13, 102].

При нормальном уровне церулоплазмина и незначительном повышении экскреции меди с мочой показано проведение пункционной биопсии печени с

количественным определением содержания меди в ткани печени и гистологическим исследованием с целью дифференциальной диагностики, а также для определения стадии поражения печени [13].

1.7. Лечение болезни Вильсона

Основные принципы лечения БВ в настоящее время включают в себя применение медьэлиминирующих препаратов (D-пеницилламин, препараты цинка, триентин, тетратиомолибдат), соблюдение строгой диеты с ограничением меди в рационе до 1 мг/сут и, при необходимости, проведение трансплантации печени. Диета с ограничением продуктов, содержащих медь, не рекомендована как единственный метод лечения [80].

В России для лечения БВ используются D-пеницилламин («Купренил») и препараты цинка («Цинктерал») [13, 24]. При своевременной диагностике и назначении адекватной патогенетической терапии можно достичь длительной ремиссии заболевания.

D-пеницилламин — предпочтительный препарат для стартовой терапии БВ. D-пеницилламин является мощным комплексообразователем, и помимо меди выводит из организма цинк, магний, кальций, селен, хром, а также некоторые витамины, в частности пиридоксин. D-пеницилламин обладает рядом побочных эффектов: лейко- и тромбоцитопения, анемия, поражение почек (протеинурия, гематурия), поражение кожи и слизистых оболочек (дерматит, экзема, афтозный стоматит), выпадение волос, остеопороз, мышечные спазмы [94].

На начальных этапах лечения D-пеницилламин назначается в дозе 750–1500 мг в сутки, которую рекомендуется принимать 2–3 раза в день за 1 час до еды или через 2 часа после [24]. В связи с тем, что D-пеницилламин выводит пиридоксин из организма, необходимо дополнительно принимать пиридоксин в дозе 25–50 мг в сутки [24].

Начало приёма D-пенициллина у пациентов с неврологической формой заболевания может вызвать парадоксальное ухудшение неврологических симптомов (в 10–50% случаев) [41]. Это ухудшение связано с внезапным высвобождением свободной меди и её токсичным воздействием на головной мозг [40, 41]. Поэтому для снижения побочных эффектов, особенно при неврологической форме заболевания, рекомендуется начинать лечение D-пенициллином с минимальной дозы 125–250 мг/сут, постепенно увеличивая её до достижения минимально эффективной дозы [24]. Также рекомендуется сочетать приём D-пенициллина с препаратами цинка для компенсации потерь цинка [24].

Препараты цинка (сульфат, ацетат и глюконат цинка) помогают предотвращать накопление меди в организме, уменьшая её всасывание в кишечнике и стимулируя её выведение с калом за счёт активации синтеза металлотионеина в энтероцитах [73, 115].

Препараты цинка более предпочтительны для поддерживающей терапии и для терапии бессимптомных пациентов, нежели для стартовой терапии. Доза элементарного цинка для взрослых и детей старшей возрастной группы составляет 150 мг/сут в 2–3 приёма за 30 минут до еды [24]. Препараты цинка обладают достаточно хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов, таких как раздражение слизистой оболочки желудка и бессимптомное повышение амилазы/липазы. Среди солей цинка наилучшей переносимостью обладает ацетат цинка [133].

Триентин (триэтилентетрамин-2-гидрохлорид) — по механизму действия похож на D-пенициллин, однако обладает большей селективностью (связывает и выводит ионы меди и железа), в связи с чем обладает меньшим количеством побочных эффектов [24, 94]. Дозировка составляет 750–1500 мг/сут в 2–3 приёма для взрослых (20 мг/кг/ день для детей). Препарат принимается за 1 час до либо 2 часа после еды. Препарат отличается высокой стоимостью и показан при непереносимости D-пенициллина [24].

Контроль эффективности лечения оценивается по суточной экскреции меди

с мочой и концентрации свободной меди в сыворотке крови (таблица 1.1) [94]. Концентрация свободной меди менее 15 мкг/дл (2,4 мкмоль/л), но более 5 мкг/дл (0,8 мкмоль/л) считается показателем эффективности лечения для предотвращения дефицита меди [91].

Таблица 1.1 — Мониторинг эффективности медикаментозной терапии при БВ [94]

	Препараты цинка	D-пеницилламин/ триентин
Стартовая терапия	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой 100–500 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови > 25 мкг/дл (3,9 мкмоль/л) или более 40% от общей меди ■ Суточная экскреция цинка с мочой > 2000 мг/сут 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой > 500 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови > 25 мкг/дл (3,9 мкмоль/л) или более 40% от общей меди
Поддерживающая терапия	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой < 75 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови 10–15 мкг/дл (1,6–2,4 мкмоль/л) или 10–15% от уровня общей меди 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой 200–500 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови 10–15 мкг/дл (1,6–2,4 мкмоль/л) или 10–15% от уровня общей меди

Продолжение таблицы 1.1

	Препараты цинка	D-пеницилламин/ триентин
Несоблюдение лечения/ недостаточная доза препарата	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция цинка с мочой < 2000 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови > 15 мг/дл (2,4 мкмоль/л) или более 15% от общей меди 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой < 200 мг/сут ■ Суточная экскреция меди с мочой > 500 мг/сут ■ свободная медь в сыворотке крови > 15 мг/дл (1,6–2,4 мкмоль/л) или более 15% от общей меди
Передозировка препарата	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой < 25 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови < 5 мг/дл (0,8 мкмоль/л) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Суточная экскреция меди с мочой < 200 мг/сут ■ Свободная медь в сыворотке крови < 5 мг/дл (0,8 мкмоль/л)

Уровень суточной экскреции меди зависит от препарата, применяемого для лечения БВ: препараты цинка или D-пеницилламин/триентин; в то время как целевой уровень свободной меди в крови не зависит от типа препарата [94].

1.8. Роль диетотерапии в лечении болезни Вильсона

Исключение из рациона продуктов, богатых медью, не следует рассматривать как единственный метод лечения [80]. Последние исследования

подчёркивают важность влияния качественного состава питания на течение БВ [50, 83]. При БВ рекомендовано исключение из рациона продуктов с содержанием меди более 0,5 мг/100 г продукта (таблица 1.2) [3]. Некоторые эксперты считают достаточным исключение из рациона только моллюсков и субпродуктов [80].

Таблица 1.2 — Продукты с высоким содержанием меди (более 0,5 мг/100 г продукта) [3]

Продукт	Содержание меди (мг/100 г продукта)
Печень трески	12,5
Какао-порошок	4,55
Печень говяжья	3,80
Фундук	1,15
Кальмар	1,15
Горох	0,75
Крупа гречневая	0,64
Крупа овсяная	0,50
Орех грецкий	0,53

Необходимо контролировать поступление меди с питьевой водой. Контроль поступления меди с водой при наличии централизованного водоснабжения не требуется, тогда как при наличии индивидуальных источников водоснабжения (например, колодцы, скважины) необходимо определять концентрацию меди в воде и использовать очистительные фильтры при необходимости. Рекомендуется также избегать приготовления и хранения пищи в медьсодержащей посуде [3, 24, 38].

На данный момент нет убедительных данных, подтверждающих необходимость ограничения потребления растительных источников меди (гречка, овсянка, хлеб из муки грубого помола, макароны) у пациентов с БВ [80].

Медь хуже усваивается из растительных источников из-за фитиновой кислоты, которая мешает её усвоению (например, в крупах и орехах) [80]. В 1993 году G. Brewer предложил использовать вегетарианскую диету без исключения яиц и молочных продуктов для пациентов с БВ [38]. Однако в последующей книге «Болезнь Вильсона» тот же автор отмечает, что строгая диета с ограничением меди не столь важна, и для пациентов с болезнью Вильсона необходимо исключить из рациона только печень и моллюсков [39]. G. Brewer рекомендует избегать употребления печени в течение первого года терапии, затем можно употреблять её в ограниченном количестве на протяжении всей жизни, например, в виде паштета. Он также советует исключать моллюсков из рациона первые 6 месяцев после начала лечения, а затем употреблять их не чаще 1 раза в неделю. Моллюски содержат медь в меньшем количестве, чем печень, однако в большем количестве, чем в других продуктах. Так же автор отмечает важность контроля поступления меди с питьевой водой [39].

При БВ важно уделять внимание качественному составу рациона питания, ограничивая употребление продуктов с высоким содержанием транс-жиров и сахара (кондитерские изделия, сдоба) [3]. Потребление окисленных жиров (таких как трансжиры, пальмовое масло) может способствовать повышению уровня печёночных ферментов при БВ [83]. Работа С. Einer и соавторов [50] продемонстрировала, что потребление пищи, богатой насыщенными жирами и легкоусваиваемыми углеводами, оказывает отрицательное воздействие на обмен меди в печени крыс с «отключённым» геном АТР7В. Диета с высоким содержанием калорий, насыщенных жиров и легкоусваиваемых углеводов способствует накоплению меди в печени, развитию стеатоза, повреждению митохондрий, увеличению уровня меди и реактивных форм кислорода, а также снижению производства АТФ. В результате этого происходит некроз гепатоцитов и развивается воспаление [50].

Включение в рацион моно- и полиненасыщенных жирных кислот, таких как оливковое масло [120], омега-3 и омега-6 жирные кислоты [49], может быть полезным для пациентов с БВ. Оливковое масло уменьшает стеатоз печени,

особенно в сочетании с омега-3 жирными кислотами [125], и обладает антифибротическими свойствами [120] за счёт содержания в нем мононенасыщенных жирных кислот. В исследовании С. Ду и соавт., у крыс с «выключенным» геном ATR7B, получавших источники омега-3 и омега-6 жирных кислот имели меньшее количество гистологических признаков гепатита и более низкий уровень печёночных ферментов [49].

При БВ важно также ограничивать употребление продуктов с высоким содержанием фруктозы (таких как виноград и сухофрукты). Фруктоза способствует накоплению жира в печени и может усугубить стеатоз [83].

Таким образом, при подборе диетотерапии для пациента с БВ нужно учитывать качественный состав рациона, а не только содержание меди в суточном рационе. В ежедневный рацион пациентов с БВ следует включать животный белок (преимущественно за счёт молочных продуктов), качественные жиры (кокосовое, оливковое масло и омега-3 жирные кислоты), сложные углеводы (картофель, макароны, крупы, хлеб) и овощи. Отдельное внимание стоит уделить ограничению потребления сахара, рафинированных углеводов и трансжиров (кондитерские изделия, выпечка на основе маргарина) [3].

1.9. Влияние окислительного стресса на течение болезни Вильсона

Роль окислительного стресса в патогенезе хронических заболеваний печени достаточно хорошо изучена [23, 89, 98]. Ряд работ [78, 93] свидетельствует о его значимом влиянии на прогрессирование поражения печени при БВ.

G. Gromadzka и соавторами [65] был проанализирован эффект медьэлиминирующей терапии на обмен меди и параметры антиоксидантных систем организма у пациентов с БВ. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) пациенты с недавно установленным диагнозом БВ, которые никогда не получали медьэлиминирующей терапии (n=33); 2) пациенты с установленным диагнозом БВ, получающие медьэлиминирующую терапию (n=99; 50 из них получали

терапию D-пенициламином, 49 – сульфатом цинка). В обеих группах показатели обмена меди были снижены, так же были снижены общий антиоксидантный потенциал, глутатион, активность каталазы, глутатион-пероксидазы (ГП) и глутатион-S-трансферазы, по сравнению с группой контроля (n=99). У пациентов, получающих D-пенициламин, активность глутатион пероксидазы была ниже, чем у пациентов, получающих препараты цинка. Полученные данные свидетельствуют о том, что медьэлиминирующая терапия влияет на обмен меди, но не нормализует активность антиоксидантных систем организма.

В исследовании Н. Nagasaka и соавторов [93] изучалось протекание окислительного стресса в печени при БВ у пациентов с лёгким (группа 1, n=3), умеренным или выраженным поражением печени (группа 2, n=5), фульминантной печёночной недостаточностью (группа 3, n=5), а также у бессимптомных носителей (n=2). Сниженное соотношение свободного глутатиона (СГ) к окисленному глутатиону (ОГ) и повышенное содержание тиобарбитуровой кислоты (ТБК), продукта перекисного окисления липидов, были обнаружены у каждого пациента с БВ, особенно у пациентов 2-й и 3-й групп. Активность и экспрессия белков марганец-зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD), медь-цинк-зависимой супероксиддисмутазы (CuZn-SOD) и каталазы были снижены у всех пациентов, особенно у пациентов 3-й группы. Активность глутатион-пероксидазы (ГП) была снижена только у пациентов 3-й группы. У бессимптомных носителей уровень ТБК и соотношение СГ/ОГ были нормальными, при этом уровни СГ и ОГ были повышены. Активность CuZn-SOD, Mn-SOD и каталазы у здоровых носителей была так же повышена. Эти результаты свидетельствуют о том, что избыточное количество прооксидантов, полученных из меди, способствует развитию и прогрессированию заболевания печени при БВ.

Исследование С. Vañuls и соавторов показало связь недостаточности питания с более высоким уровнем окислительного стресса [33], что негативно влияет на течение различных заболеваний. Таким образом, влияя на статус питания пациента, мы снижаем уровень окислительного стресса, что

благоприятно влияет на прогноз заболевания.

1.10. Недостаточность питания и её влияние на течение хронических заболеваний печени

Ряд исследований демонстрируют, что улучшение показателей нутритивного статуса приводит к улучшению прогноза пациентов с хроническими заболеваниями печени [69, 86, 92].

Исследование Т. Nanaï и соавторов [69] продемонстрировало снижение выживаемости у пациентов с циррозом печени при наличии саркопении независимо от функциональных резервов печени. У 94 (63%) из 149 пациентов с циррозом печени была диагностирована саркопения. У каждого пациента было рассчитано относительное изменение площади скелетных мышц за год (Δ SMA/y). Выживаемость у пациентов с Δ SMA/y $-3,1\%$ или менее была значительно ниже, чем у пациентов с Δ SMA/y более $-3,1\%$ ($p < 0,0001$) [69].

N.E. Koofy и соавторы [86] оценивали антропометрические, биохимические, гематологические и клинические показатели у 69 детей с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Антропометрические показатели были выражены в индексах стандартного отклонения (z-score). 52,2% детей с ХЗП имели недостаточный вес по весу для возраста; 50,2% были низкорослыми по росту для возраста; у 39% детей имели недостаточную массу тела/роста для возраста. Средние значения z-score по всем антропометрическим параметрам имели достоверную корреляцию с уровнями прямого и непрямого билирубина и МНО ($p < 0,05$), за исключением низкорослых по росту для возраста. Кроме того, была обнаружена значительная корреляция с уровнем альбумина, за исключением детей, имеющих недостаточную массу тела/рост для возраста ($p = 0,157$). Недостаточность питания напрямую коррелировала с тяжестью печёночной дисфункции по классификации Чайлд-Пью [86].

А. J. Montano-Loza и соавторами [92] в 2015 году была предложена новая модель оценки терминальной стадии заболевания печени с учётом показателей нутритивного статуса «MELD-sarcopenia». Существующая ранее модель оценки терминальной стадии заболевания печени (Model for End-stage Liver Disease, MELD) неспособна оценить нутритивный и функциональный статус пациентов с ЦП. В исследование А. J. Montano-Loza и соавторов [92] было включено 669 пациентов с ЦП, которые были последовательно обследованы на предмет трансплантации печени. Саркопения присутствовала у 298 пациентов (45%); медиана выживаемости пациентов с саркопенией была меньше, чем у пациентов без саркопии (20 ± 3 против 95 ± 24 месяцев, $p < 0,001$) [92].

1.11. Недостаточность питания при болезни Вильсона

Учитывая необходимость соблюдения диеты с ограничением меди в рационе, наличие тяжёлого поражения печени и нервной системы, затруднение глотания вследствие экстрапирамидных нарушений, большая часть пациентов с БВ имеют признаки мальнутриции [3]. Исследование О.А. Жигальцовой и соавторов [9] демонстрирует высокую распространённость недостаточности питания у 28 пациентов с БВ: 25 (89,3)% пациентов имели признаки недостаточности питания, особенно на стадии цирроза печени – мальнутриция была выявлена у 18 из 20 пациентов с ЦП. Исследование 94 детей с БВ показало высокую распространённость мальнутриции среди детей с БВ: 42 (44,7%) из 94 пациентов имели признаки мальнутриции, из них наибольшая распространённость мальнутриции была у пациентов с неврологическими проявлениями БВ — 8 (72,7) из 11 детей с неврологической формой БВ имели признаки мальнутриции [67].

Geng H. и соавторы [62] исследовали показатели нутриционного статуса у пациентов с БВ в китайской когорте в зависимости от клинического фенотипа пациента: в исследование было включено 119 здоровых лиц и 129 пациентов с БВ

(«печёночный» фенотип, n=34; «неврологический» фенотип, n= 95). Содержание жировой массы (как общего, так и висцерального жира) было значительно выше у пациентов с БВ по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) [62]. Напротив, мышечная масса у пациентов с БВ была значительно снижена по сравнению с группой контроля ($p<0,001$) [62]. При сравнении пациентов с «печёночным» и «неврологическим» фенотипом содержание жировой массы достоверно ниже у пациентов «неврологического» фенотипа ($p<0,01$), в то время как достоверных различий по мышечной массе между этими двумя фенотипами обнаружено не было. Общая распространённость нарушений нутриционного статуса у пациентов с БВ составила 43,41% (56/129). Распространённость высокого нутриционного риска и избыточной массы тела у пациентов с БВ составила 17,83% (23 из 129) и 25,58% (33 из 129) соответственно [62].

В связи с наличием недостаточности питания у большинства пациентов с БВ потребность в белке у них возрастает. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), количество белка, рекомендуемое при хроническом гепатите и циррозе печени — 1,2–1,5 г/кг/сут [102]. Тем не менее, увеличение потребления белка за счёт продуктов животного происхождения (мясо, рыба, птица) влечёт за собой увеличение потребления меди, что нежелательно при БВ. При мальнутриции на фоне хронических заболеваний печени рекомендуется использование специализированных смесей для энтерального питания на основе аминокислот с разветвлённой цепью (смеси типа «Гепа») [3], особенно при наличии печёночной энцефалопатии [16]. Аминокислоты с разветвлённой цепью (branched chain amino acids, BCCA) — валин, лейцин и изолейцин — стимулируют синтез белка за счёт активации m-TOR сигнального пути, способствуя увеличению мышечной массы, повышению уровня сывороточного альбумина и уменьшению отёчности и асцита у пациентов с циррозом печени; уменьшают проявления печёночной энцефалопатии за счёт снижения образования аммиака; улучшают регенераторную функцию печени путём стимуляции фактора роста гепатоцитов, улучшая тем самым функцию

печени [3, 31, 108]. Однако использование большинства смесей для энтерального питания ограничено у пациентов с БВ из-за содержания меди в своём составе [3].

Белковый компонент смесей для энтерального питания может быть представлен белком молочной сыворотки или белками сои. Однако, в исследовании на животных показано отрицательное влияние соевого белка на печень крыс с «выключенным» геном АТР7В — изолят соевого белка индуцировал повреждение клеток печени у крыс с «выключенным» геном АТР7В [137]. К тому же соевый белок содержит мало ВССА по сравнению с белком молочной сыворотки. Таким образом, белковые смеси на основе соевого белка не могут применяться при БВ. Напротив, молочные продукты и белок молочной сыворотки содержат большое количество ВССА [30] и практически не содержат медь [24], в связи с чем могут употребляться без ограничений при БВ (при условии нормальной переносимости лактозы и белков коровьего молока) [3].

Ряд работ продемонстрировал улучшение прогноза пациентов с хроническими заболеваниями печени при улучшении показателей состояния питания [68, 69, 83, 85, 91, 105, 112]. Недостаточность питания негативно влияет на течение заболеваний печени; увеличивает риск смертности и ухудшает прогноз при ЦП [69, 70, 84, 86, 92, 106, 113]. Снижение мышечной массы является независимым предиктором смертности у пациентов с ЦП [69, 70, 84, 86, 92].

В заключение проведённый нами обзор литературы демонстрирует противоречивость и недостаточность научных данных о влиянии диеты с низким содержанием меди и недостаточности питания на течение БВ.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В период с 2018 по 2020 год нами было обследовано 73 человека, подписавших добровольное информированное согласие об участии в исследовании, в том числе 38 женщин и 35 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $32,9 \pm 9,2$ лет).

Основную группу исследования составили 33 пациента в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $31,4 \pm 10,2$ года), из них 18 женщин и 15 мужчин, с подтверждённым диагнозом БВ. Диагноз был установлен в соответствии с Лейпцигской количественной шкалой для диагностики БВ [57, 72], что позволяло не выполнять диагностическую биопсию печени в большинстве случаев. Пункционная биопсия печени проведена у 6 (18,2%) пациентов, в случаях, требовавших дифференциальной диагностики. Из них у 4 пациентов была выявлена морфологическая картина стеатогепатита с умеренным (в 1 случае) и выраженным (в 3 случаях) фиброзом, у 2 пациентов — признаки ЦП. Пациентам, которым не требовалось выполнение биопсии печени, наличие стадии ЦП исключалось путём выполнения транзиентной эластографии с пороговым значением 8,4 кПа [4]. Пороговое значение жёсткости печени было выбрано на основании данных M. Sini с соавт. по сопоставлению гистологических данных и результатов эластометрии при БВ [119].

Все включенные в исследование пациенты с БВ имели поражение печени: при этом нецирротическая стадия (НЦС) выявлена у 12 (36,3%) человек, компенсированная продвинутая стадия хронического заболевания печени (согласно консенсусу Baveno VII [60]) или доказанный ЦП — у 21 (63,7%) человека [4]. В дальнейшем тексте последняя подгруппа будет обозначаться как

пациенты с ЦП. Среди пациентов с ЦП у 14 (66,7%) наблюдалось компенсированное заболевание (прогностический класс А по Чайлд-Пью), а у 7 (33,3%) пациентов – декомпенсированный ЦП (прогностический класс В по Чайлд-Пью). У 24 (72,7%) пациентов отмечались неврологические проявления заболевания, из них 20 (83,3%) пациентов имели ЦП. Все пациенты с БВ получали медьэлиминирующую терапию (купренил и/или препараты цинка). Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц (средний возраст $34,3 \pm 8,3$ года) без дефицита массы тела и ожирения, не имеющих заболеваний печени (таблица 2.1).

Таблица 2.1 — Характеристика групп исследования

Группа, подгруппа	БВ n=33		Контроль n=40
	НЦС n=12	ЦП n=21	
Мужчины/ женщины, n (%) / n (%)	15 (45,5%) / 18 (54,5%)		20 (50%) / 20 (50%)
	5 (41,7%) / 7 (58,3%)	10 (47,6%) / 11 (52,4%)	
Средний возраст (M±SD), лет	31,4±10,2		34,3±8,2
	26,8±7,5	34,0±10,7	

В исследование не включались лица младше 18 и старше 60 лет, лица с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, а также употребляющие избыточное количество алкоголя (более 3 единиц алкоголя в день для мужчин и 2 единиц алкоголя в день для женщин), имеющие наркотическую зависимость, беременные и лица, отказавшиеся подписывать информированное согласие об участии в исследовании [6].

Пациенты с БВ были разделены методом структурной группировки на 2 подгруппы (1 и 2), сопоставимые по ИМТ (таблица 2.2).

Таблица 2.2 — Основные исходные параметры пациентов с БВ

Параметр	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=16)
Средний возраст (M±SD), лет	34,3±12,1	28,3±6,8
Длительность течения заболевания (M±SD), лет	9,8±9,0	5,7±5,4
Мужчины/ женщины, n (%) / n (%)	7 (41,2%) / 10 (58,8%)	8 (50%) / 8 (50%)
ИМТ (M±SD), кг/м ²	21,6±3,5	22,6±4,1
Доля пациентов с ЦП (n, %) из них с декомпенсированным ЦП (n, %)	13 (76,5%) 5 (38,5%)	8 (50%) 2 (25%)

В течение 2 месяцев амбулаторно пациенты 1-й группы (n=17) получали специализированную диету с модификацией белкового компонента, выполненной путём включения в рацион 20 г смеси белковой композитной сухой, содержащей 50% белка (концентрат молочных белков), 4% пищевых волокон. Пациенты 2-ой группы (n=16) получали специализированную диету без модификации белкового компонента (рисунок 2.1) [6].



Рисунок 2.1 — Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

Дизайн исследования приведён на рисунке 2.1. Все исследования у пациентов основной группы проводили до и после двух месяцев проведения диетотерапии; у пациентов группы контроля — при первичном обследовании. Измеряли антропометрические показатели и проводили исследование состава тела пациентов (биоимпедансометрию), оценку фактического питания, исследование клинических и биохимических показателей крови, в том числе маркеров обмена меди. Определяли уровень маркеров оксидативного стресса

(малоновый диальдегид, уровни свободного глутатиона, витамина Е, витамина С, свободных жирных кислот) в сыворотке крови.

Всем пациентам с БВ при первичном обследовании проводилось УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия с осмотром слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, осмотр окулистом в щелевой лампе для выявления кольца Кайзера — Флейшера, осмотр невролога (с целью выявления неврологических проявлений заболевания), транзистная эластография печени с определением жёсткости печени, а так же ультразвуковое дуплексное исследование системы воротной вены. Все исследования, за исключением транзистной эластографии печени, а также исследования маркеров окислительного стресса и антиоксидантной защиты, проводились на базе отделения терапии и восстановительного лечения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук (заведующая отделением — канд. мед. наук Т. Ф. Федорова). Транзистная эластография печени проводилась на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Франция) в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (врач функциональной диагностики М. Я. Котив). Исследования маркеров окислительного стресса и антиоксидантной защиты проводились в лаборатории «Хромолаб», г. Москва (заведующая лабораторией — И. В. Золкина) с участием лаборатории «Глобус Мед», г. Санкт-Петербург (зав. лабораторией — Т. В. Лобачевская).

2.2.1. Клинические методы исследования

С помощью опроса пациента и анализа имеющейся медицинской документации изучались жалобы пациента, анамнез жизни и анамнез заболевания. При оценке жалоб особое внимание уделялось оценке наличия субъективно ощущаемой слабости/утомляемости, снижения массы тела и аппетита, а также наличия дисфагии.

При сборе анамнеза заболевания уточняли его длительность, клинические проявления, результаты ранее проведённых лабораторных и инструментальных обследований, а так же получаемую лекарственную терапию. У женщин уточняли гинекологический анамнез, в том числе нарушения менструального цикла.

Физикальный осмотр проводился в соответствии с классическими представлениями пропедевтики внутренних болезней.

2.2.2. Исследование показателей антропометрии и состава тела

У всех пациентов до и после окончания диетотерапии определяли показатели антропометрии (рост, масса тела, обхват плеча и толщина КЖСТ) [5].

Рассчитывались показатели ИМТ и окружности мышц плеча [5]:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ} / \text{Р} \quad (3)$$

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, кг/м²;

МТ — масса тела, кг;

Р — рост, м².

$$\text{ОМП} = \text{ОП} - \pi \times \text{КЖСТ} \quad (4)$$

Примечания: ОМП — окружность мышц плеча, см;

ОП — окружность плеча, см;

КЖСТ — кожно-жировая складка над трицепсом, мм.

Исследование состава тела выполняли с помощью биоимпедансного анализатора «АИСТ» (ЗАО «Диамант», Санкт-Петербург). Метод биоимпедансного анализа основан на измерении электрической проводимости различных тканей тела: жировой массы, тощей (безжировой массы), активной клеточной массы, жидкостных сред организма (внечелочной и внутривнечелочной жидкости) [21]. Биоимпедансный анализ позволяет отслеживать изменения состава тела в процессе длительной реабилитации и лечебного питания [7].

Для диагностики саркопении (снижения мышечной массы) производили расчёт индекса тощей массы (ИТМ) по формуле [26]:

$$\text{ИТМ} = \text{ТМ} / \text{Р} \quad (5)$$

Примечания: ИТМ — индекс тощей массы, кг/м²;

ТМ — тощая масса, кг;

Р — рост, м².

Нормальными значениями ИТМ считались более 15 кг/м² для женщин и более 17 кг/м² для мужчин [26]. Содержание жировой массы в организме считалось нормальным при значениях 10–20% от массы тела для мужчин и 18–28% от массы тела для женщин [21].

2.2.3. Оценка рациона питания

При первичном осмотре всем пациентам проводилась оценка фактического рациона питания в домашних условиях методом 24-часового воспроизведения питания с помощью компьютерной программы «Nutrition analytics» [95]. Сущность метода заключается в определении количества фактически потреблённых пищевых продуктов и блюд посредством опроса, когда опрашиваемый воспроизводит по памяти то, что он съел за предшествующие дню опроса сутки [17]. Полученная информация записывалась интервьюером в компьютерную программу «Nutrition analytics» [95].

2.2.4. Стандартные лабораторные методы исследования

Всем пациентам проводился забор крови путём венепункции локтевой вены утром после 12-часового голодания. Определялись следующие показатели: гемограмма (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты и абсолютное число лимфоцитов), содержание общего белка и альбумина, общего и прямого билирубина, общего холестерина, глюкозы, креатинина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-

глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), международного нормализованного отношения (МНО).

2.2.5. Показатели окислительного стресса

Всем пациентам при первичном осмотре проводили исследование уровня в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), уровня свободного глутатиона (СГ), витамина Е, витамина С, свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Метод ВЭЖХ позволяет определить качественно и количественно практически все соединения: от низкомолекулярных (витамины, нуклеотиды, аминокислоты, пептиды и т.д.) до высокомолекулярных (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды) [17].

Малоновый диальдегид (МДА) образуется при перекисном окислении липидов свободными радикалами при разрыве молекул полинасыщенных жирных кислот и является наиболее информативным маркером окислительного стресса. При определении МДА использовали реакцию с тиобарбитуровой кислотой, в результате которой образуется окрашенное соединение — триметиновый комплекс [28]. Концентрация МДА в сыворотке крови в норме (у здоровых лиц) менее 1 мкмоль/л [37].

2.2.6. Показатели обмена меди

В сыворотке крови определялись биохимические показатели: общая медь и церулоплазмин сыворотки. Расчёт свободной меди (не связанной с церулоплазмином) производили по формуле:

$$C_{Cu(d)} = C_{Cu(t)} - C_{Cu(ЦП)} = C_{Cu(t)} - 49,4 \times C_{ЦП} \quad (2)$$

Уровень суточной экскреции меди зависит от препарата, применяемого для лечения БВ: препараты цинка или D-пеницилламин/триентин; в то же время целевой уровень свободной меди в крови не зависит от применяемого препарата [94]. В связи с тем, что несколько пациентов получали только препараты цинка, и не получали D-пеницилламин, в рамках нашего исследования мы оценивали только уровень свободной меди в сыворотке крови без определения меди в суточной моче.

2.3. Характеристика применяемых рационов

В течение 2 месяцев амбулаторно пациенты 1-й группы (n=17) соблюдали специализированную диету с модификацией белкового компонента [6]. Среднесуточная энергетическая ценность составила 2206 ккал, содержание белка — 86,5 г, жиров — 75,2 г, углеводов — 294 г. Энергетическую ценность специализированного рациона рассчитывали по формуле Харрисона–Бенедикта, с учётом уровня физической активности [18]. Квоту необходимого потребления белка рассчитывали согласно клиническим рекомендациям ESPEN по питанию при заболеваниях печени — не менее 1,2 г, но не более 1,5 г/кг/сут [102]. Основными источниками животного белка в специализированном рационе являлись молочные продукты (молоко, сыр, творог и блюда из него, кисломолочные продукты без добавленного сахара). Также в рацион питания включались нежирные сорта мяса (говядина), птицы (курица, индейка) в отварном виде, в виде паровых котлет 1–2 порции в сутки ежедневно [6].

Модификацию рациона по белковому составу проводили путём включения в суточный рацион питания 20 г смеси белковой композитной сухой (СБКС) «ДИСО Нутримун» (ООО «АРТ Современные научные технологии», г. Химки), содержащей в 100 г: 50 г белка (концентрат молочных белков), 20 г жира (кокосовое масло), 20 г углеводов и 4 г пищевых волокон (мальтодекстрин, инулин, пшеничные пищевые волокна). СБКС вводилась как составная часть

рецептуры блюда на любом этапе его приготовления — каши, супы, запеканки, кефир и т. п. [6].

Выбор продуктов в рационе соответствовал принципу ограничения пищевой меди. Исключались продукты с высоким содержанием меди (субпродукты, морепродукты, орехи, какао-продукты, грибы, бобовые). Ограничивали, но не исключали полностью потребление продуктов с высоким содержанием меди растительного происхождения, богатые фитиновой кислотой (гречневая и овсяная крупы, хлеб из муки грубого помола): не более 1 порции в сутки 1–2 раза в неделю. Ограничивали продукты с высоким содержанием соли (такие как копчёности, консервированные продукты), исключались мясные, рыбные и грибные бульоны. В диете не ограничивали потребление общих углеводов, но снижали потребление моно- и дисахаридов (за счёт исключения из рациона выпечки, кондитерских изделий, мёда, добавленного сахара). Потребление овощей и фруктов также не ограничивалось, за исключением концентрированных продуктов (сухофрукты, томатная паста, плоды шиповника) [6].

Пациенты второй группы (n=16) в течение 2 месяцев в амбулаторных условиях получали специализированную диету без модификации белкового компонента. Среднесуточная энергетическая ценность специализированной диеты без модификации белкового компонента составила 2130 ккал, содержание белка — 75,6 г, жиров — 74,8 г, углеводов — 286 г. Диета для пациентов второй группы была построена по тем же вышеперечисленным принципам, что и рацион питания пациентов первой группы, но без включения в рацион СБКС [6].

Контроль соблюдения диеты в домашних условиях осуществлялся с помощью проверки пищевых дневников. Примерное меню дня, химический состав и энергетическая ценность специализированных диет для пациентов с БВ представлены в приложении Б.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерных программ «STATISTICA 12.0» и «Jamovi».

Распределение признаков в выборках описывалось как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Изучаемые группы были немногочисленны, поэтому для оценки различий между двумя малыми независимыми выборками использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Для выявления зависимости между двумя переменными величинами оценивался коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки значимости различий двух зависимых выборок применяли T-критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистической гипотезы считали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы данные анамнеза, клинические данные, показатели антропометрии и состава тела, рацион питания, лабораторные показатели (в том числе маркеры обмена меди и оксидативного стресса), а также результаты инструментальных методов обследования.

3.1. Результаты оценки анамнестических и клинических данных

Достоверных различий по полу среди пациентов с БВ, в том числе при различных стадиях поражения печени, не наблюдалось (таблица 3.1). Были выявлены достоверные различия по возрасту, длительности заболевания и возрасту постановки диагноза между группами пациентов с НЦС и ЦП. Возраст постановки диагноза был достоверно выше в группе пациентов с ЦП, чем НЦС ($26,9 \pm 8,1$ лет/ $17,8 \pm 7,0$ лет, $p=0,002$) (таблица 3.1). У самой молодой пациентки заболевание было диагностировано на стадии бессимптомного повышения трансаминаз в возрасте 9 лет (согласно данным анамнеза), у самой старшей пациентки манифестация заболевания с неврологической симптоматики в возрасте 49 лет на стадии ЦП (компенсированного).

Таблица 3.1 — Демографические показатели пациентов с БВ

	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Мужчины/ женщины, n (%) / n (%)	15 (45,5%) / 18 (54,5%)	5 (41,7%) / 7 (58,3%)	10 (47,6%) / 11 (52,4%)
Средний возраст, лет, M \pm SD	31,4 \pm 10,2	26,8 \pm 7,5*	34,0 \pm 10,7*

Продолжение таблицы 3.1

	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Длительность заболевания, лет, M±SD	7,8±7,7	9,0±5,7*	7,1±8,9*
Возраст постановки диагноза, лет, M±SD	23,6±8,8	17,8±7,0*	26,9±8,1*
Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между пациентами с ЦП и НЦС			

При анализе жалоб пациентов особое внимание уделялось оценке наличия субъективно ощущаемой слабости/утомляемости, снижения массы тела и аппетита, а также наличию дисфагии. При ЦП достоверно чаще наблюдались жалобы на снижение аппетита, потерю массы тела, общую слабость/утомляемость в сравнении с НЦС. При ЦП также отмечалась достоверно более высокая частота жалоб, связанных с поражением нервной системы: дисфагия, дизартрия, нарушения походки, избыточное слюноотделение и гипертонус мышц. Так, 2 пациента с ЦП и неврологическими проявлениями заболевания не имели возможность самостоятельно передвигаться. Достоверных отличий по частоте диспептического и абдоминального болевого синдрома, нарушения частоты и/или консистенции стула, а также наличию тремора выявлено не было (таблица 3.2).

Таблица 3.2 — Жалобы пациентов с БВ

Показатели	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Слабость/утомляемость, n (%)	25 (75,8%)	5 (41,6%)*	20 (95,2%)*
Снижение массы тела, n (%)	21 (63,6%)	4 (33,3%)*	17 (81%)*

Продолжение таблицы 3.2

Показатели	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Диспепсический синдром, n (%)	9 (27,3%)	3 (25%)	6 (28,5%)
Абдоминальный болевой синдром, n (%)	7 (21,2%)	2 (16,6%)	5 (23,8%)
Нарушения частоты и/или консистенции стула, n (%)	5 (15,2%)	2 (16,6%)	3 (14,2%)
Дисфагия, n (%)	10 (30,3%)	1(8,3%)*	9 (42,9%)*
Дизартрия, n (%)	14 (42,4%)	2 (16,6%)*	12 (57,1%)*
Тремор, n (%)	15 (45,4%)	3 (25%)*	12 (57,1%)
Избыточное слюноотделение, n (%)	8 (24,2%)	0 (0%)*	8 (38,1%)*
Нарушения походки, n (%)	13 (39,4%)	1 (8,3%)*	12 (57,1%)*
Гипертонус мышц, n (%)	11 (33,3%)	1 (8,3%)*	10 (47,6%)*
Невозможность самостоятельно передвигаться, n (%)	2 (6%)	0 (0%)	2 (9,5%)
Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между пациентами с ЦП и НЦС			

Нами выявлено поражение печени преимущественно на стадии компенсированного ЦП (класс А по Чайлд-Пью) — у 14 (42,4%) пациентов и НЦС — у 12 (36,4%) пациентов. Декомпенсированный ЦП (класс В по Чайлд-Пью) встречался лишь у 7 (21,2%) пациентов с БВ (рисунок 3.1).

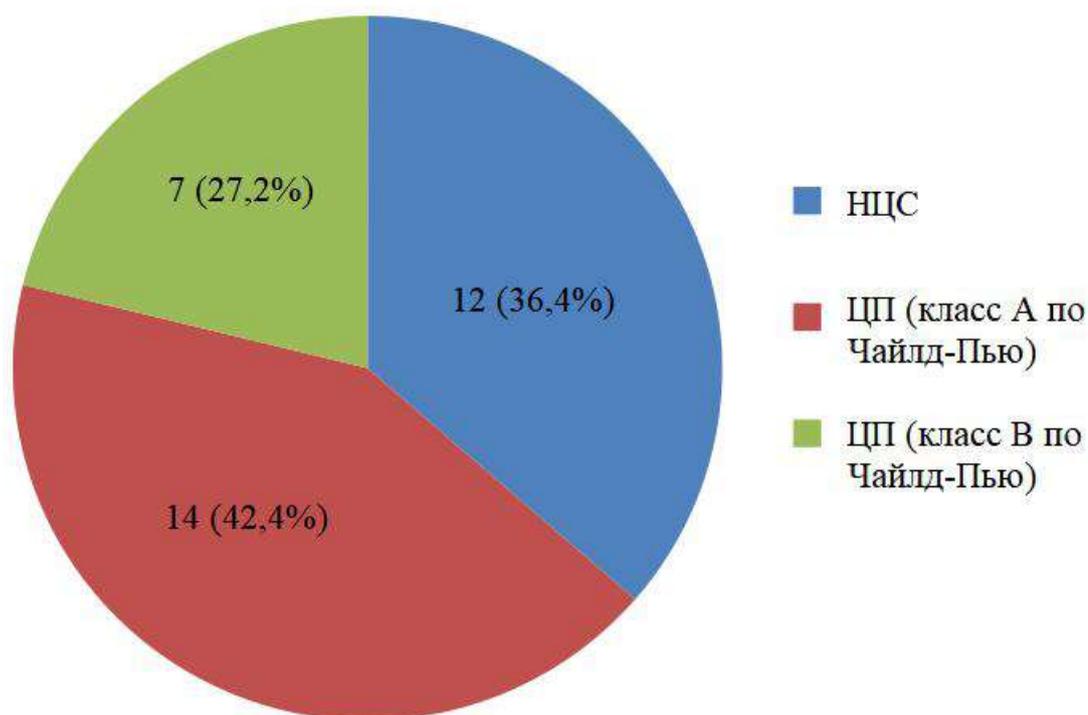


Рисунок 3.1 — Стадии поражения печени у пациентов с БВ

Повышение уровня маркеров цитолиза и холестаза наблюдалось у небольшой доли пациентов: повышение активности АЛТ выявлялось у 5 (15,2%) пациентов, АСТ — у 3 (9,1%) пациентов, ГГТ — у 7 (21,3%) пациентов, повышение ЩФ — у 5 (15,2%) пациентов. Достоверных отличий по частоте повышения активности АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ при различных стадиях поражения печени выявлено не было. В подгруппе пациентов с ЦП было выявлено достоверно более высокая частота повышения прямого билирубина, а также тромбоцитопении (менее $150 \times 10^9/\text{л}$) и гипокоагуляции (МНО более 1,1). Достоверных отличий по частоте повышения общего билирубина (более 21 мкмоль/л), снижению уровня общего белка (менее 65 г/л) и альбумина (менее 35 г/л) выявлено не было (таблица 3.3).

При инструментальном исследовании в подгруппе пациентов с ЦП наблюдалась достоверно более высокая частота выявления признаков ПГ, в том числе ВРВП, спленомегалии (таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Проявления поражения печени у пациентов с БВ

	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Гепатомегалия, n (%)	13 (39,4%)	5 (41,6%)	8 (38,1%)
Спленомегалия, n (%)	20 (60,6%)	2 (16,6%)*	18 (85,7%)*
Отёчно-асцитический синдром, n (%)	2 (6,1%)	0 (0%)	2 (9,5%)
ВРВП, n (%)	9 (27,3%)	0 (0%)*	9 (42,9%)*
Признаки портальной гипертензии (по данным УЗДГ системы воротной вены), n (%)	19 (57,6%)	0 (0%)*	19 (90,5%)*
Повышение уровня общего билирубина, n (%)	8 (24,2%)	1 (8,3%)	7 (33,3%)
Повышение уровня прямого билирубина, n (%)	21 (63,6%)	1 (8,3%)*	20 (95,3%)*
Повышение активности АЛТ, n (%)	5 (15,2%)	2 (16,6%)	3 (14,3%)
Повышение активности АСТ, n (%)	3 (9,1%)	0 (0%)	3 (14,3%)
Повышение активности ГГТ, n (%)	7 (21,3%)	0 (0%)	7 (33,3%)
Повышение активности ЩФ, n (%)	5 (15,2%)	1 (8,3%)	4 (19,1%)
Снижение уровня альбумина, n (%)	3 (9,1%)	0 (0%)	3 (14,3%)
Снижение уровня общего белка, n (%)	7 (21,2%)	1 (8,3%)	6 (28,6%)
Тромбоцитопения, n (%)	16 (48,5%)	0 (0%)*	16 (76,2%)*
Повышение МНО, n (%)	12 (36,4%)	0 (0%)*	12 (57,2%)*
Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между пациентами с ЦП и НЦС			

У 24 (72,7%) пациентов с БВ имелись неврологические проявления заболевания (тремор, нарушения походки и почерка, дизартрия, дисфагия, дисфония, гиперсаливация и акинетико-ригидный синдром), из них 20 (83,3%) пациентов имели ЦП. Группы пациентов с НЦС и ЦП достоверно отличались по наличию/отсутствию неврологических проявлений заболевания: они наблюдались у 4 из 12 (33,3%) пациентов с НЦС и 20 из 21 пациента с ЦП (95,3%, $p < 0,001$). Психические и поведенческие нарушения выявлены у 7 (12,2%) пациентов (таблица 3.4).

Кольца Кайзера – Флейшера были выявлены у 11 (33,3%) пациентов, из них 10 пациентов имели ЦП. Достоверных различий по полу выявлено не было ($p = 0,479$). При этом кольца Кайзера – Флейшера были обнаружены только у 1 (8,3%) из 12 пациентов с НЦС и 10 (47,6%) из 21 пациента с ЦП (таблица 3.4).

Признаки поражения почек (протеинурия, повышение уровня креатинина) определялись у 8 (24,2%) пациентов, из которых только 1 пациент не имел ЦП. Гемолиз был выявлен лишь у 1 (3%) пациентки, имевшей ЦП. Нарушение менструального цикла наблюдалось у 3 из 18 женщин, у всех была стадия ЦП (таблица 3.4).

Таблица 3.4 — Внепечёночные проявления БВ

	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Неврологические проявления БВ, n (%)	24 (72,7%)	4 (33,3%)*	20 (95,3%)*
Психиатрические и поведенческие нарушения, n (%)	7 (12,2%)	3 (25%)	4 (19%)
Кольца Кайзера – Флейшера, n (%)	11 (33,3%)	1 (8,3%)*	10 (47,6%)*
Поражение почек, n (%)	8 (24,2%)	1 (8,3%)	7 (21,3%)

Продолжение таблицы 3.4

	БВ (в целом) n=33	НЦС n=12	ЦП n=21
Гемолиз, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (4,8%)
Нарушение менструального цикла (у женщин), n (%)	3/18 (16,6%)	0/7 (0%)	3/11 (27,3%)
Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между пациентами с ЦП и НЦС			

Таким образом, мы наблюдали, что для поражения печени при БВ на стадии ЦП характерны такие внепечёночные проявления, как неврологические симптомы и наличие колец Кайзера — Флейшера.

3.2. Результаты изучения параметров антропометрии и состава тела

У пациентов с БВ были изучены показатели антропометрии и состава тела. Средний ИМТ пациентов с БВ составил $22,1 \pm 3,8$, кг/м². У 21 (63,7%) пациентов ИМТ соответствовал норме. ИМТ ниже 18,5 кг/м² был выявлен у 7 (21,2%) пациентов (из них у 6 пациентов был ЦП). Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) была отмечена у 4 (12,1%) пациентов. Лишь у 1 (3%) пациента выявлено ожирение (рисунок 3.2).

ИМТ ниже 18,5 кг/м² был выявлен у 1 (8,3%) пациента с НЦС и у 6 (28,5%) пациентов с ЦП. У 8 (66,7%) пациентов с ЦП и 13 (62%) пациентов с НЦС ИМТ соответствовал норме. Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) имела у 2 (16,7%) пациентов с НЦС и 2 (9,5%) пациентов с ЦП. Ожирение было выявлено у 1 (8,3%) пациента с НЦС и не было выявлено среди пациентов с ЦП (рисунок 3.3).

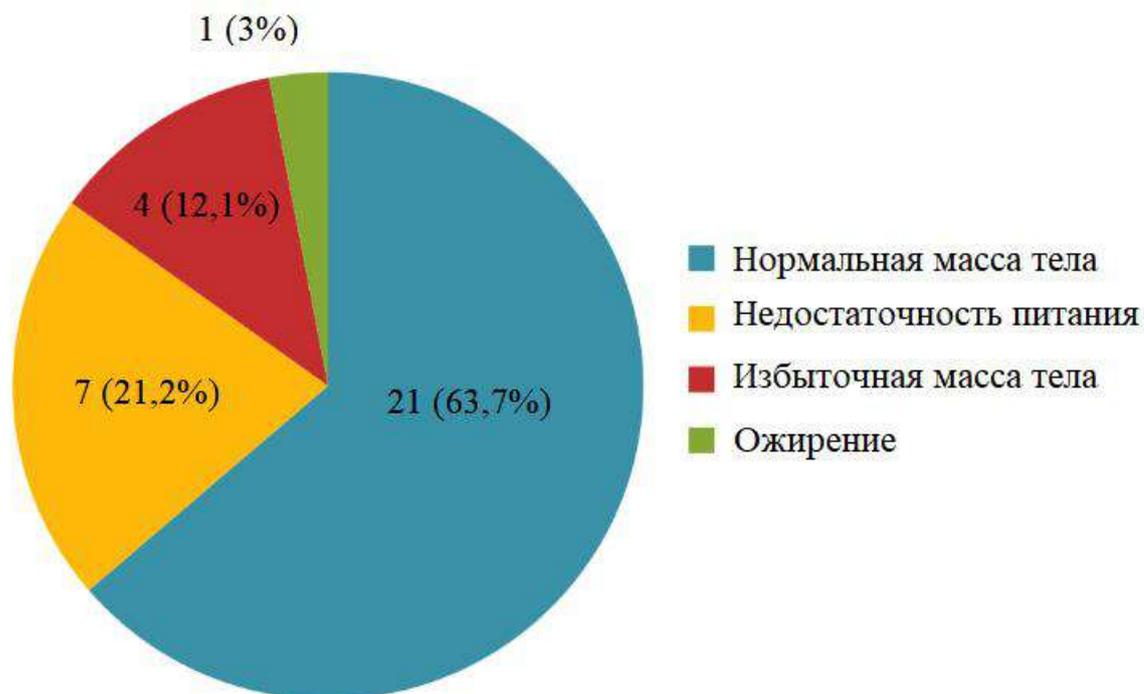


Рисунок 3.2 — Распределение пациентов с БВ по индексу массы тела по группе в целом

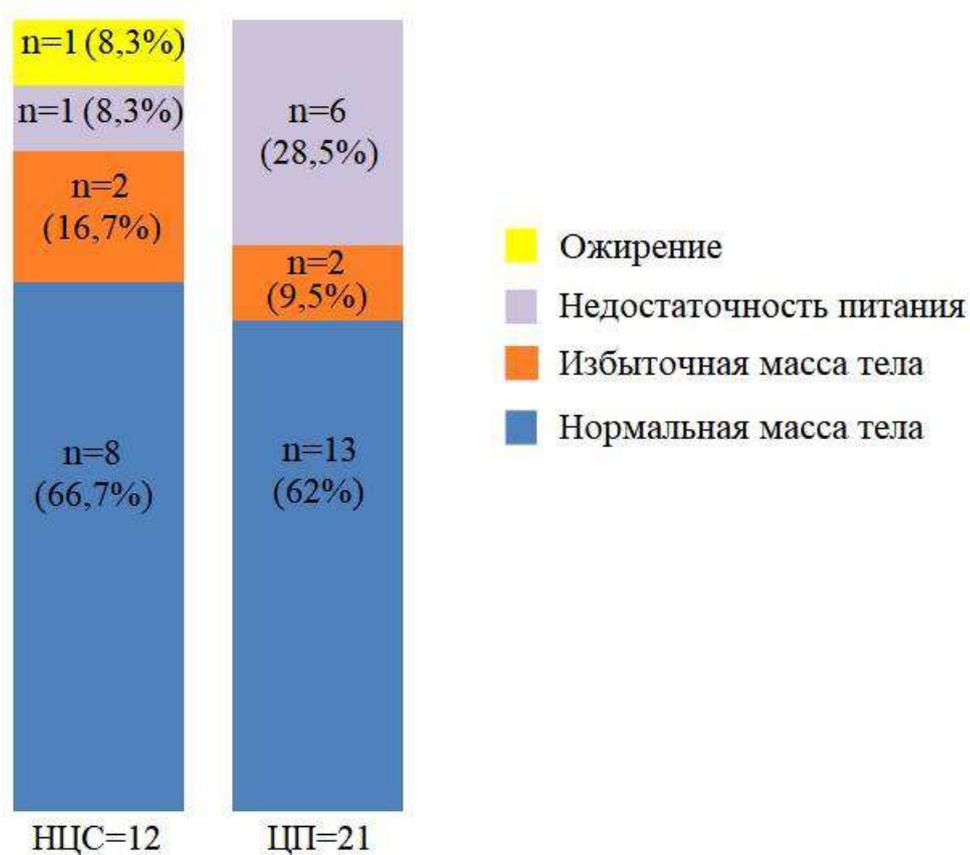


Рисунок 3.3 — Распределение пациентов с БВ по индексу массы тела в зависимости от стадии поражения печени

Дефицит жировой массы обнаружен у 4 (12,1 %) пациентов с БВ, все они имели поражение печени на стадии ЦП. Избыток жировой массы выявлен у 5 (15,2 %) пациентов с БВ. 24 (72,7 %) пациента имели нормальный процент жировой массы (рисунки 3.4, 3.5).



Рисунок 3.4 — Распределение пациентов с БВ по доле жировой массы

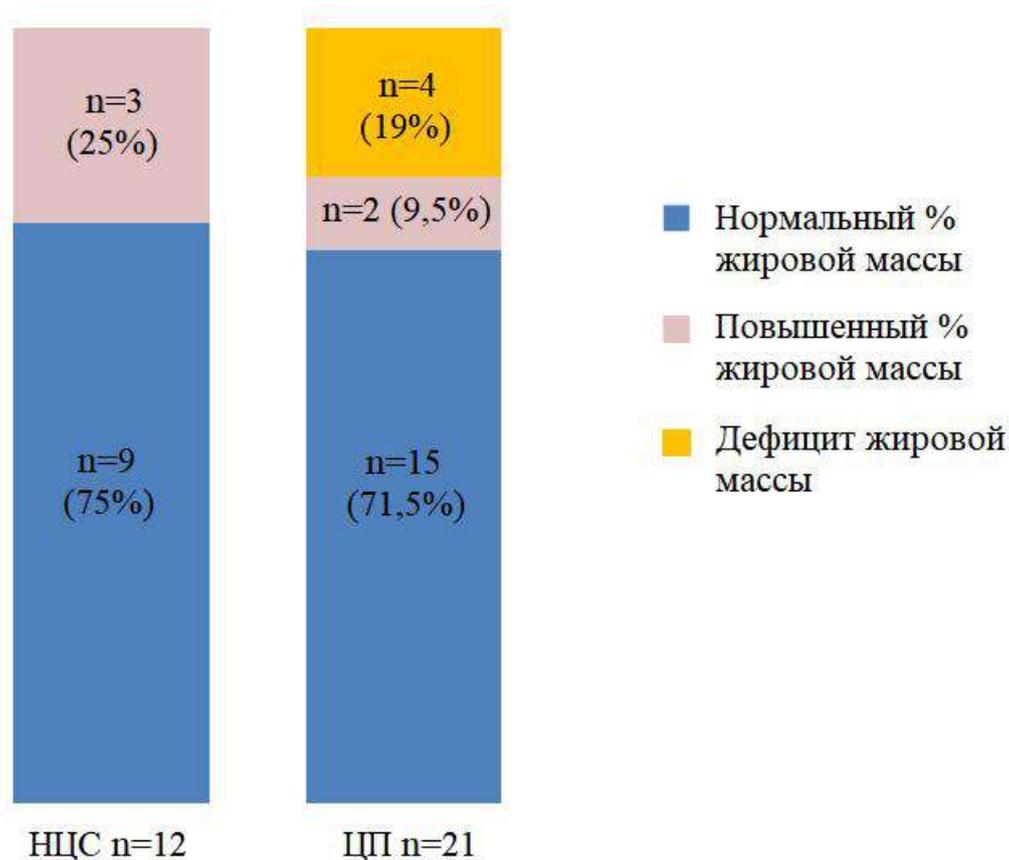


Рисунок 3.5 — Распределение пациентов с БВ по проценту жировой массы в зависимости от стадии поражения печени

Признаки саркопении (индекс тощей массы менее 15 кг/м² для женщин и менее 17 кг/м² для мужчин) были выявлены у 11 (33,3%) пациентов, большинство из них (9 пациентов) имели поражение печени на стадии ЦП (рисунок 3.6). Достоверных различий по полу выявлено не было ($p=0,150$).

Среди пациентов с НЦС саркопения была выявлена у 2 (16,6%) пациентов, только у женщин. Пациенты с ЦП имели достоверно более высокую частоту саркопении (выявлена у 9 (42,8%) пациентов, $p<0,05$). Достоверных различий по полу среди пациентов с ЦП выявлено не было (рисунок 3.6).

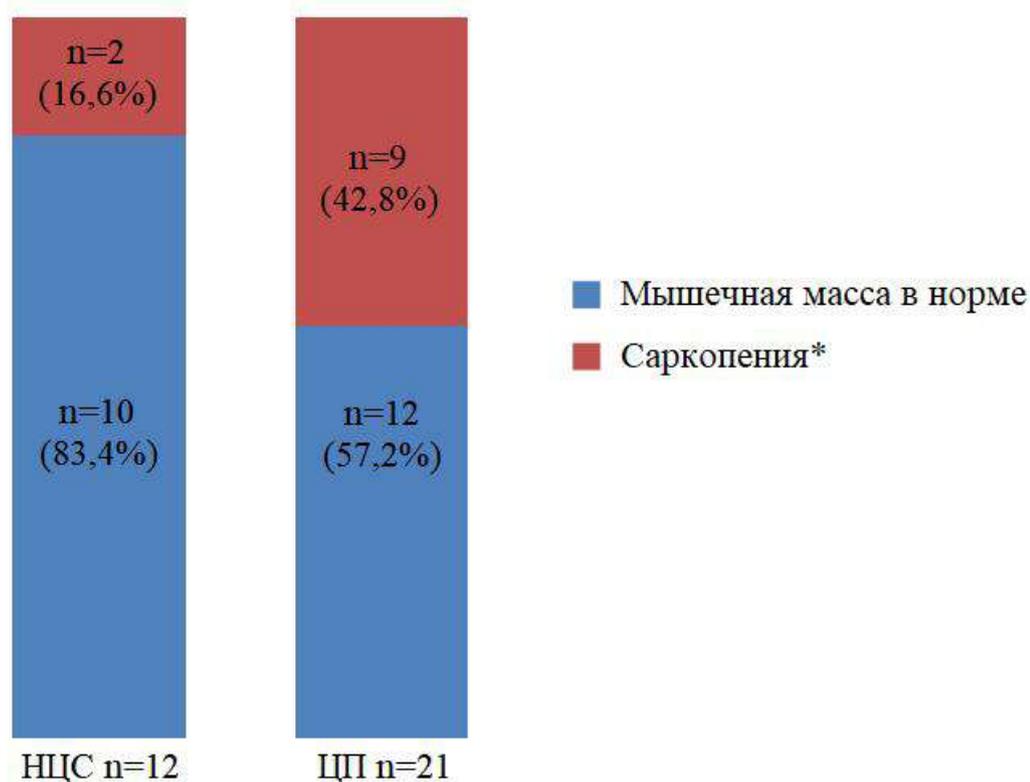


Рисунок 3.6 — Распределение пациентов с БВ по индексу тощей массы в зависимости от стадии поражения печени

Примечание. * — Индекс тощей массы менее 15 кг/м² для женщин и менее 17 кг/м² для мужчин

При проведении сравнительного анализа нами были выявлены достоверные отличия по ИМТ: ИМТ у пациентов с ЦП был достоверно ниже, чем при НЦС ($21,0 \pm 3,4$ кг/м² / $23,9 \pm 4,0$ кг/м², $p=0,04$) и в контрольной группе ($21,0 \pm 3,4$ кг/м² / $23,0 \pm 1,8$ кг/м², $p=0,005$). Данные представлены на рисунке 3.7 и таблице 3.5. ИМТ пациентов с НЦС и контрольной группы достоверно не различался (таблица 3.5).

Пациенты с НЦС значительно отличалась по жировой массе от пациентов с ЦП и контрольной группы: % жировой массы и толщина КЖСТ были достоверно больше у пациентов с НЦС, чем с ЦП ($p < 0,05$), и в контрольной группе ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунках 3.8, 3.9 и таблице 3.5.

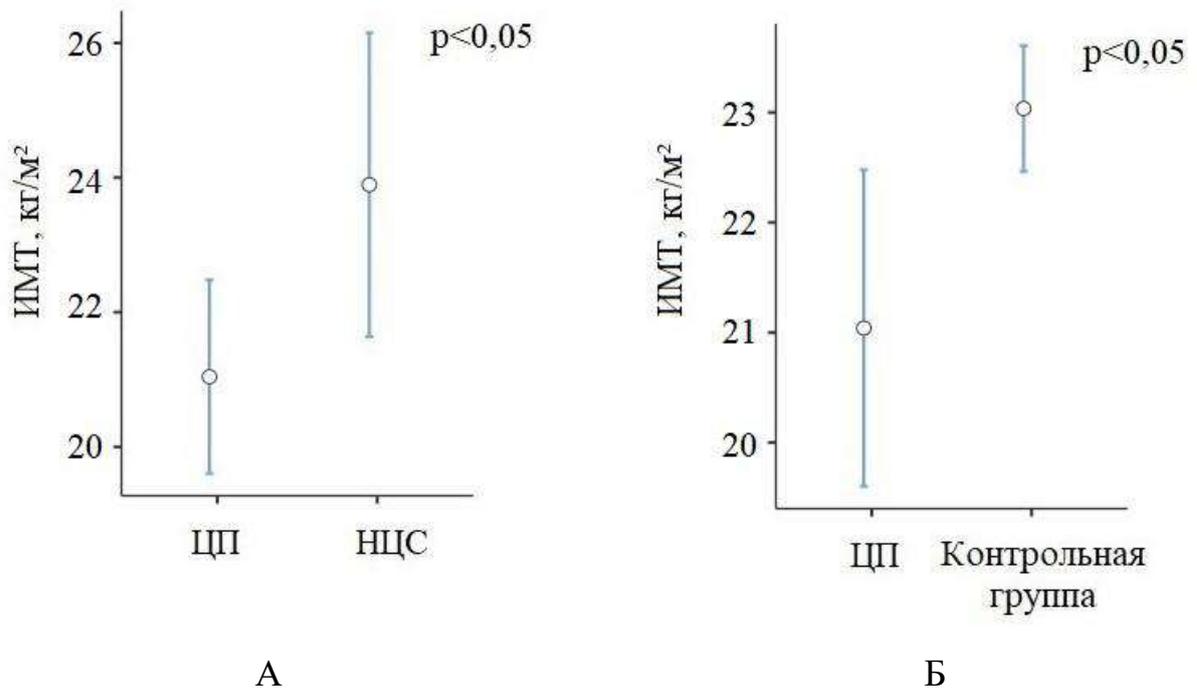


Рисунок 3.7 — Сравнение ИМТ пациентов с ЦП и НЦС (А) и ЦП и контрольной группой (Б)

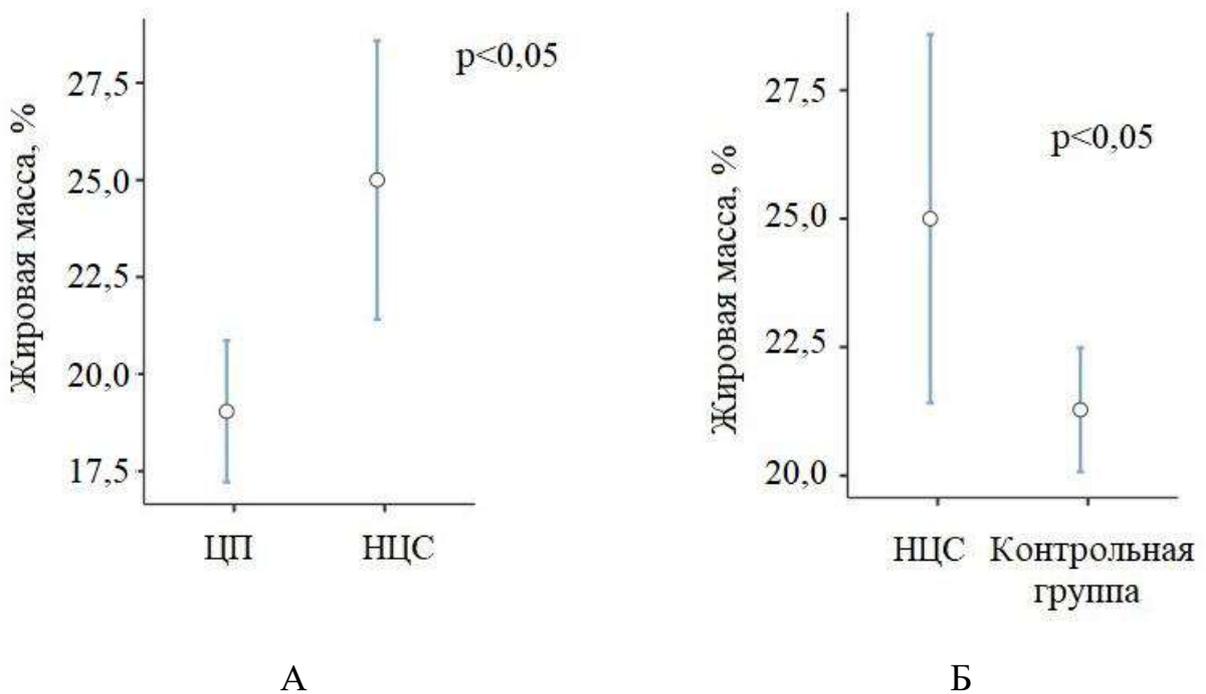


Рисунок 3.8 — Сравнение жировой массы пациентов с ЦП и НЦС (А) и НЦС и контрольной группы (Б)

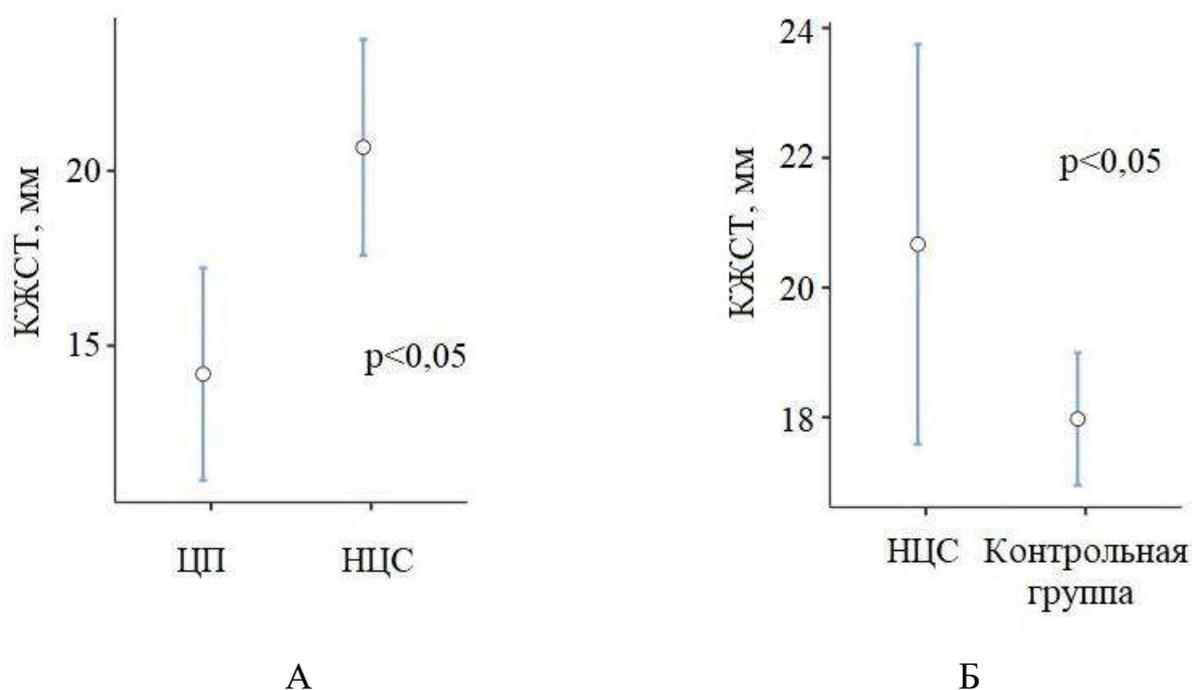


Рисунок 3.9 — Сравнение КЖСТ пациентов с ЦП и НЦС (А) и НЦС и контрольной группы (Б)

Показатели окружности талии пациентов с ЦП были достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ($76,0 \pm 9,6$ см и $80,4 \pm 7,7$ см, $p = 0,046$), при этом не было выявлено статистически значимых различий этого параметра между пациентами с ЦП и НЦС, а также между пациентами с НЦС и контрольной группой (таблица 3.5).

Индекс тощей массы, окружность плеча и окружность мышц плеча были достоверно ниже у пациентов с ЦП, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 3.5 и на рисунках 3.10, 3.11. Достоверных различий по индексу тощей массы, окружности плеча и окружности мышц плеча между пациентами с ЦП и НЦС, а также между пациентами с НЦС и контрольной группой выявлено не было (таблица 3.5).

Таблица 3.5 — Оценка показателей антропометрии и состава тела

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
ИМТ, кг/м ² , M±SD	23,9±4,0**	21,0±3,4*	23,0±1,8***	*p=0,005 **p=0,04 ***p=0,731
Окружность талии, см, M±SD	78,5±10,9**	76,0±9,6*	80,4±7,7***	*p=0,046 **p=0,524 ***p=0,442
Жировая масса, %, M±SD	25,0±6,3**	19,0±4,3*	21,3±3,8***	*p=0,129 **p=0,003 ***p=0,046
Индекс тощей массы, кг/м ² , M±SD	17,8±2,3**	16,9±2,6*	18,1±1,7***	*p=0,034 **p=0,321 ***p=0,689
Окружность плеча, см, M±SD	28,7±2,9**	26,3±3,2*	29,8±1,9***	*p<0,001 **p=0,057 ***p=0,267
КЖСТ, мм, M±SD	20,7±5,5**	14,2±7,1*	18,0±3,3***	*p=0,306 **p=0,019 ***p=0,042
Окружность мышц плеча, см, M±SD	22,4±2,9**	22,0±2,9*	29,8±1,9***	*p=0,008 **p=0,896 ***p=0,055
Примечания. * — значение p между циррозом печени и контрольной группой; ** — между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями; *** — между нецирротическими стадиями и контрольной группой				

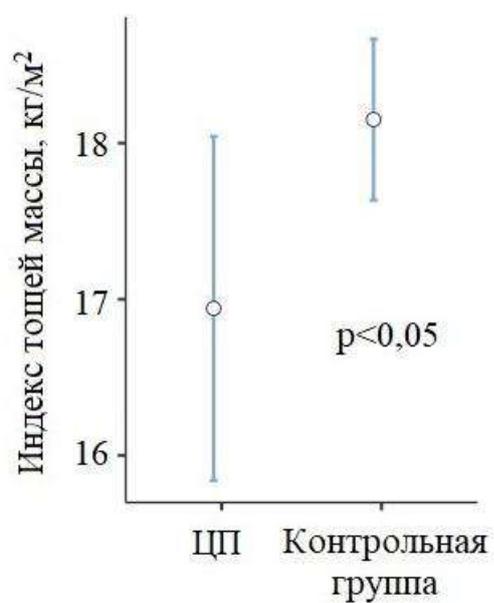


Рисунок 3.10 — Сравнение индекса тощей массы пациентов с ЦП и контрольной группы

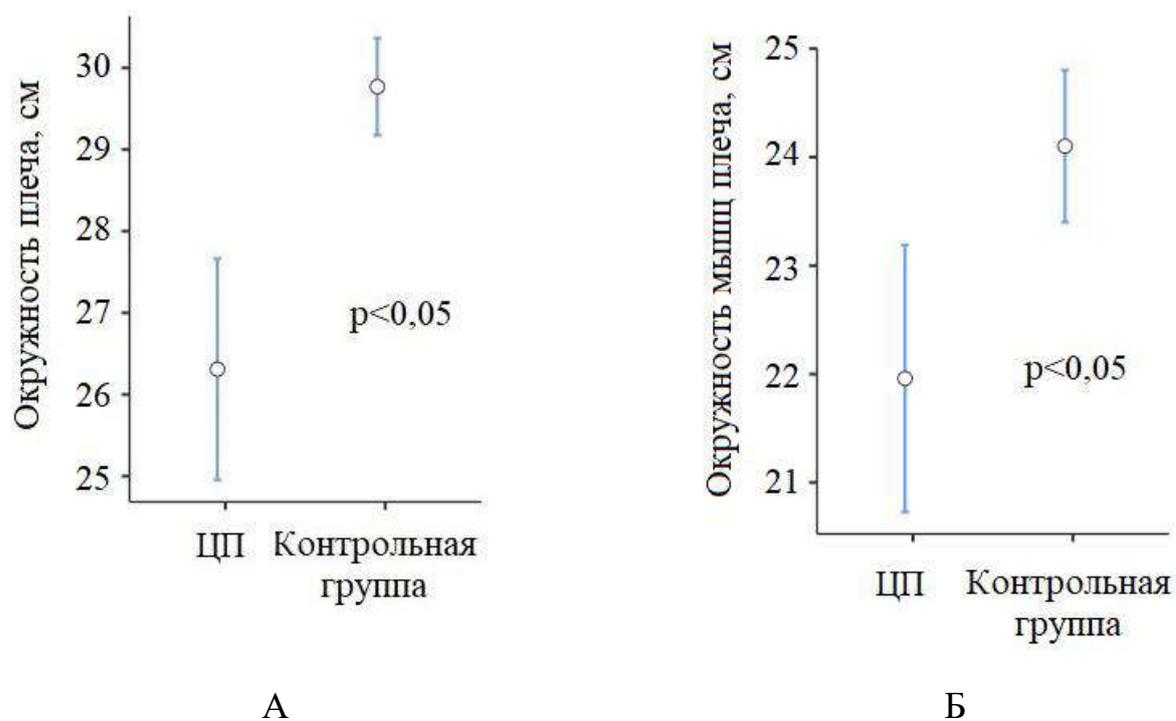


Рисунок 3.11 — Сравнение окружности плеча (А) и окружности мышц плеча (Б) у пациентов с ЦП и контрольной группы

Исходя из проведённого анализа антропометрических показателей, можно сделать вывод о том, что для пациентов с ЦП характерны признаки недостаточности питания, в большей степени за счёт снижения мышечной массы и висцерального пула белка, нежели жировой массы (таблица 3.5).

3.3. Результаты оценки рациона питания

Оценка рационов питания в домашних условиях показала их сниженную энергетическую ценность как у женщин, так и у мужчин с БВ. Потребление общего жира (86,6% среди мужчин и 94,6 % РНП среди женщин) было несколько ниже рекомендуемых норм потребления (РНП). Потребление белка было несколько выше РНП для здоровых людей, но ниже рекомендуемого уровня потребления при хроническом гепатите и циррозе печени (при расчёте на кг массы тела в сутки) [102]. Потребление общих углеводов (75,2 % РНП среди мужчин и 72,9 % РНП среди женщин) было ниже рекомендуемых норм, при этом наблюдалось избыточное потребление моно- и дисахаридов (159 % РНП среди мужчин и 205,4 % РНП среди женщин) и недостаточное потребление пищевых волокон — 74,5 % РНП. Женщины употребляли достоверно меньше общих углеводов и больше моно- и дисахаридов, нежели мужчины с БВ (таблица 3.6).

Таблица 3.6 — Оценка рациона питания пациентов с БВ (в целом в группе и в зависимости от пола)

Показатель	Фактическое потребление			Норма физиологических потребностей [20, 102]
	в целом n=33	мужчины n=15	женщины n=18	
Энергетическая ценность, ккал/сут, M±SD (% от РНП)	1659,0± 346	1790,7± 251,54 (75,2 %)	1548,9± 381,21 (72,9 %)	женщины 1800– 2000 ккал/сут, мужчины 2100– 2450 ккал/сут

Продолжение таблицы 3.6

Показатель	Фактическое потребление			Норма физиологических потребностей [20, 102]
	По группе в целом n=33	Мужчины n=15	Женщины n=18	
Белки, г/сут, М±SD (% от РНП)	75,0±19,8	80,9±17,9 (111%)	70,1±20,4 (120,9%)	женщины 58–61 г/сут, мужчины 65–72 г/сут
Белок, г/кг/сут, М±SD	1,1±0,29	1,1±0,3	1,2±0,3	1,2–1,5 г/кг/сут
Жиры, г/сут, М±SD (% от РНП)	58,5±17,1	60,6±17,1 (86,6%)	56,8±17,3 (94,6%)	женщины 60–67 г/сут, мужчины 70–81 г/сут
Углеводы, г/сут, М±SD (% от РНП)	206±56,5	227,9± 51,1* (75,2 %)	187,6± 55,5* (72,9 %)	женщины 257–289 г/сут, мужчины 303–358 г/сут
Пищевые волокна, г/сут, М±SD (% от РНП)	14,9±5,61 (74,5 %)	15,1±4,1 (75,5 %)	14,8±6,8 (74,0 %)	20 г/сут
Моно- и дисахариды, г/сут, М±SD (% от РНП)	73,9±29,1 (182,6 %)	69,4±27,2 (159 %)	77,6±30,9 (205,4%)	не более 10% от калорийности

Продолжение таблицы 3.6

Показатель	Фактическое потребление			Норма физиологических потребностей [20, 102]
	По группе в целом n=33	Мужчины n=15	Женщины n=18	
Моно- и дисахариды, % от калорийности, M±SD (% от РНП)	18,2±5,9 (182,6 %)	15,8±5,7* (159 %)	20,2±5,3* (205,4%)	не более 10% от калорийности
Примечание. * — достоверные различия по уровню потребления между мужчинами и женщинами				

При проведении сравнительного анализа рациона питания пациентов в зависимости от стадии поражения печени были выявлены следующие достоверные различия. У пациентов с БВ (как с НЦС, так и ЦП) наблюдалась более низкая энергетическая ценность рациона по сравнению с контрольной группой. Пациенты обеих подгрупп потребляли достоверно меньше общих углеводов, жира и пищевых волокон, чем лица в группе контроля (таблица 3.7). Потребление моно- и дисахаридов статистически не различалось по их количеству, однако при сравнении потребления моно- и дисахаридов по % от калорийности рациона отмечалось достоверно большее их потребление у пациентов с НЦС и ЦП по сравнению с контрольной группой. У пациентов с НЦС и ЦП статистически не отличались между собой энергетическая ценность рациона, потребление белка, общих углеводов и пищевых волокон, но выявлены различия по потреблению общего жира: пациенты с ЦП потребляли его достоверно меньше, чем с НЦС (таблица 3.7).

Таблица 3.7 — Оценка рациона питания пациентов с БВ (в зависимости от стадий поражения печени)

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Энергетическая ценность, ккал/сут, M±SD	1776,0± 268,0**	1592,0± 373,0*	2167,0± 332,0***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,166 *** <i>p</i> =0,001
Белки, г/сут, M±SD	75,1±18,0**	75,0±21,1*	84,3±16,8***	* <i>p</i> =0,097 ** <i>p</i> =0,793 *** <i>p</i> =0,146
Белок, г/кг/сут, M±SD	1,0±0,3**	1,2±0,3*	1,2±0,1***	* <i>p</i> =0,537 ** <i>p</i> =0,246 *** <i>p</i> =0,444
Жиры, г/сут, M±SD	67,4±12,6**	53,4±17,4*	81,0±13,3***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,018 *** <i>p</i> =0,004
Углеводы, г/сут, M±SD	215,0±54,5**	201,0± 58,4*	264,0±45,2***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,525 *** <i>p</i> =0,013
Пищевые волокна, г/сут, M±SD	14,2±4,2**	15,3±6,3*	18,9±1,9***	* <i>p</i> =0,004 ** <i>p</i> =0,881 *** <i>p</i> <0,001
Моно- и дисахариды, г/сут, M±SD	73,0±26,8**	70,9±30,6*	67,0±14,5***	* <i>p</i> =0,852 ** <i>p</i> =0,477 *** <i>p</i> =0,218

Продолжение таблицы 3.7

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Моно- и дисахариды, % от калорийности, M±SD	18,3±5,8**	18,2±6,0*	12,7±1,8***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =1,000 *** <i>p</i> =0,002
Примечания. * — значение p между циррозом печени и контрольной группой; ** — между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями; *** — между нецирротическими стадиями и контрольной группой				

Таким образом, для пациентов с БВ характерны следующие отклонения в потреблении пищевых веществ: недостаточное потребление общего жира, недостаточное употребление общих углеводов и пищевых волокон, и избыточное употребление моно- и дисахаридов при сниженной общей калорийности рациона питания.

3.4. Результаты оценки лабораторных показателей

Были изучены биохимические показатели и данные гемограммы пациентов с БВ. Снижение уровня общего белка выявлено у 7 (21,2%) пациентов, а снижение уровня альбумина – у 3 пациентов (все они имели ЦП). У 21 (63,6%) пациента абсолютное число лимфоцитов в периферической крови было менее $1,8 \times 10^9/\text{л}$. Биохимические показатели и данные гемограммы достоверно не различались среди мужчин и женщин, за исключением уровня общего гемоглобина, который достоверно был ниже у женщин с БВ (таблица 3.8).

Выявлен ряд достоверных отличий сывороточных лабораторных

показателей пациентов с БВ по сравнению с их уровнем в контрольной группе (таблица 3.8). Так, уровень альбумина был достоверно ниже, а уровни АЛТ и общего билирубина достоверно выше у пациентов с НЦС и ЦП, чем у пациентов контрольной группы. Уровень АСТ был достоверно выше у пациентов с ЦП в сравнении с контрольной группой, при этом статистически значимых различий уровня АСТ при разных стадиях поражения печени не выявлено. Уровень прямого билирубина у пациентов с ЦП был достоверно выше, чем у пациентов с НЦС и лиц контрольной группы. Уровень общего белка, холестерина и глюкозы были достоверно ниже у пациентов с ЦП, чем с НЦС и в контрольной группе. Напротив, их уровень у пациентов с НЦС был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы.

Уровень тромбоцитов и абсолютное число лимфоцитов у пациентов с НЦС и ЦП были достоверно ниже уровня по сравнению с их уровнем в контрольной группе, при этом снижение уровня тромбоцитов в подгруппе пациентов с ЦП было более выраженным.

Таким образом, в подгруппе пациентов с ЦП мы наблюдали более выраженное снижение уровня общего белка, альбумина, глюкозы, общего холестерина, лейкоцитов, тромбоцитов и абсолютного числа лимфоцитов в сравнении с контрольной группой (таблица 3.8).

Таблица 3.8 — Оценка биохимических и гематологических показателей пациентов групп исследования и контроля

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Альбумин, г/л, M±SD	41,1±2,4**	38,7±5,5*	45,1±2,3***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,124 *** <i>p</i> <0,001

Продолжение таблицы 3.8

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Общий белок, г/л, M±SD	74,4±4,3**	67,8±6,7*	73,8±2,7***	*p<0,001 **p=0,04 ***p=0,189
АЛТ, Ед/л, M±SD	27,6±14,0**	27,7±16,0*	14,9±4,0***	*p<0,001 **p=0,837 ***p<0,001
АСТ, Ед/л, M±SD	21,8±7,4**	32,7±19,7*	18,4±3,6***	*p<0,001 **p=0,072 ***p=0,170
Билирубин общий, мкмоль/л, M±SD	14,8±16,7**	22,1±15,6*	8,6±2,6***	*p<0,001 **p=0,002 ***p=0,048
Билирубин прямой, мкмоль/л, M±SD	2,5±2,8**	9,9±8,0*	2,0±0,6***	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,563
Гамма-ГТ, Ед/л, M±SD	24,2±10,2**	41,7±30,9*	18,6±5,0***	*p=0,003 **p=0,184 ***p=0,132
ЩФ, Ед/л, M±SD	73,3±15,7**	80,0±27,2*	69,3±8,9***	*p=0,762 **p=0,851 ***p=0,833
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,8±0,9**	3,8±0,6*	4,6±0,5***	*p<0,001 **p=0,002 ***p=0,576

Продолжение таблицы 3.8

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Креатинин, мкмоль/л, М±SD	76,9±13,8**	84,5±22,2	75,7±6,7	*p=0,107 **p=0,224 ***p=0,609
Глюкоза, ммоль/л,, М±SD	4,9±0,3**	4,6±0,5*	4,8±0,3***	*p=0,035 **p=0,023 ***p=0,272
Эритроциты (абс.), ×10 ¹² /л, , М±SD	4,6±0,6**	4,7±1,3*	4,7±0,4***	*p=0,756 **p=0,5 ***p=0,306
Гемоглобин, г/л, М±SD	140,0±15,3**	138,0±13,7*	142,0±9,8***	*p=0,158 **p=0,94 ***p=0,457
Лейкоциты (абс.), ×10 ⁹ /л, М±SD	5,7±1,7**	4,6±1,3*	6,0±1,2***	*p=0,001 **p=0,082 ***p=0,512
Лимфоциты (абс.), ×10 ⁹ /л , М±SD	2,0±0.7**	1,3±0,4*	2,1±0,3***	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,129
Тромбоциты (абс.), ×10 ⁹ /л , М±SD	216,0±52,3**	114,0±50,5*	253,0± 35,4***	*p<0,001 **p<0,001 ***p=0,008
Примечания. * — значение p между циррозом печени и контрольной группой; ** — между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями; *** — между нецирротическими стадиями и контрольной группой				

3.5. Результаты оценки показателей обмена меди

Как у женщин, так и у мужчин с БВ в сыворотке крови наблюдалось снижение уровня церулоплазмينا, пропорциональное ему снижение содержания общей меди, а также повышение свободной меди (более 15% уровня общей меди) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 — Обмен меди пациентов с БВ (в группе в целом и в зависимости от пола)

	БВ (в целом) n=33	Мужчины n=15	Женщины n=18	p	Норма
Медь общая, мкмоль/л, M±SD	6,3±4,6	6,1±4,8	6,4±4,5	0,786	Женщины 12,6–24,4 Мужчины 11,0–24,0
Церулоплазмин, мг/л, M±SD	108,0± 53,2	100,4±50,6	113,9±56,0	0,504	180–450
Медь свободная, мкмоль/л, M±SD	1,82±2,2	2,1±2,6	1,6±1,9	0,955	1,6–2,4
Медь свободная, % от общей меди, M±SD	19,1±22,0	20,6±25,0	17,8±18,9	0,924	<10–15%

Пациенты с ЦП отличались от контрольной группы достоверно более выраженным снижением уровня общей меди ($p < 0,01$) и церулоплазмينا ($p < 0,001$). Уровень свободной меди достоверно не отличался в группах исследования и контроля (таблица 3.10).

Таблица 3.10 — Оценка показателей обмена меди при различных стадиях поражения печени

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Медь общая, мкмоль/л , M±SD	7,9±4,6**	5,4±4,4*	13,9±1,3	* <i>p</i> <0,01 ** <i>p</i> =0,184 *** <i>p</i> <0,001
Церулоплазмин, мг/л , M±SD	125,0±60,2**	97,9±47,5*	265,0±26,8	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,197 *** <i>p</i> <0,001
Медь свободная, мкмоль/л , M±SD	2,0±2,0**	1,7±2,3*	0,8±0,2	* <i>p</i> =0,351 ** <i>p</i> =0,467 *** <i>p</i> =0,747
Медь свободная, % от общей меди, M±SD	18,7±18,3	19,3±24,3	6,0±1,6	* <i>p</i> =0,401 ** <i>p</i> =0,380 *** <i>p</i> =0,768
Примечания. * — значение <i>p</i> между циррозом печени и контрольной группой; ** — между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями; *** — между нецирротическими стадиями и контрольной группой				

3.6. Результаты оценки показателей оксидативного стресса и антиоксидантной системы

Нами проведена оценка сывороточных показателей оксидативного стресса и выявлен ряд различий между группами исследования и контроля (таблица 3.11) [4].

Таблица 3.11 — Показатели оксидативного стресса в различных группах

	НЦС n=12	ЦП n=21	Контрольная группа n=40	p
Малоновый диальдегид, мкмоль/л, M±SD	0,3±0,2**	0,6±0,4*	0,3±0,2***	* <i>p</i> =0,019 ** <i>p</i> =0,172 *** <i>p</i> =0,571
Свободный глутатион, мкмоль/л, M±SD	668±135**	518,4±229,1*	892,6±180,7***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,061 *** <i>p</i> <0,001
Витамин E, мкг/мл, M±SD	6,5±1,3**	5,6±1,5*	9,0±2,4***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,092 *** <i>p</i> <0,001
Витамин C, мкг/мл, M±SD	2,9±1,1**	3,3±1,1*	10,0±2,1***	* <i>p</i> <0,001 ** <i>p</i> =0,559 *** <i>p</i> <0,001
СЖК, мг-экв/л, M±SD	0,4±0,2**	0,4±0,3*	0,3±0,1***	* <i>p</i> =0,132 ** <i>p</i> =0,837 *** <i>p</i> =0,068
Примечания. * — значение p между циррозом печени и контрольной группой; ** — между пациентами с циррозом печени и нецирротическими стадиями; *** — между нецирротическими стадиями и контрольной группой				

Уровень МДА был достоверно выше в группе пациентов с ЦП в сравнении с контрольной группой (рисунок 3.12), но достоверно не отличался при различных стадиях поражения печени, а также между пациентами с НЦС и контрольной группой.

Уровни свободного глутатиона, витамина С и витамина E были достоверно ниже у пациентов с ЦП и НЦС в сравнении с контрольной группой (рисунки 3.13, 3.14, 3.15, 3.16), но не выявлено различий между стадиями поражения печени.

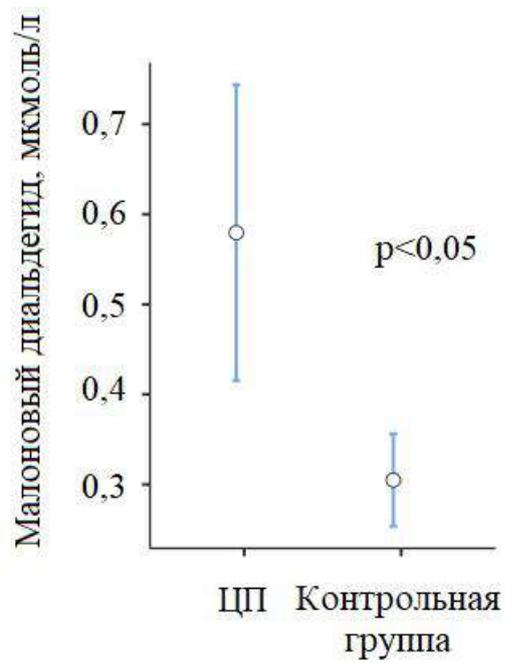


Рисунок 3.12 — Малоновый диальдегид в сыворотке крови при БВ в стадии ЦП и контрольной группе

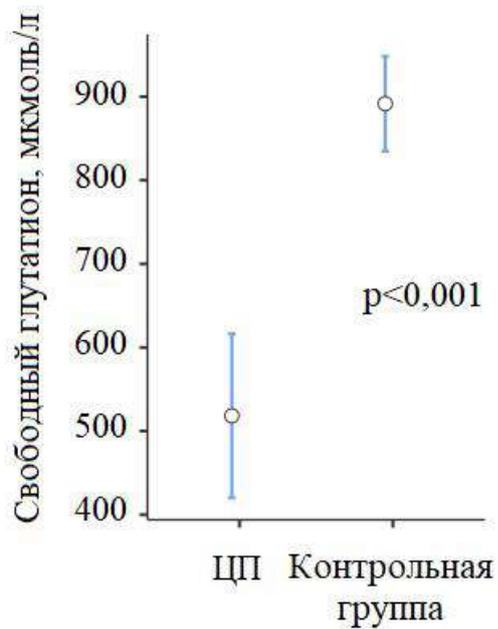


Рисунок 3.13 — Глутатион в сыворотке крови при БВ в стадии ЦП и контрольной группе

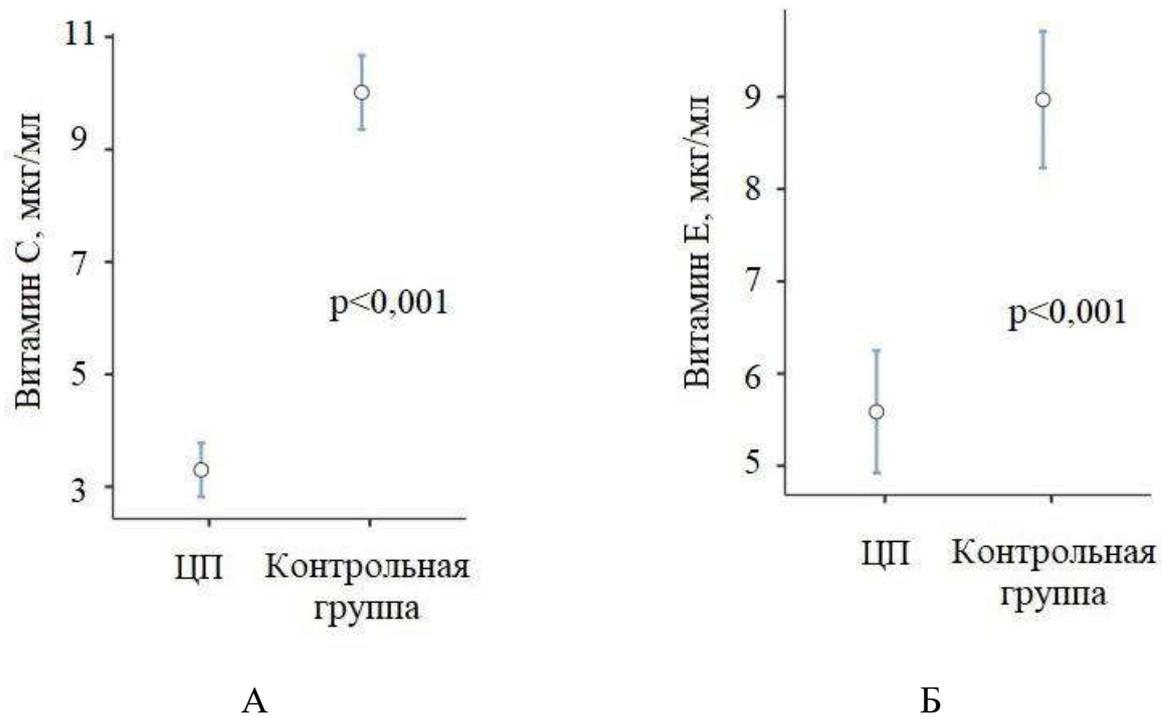


Рисунок 3.14 — Сывороточные уровни витаминов С (А) и Е (Б) при БВ в стадии ЦП и контрольной группе

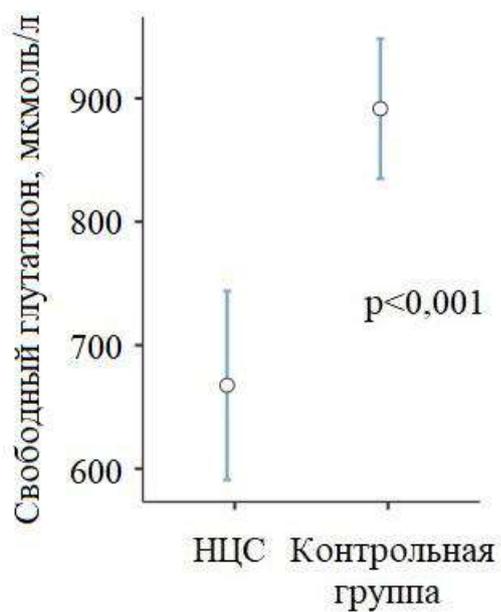


Рисунок 3.15 — Свободный глутатион в сыворотке крови при НЦС БВ и в контрольной группе

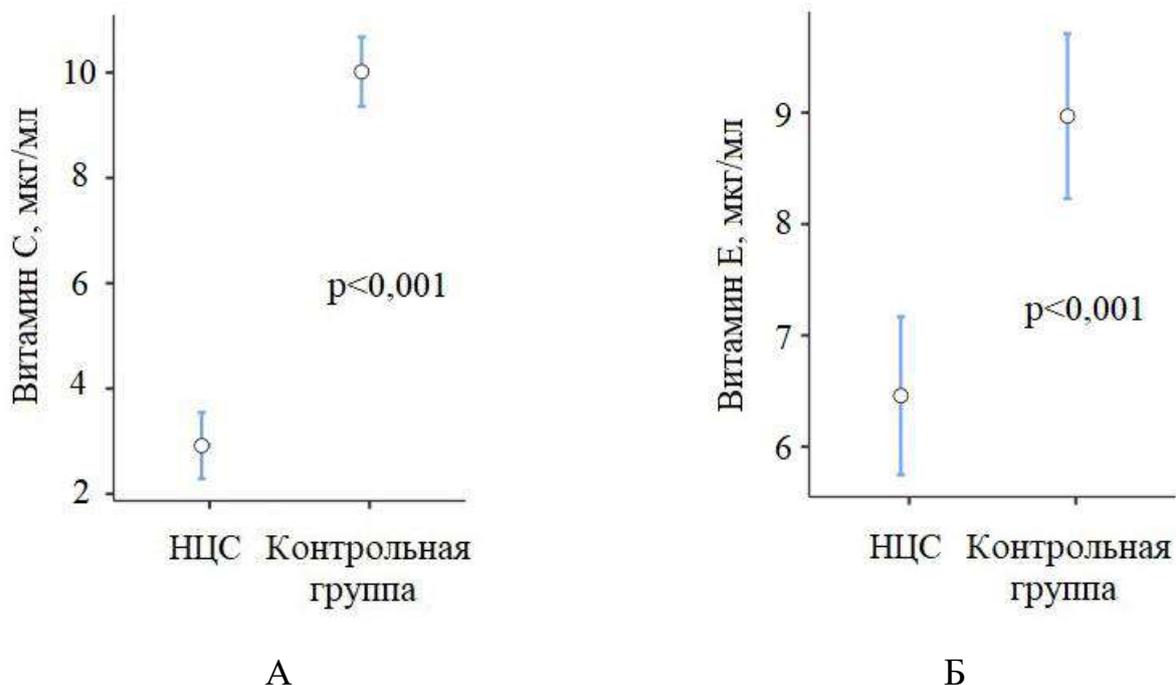


Рисунок 3.16 — Сывороточные уровни витаминов С (А) и Е (Б) при НЦС БВ и в контрольной группе

Различий в содержании СЖК при различных стадиях поражения печени и контрольной группой не выявлено (таблица 3.11). Также не выявлено гендерных различий в изучавшихся показателях оксидативного стресса.

3.7. Анализ взаимосвязей между рационом питания и показателями нутриционного статуса

Для выявления факторов питания, способствующих развитию мальнутриции у пациентов с БВ, проведён анализ взаимосвязей между показателями состояния питания и характеристиками фактического рациона.

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между наличием недостаточности питания и калорийностью рациона ($R=-0,529$, $p<0,001$), потреблением белка ($R=-0,467$, $p<0,01$), жира ($R=-0,413$ $p<0,01$), общих углеводов

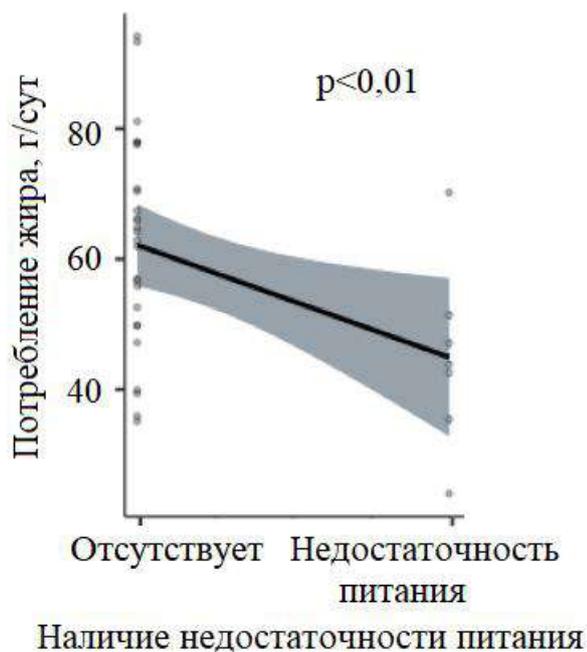


Рисунок 3.19 — Взаимосвязь недостаточности питания и потребления жира

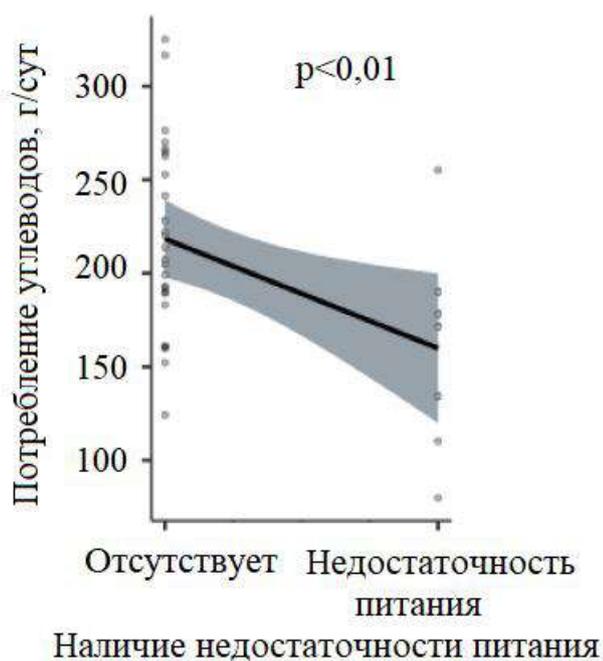


Рисунок 3.20 — Взаимосвязь недостаточности питания и потребления углеводов

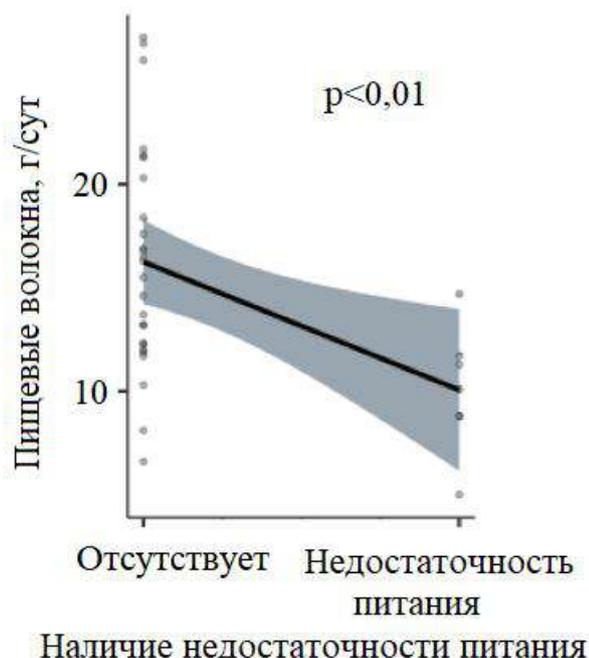


Рисунок 3.21 — Взаимосвязь недостаточности питания и потребления пищевых волокон

Обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между ИМТ и калорийностью рациона ($R=0,549$, $p<0,001$), потреблением жира ($R=0,464$, $p<0,01$) и общих углеводов ($R=0,371$, $p<0,05$). Прямая корреляционная зависимость также выявлена между окружностью талии и калорийностью рациона ($R=0,539$, $p=0,001$), потреблением жира ($R=0,367$, $p<0,05$) и общих углеводов ($R=0,385$, $p<0,05$).

Жировая масса коррелировала с потреблением общего жира ($R=0,398$, $p<0,05$). Индекс тощей массы коррелировал с калорийностью рациона ($R=0,450$, $p<0,01$) и потреблением углеводов ($R=0,353$, $p<0,05$). Прямая корреляционная зависимость выявлена между окружностью плеча и калорийностью рациона ($R=0,543$, $p=0,001$), потреблением белка ($R=0,435$, $p<0,05$), потреблением жира ($R=0,360$, $p<0,05$) и общих углеводов ($R=0,371$, $p<0,05$). Наблюдалась прямая корреляционная взаимосвязь между толщиной КЖСТ и калорийностью рациона ($R=0,431$, $p<0,05$), потреблением жира ($R=0,437$, $p<0,05$), моно- и дисахаридов ($R=0,358$, $p<0,05$). Слабая прямая корреляционная взаимосвязь выявлена между абсолютным числом лимфоцитов и калорийностью рациона ($R=0,346$, $p<0,05$) (приложение В, таблица В1).

3.8. Анализ взаимосвязей между рационом питания и показателями обмена меди

Для выявления факторов питания, способствующих повышению уровня свободной меди в крови у пациентов с БВ, проведён анализ взаимосвязей между показателями фактического питания и обмена меди (общая и свободная медь, церулоплазмин). Выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем свободной меди и потреблением белка ($R=0,348$, $p<0,05$) (рисунок 3.22).

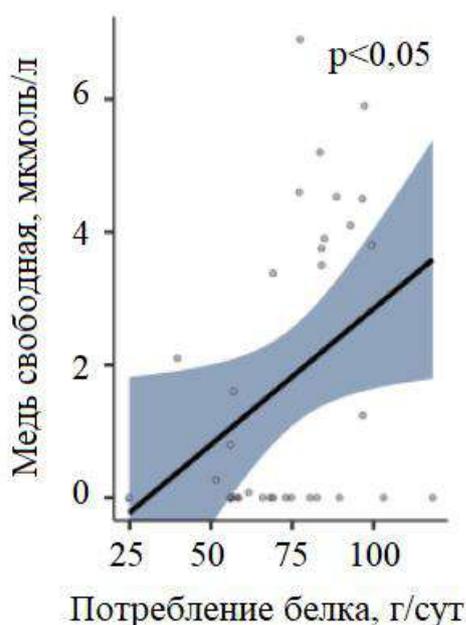


Рисунок 3.22 — Взаимосвязь уровня свободной меди и потребления белка

Взаимосвязи между уровнем свободной меди и калорийностью рациона, потреблением жира, общих углеводов, моно- и дисахаридов обнаружено не было (приложение В, таблица В2).

3.9. Анализ взаимосвязей между маркерами оксидативного стресса и уровнем антиоксидантов

Нами проведён анализ взаимосвязей между маркерами оксидативного стресса (малоновый диальдегид, СЖК) и параметрами антиоксидантной системы

(глутатион, витамин Е, витамин С) (приложение В, таблица В3).

Обнаружена выраженная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА и глутатиона ($R=-0,936$, $p<0,001$), а так же между уровнем МДА и витамина Е ($R=-0,895$, $p<0,001$) (рисунок 3.23).

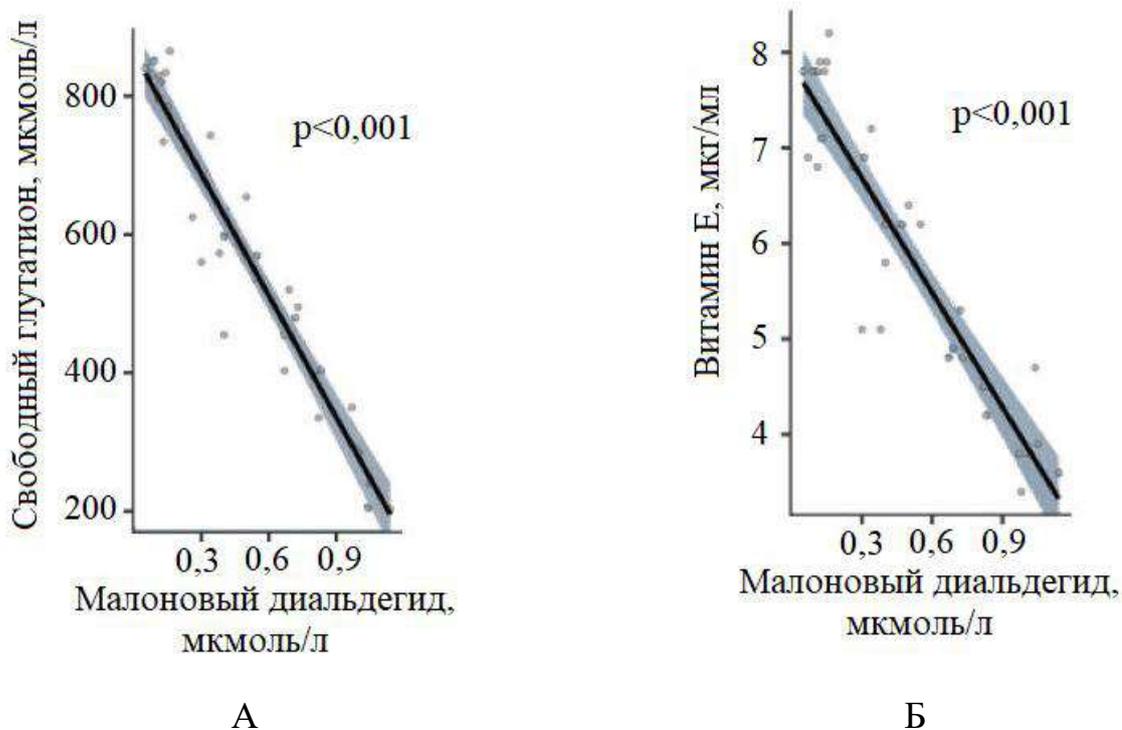


Рисунок 3.23 — Взаимосвязь сывороточных уровней малонового диальдегида и уровнем свободного глутатиона (А) и витамина Е (Б)

Выраженная прямая корреляционная связь выявлена между уровнем глутатиона и витамина Е ($R=0,940$, $p<0,001$) (рисунок 3.24).

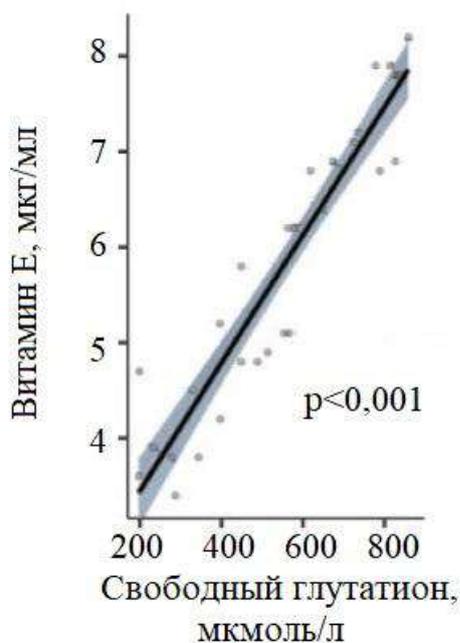


Рисунок 3.24 — Взаимосвязь сывороточных уровней свободного глутатиона и витамина Е

3.10. Анализ взаимосвязей между маркерами оксидативного стресса и антиоксидантной защиты и рационом питания

Для выявления факторов питания, влияющих на окислительный стресс у пациентов с БВ, проведён анализ взаимосвязей между показателями потребления пищевых веществ и состояния питания и маркерами оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (приложение В, таблицы В4, В5).

Обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем малонового диальдегида и потреблением жира ($R=-0,203$, $p<0,05$) (рисунок 3.25).

Прямые взаимосвязи наблюдались между: уровнем свободного глутатиона и калорийностью рациона ($R=0,449$, $p<0,01$), а также потреблением жира ($R=0,440$, $p=0,01$) (рисунок 3.26); уровнем витамина Е и калорийностью рациона ($R=0,392$, $p<0,05$), а также потреблением моно- и дисахаридов ($R=0,378$, $p<0,05$) (рисунок 3.27).

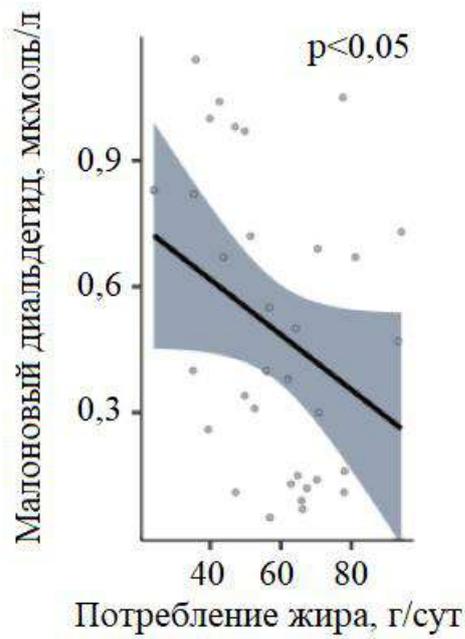


Рисунок 3.25 — Взаимосвязь сывороточного уровня малонового диальдегида с потреблением жира

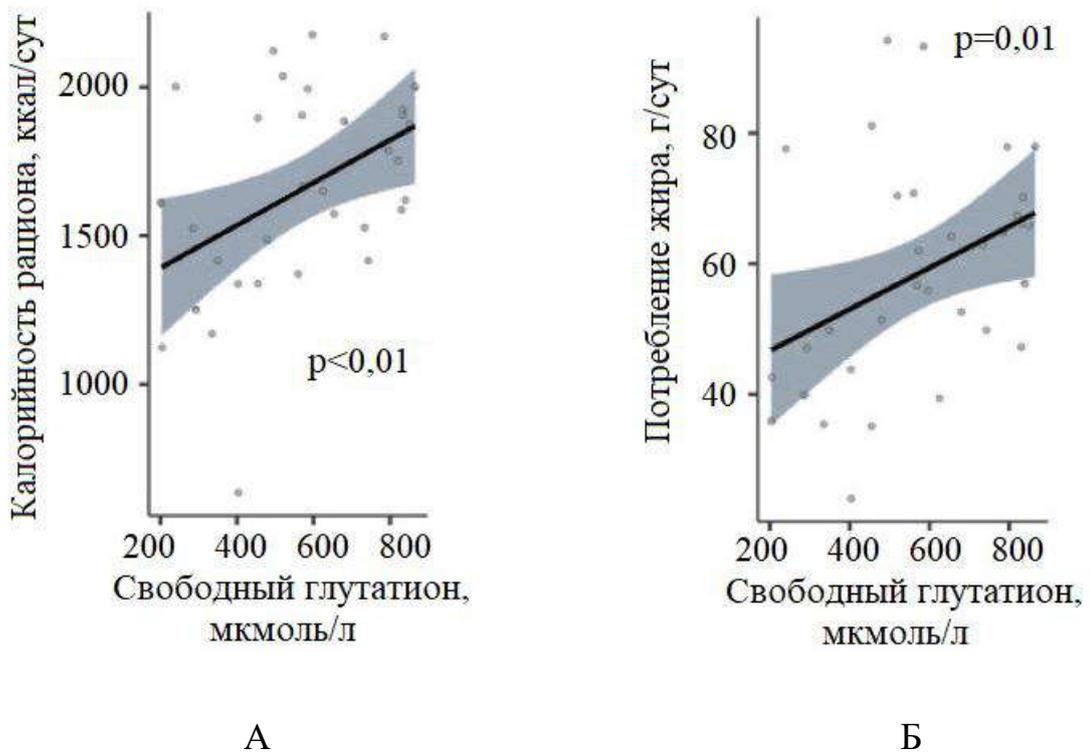


Рисунок 3.26 — Взаимосвязь уровня сывороточного свободного глутатиона с калорийностью рациона (А) и потреблением жира (Б)

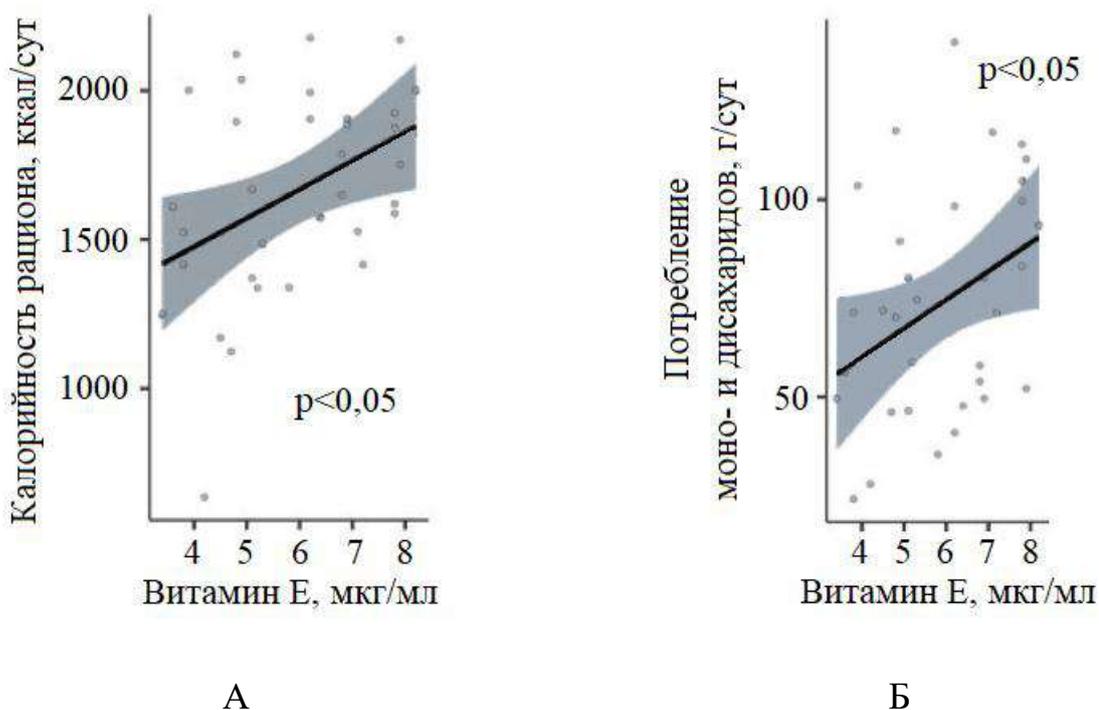


Рисунок 3.27 — Взаимосвязь сывороточного витамина E с калорийностью рациона (А) и потреблением моно- и дисахаридов (Б)

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА и наличием недостаточности питания ($R=0,370$, $p<0,05$) (рисунок 3.28). Напротив, между уровнем свободного глутатиона и наличием недостаточности питания была выявлена слабая обратная корреляционная взаимосвязь ($R=-0,366$, $p<0,05$) (рисунок 3.29).

3.11. Анализ взаимосвязей между маркерами оксидативного стресса и антиоксидантной защиты и показателями обмена меди

Проведён анализ взаимосвязей между маркерами оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (малоновый диальдегид, свободный глутатион, витамин Е, витамин С, СЖК) и показателями обмена меди (медь общая, медь свободная, церулоплазмин) (приложение В, таблица В6).

Выявлена выраженная обратная корреляционная взаимосвязь между уровнями МДА и как общей ($R=-0,511$, $p<0,001$), так и свободной меди ($R=-0,500$, $p<0,001$) (рисунок 3.30). Напротив, прямая взаимосвязь наблюдалась между содержаниями свободного глутатиона и общей ($R=0,457$, $p<0,01$) и свободной меди ($R=0,467$, $p<0,01$) (рисунок 3.31).

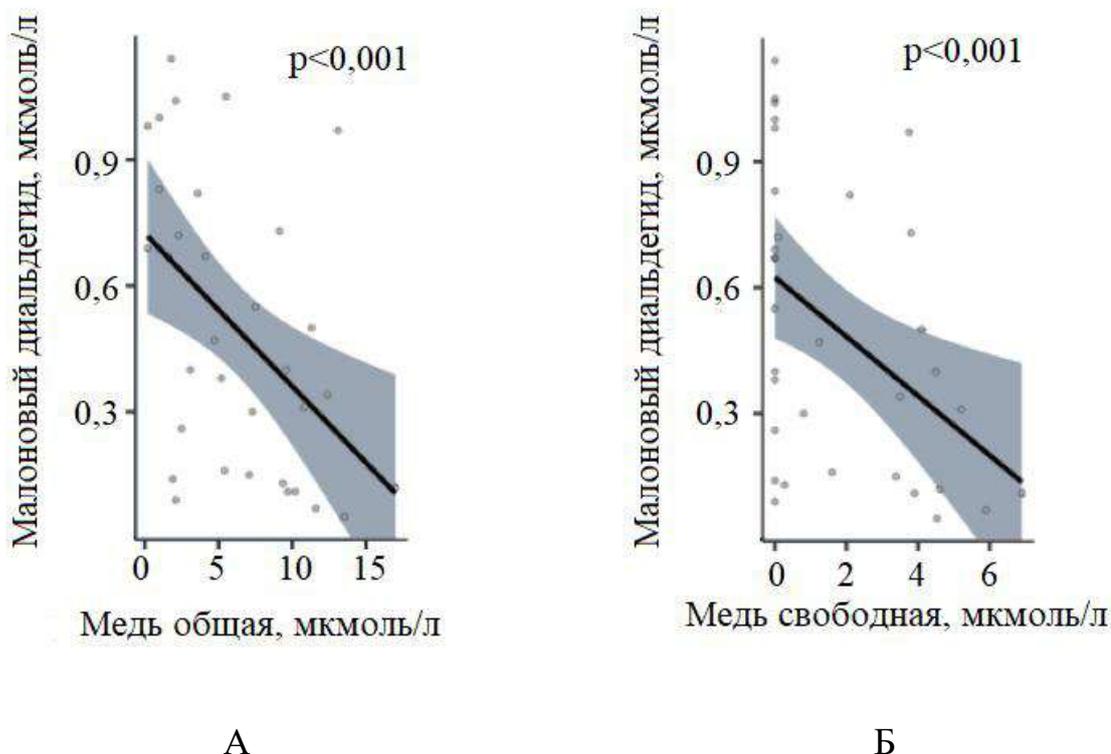


Рисунок 3.30 — Взаимосвязь между между сывороточными малоновым диальдегидом, общей (А) и свободной (Б) медью

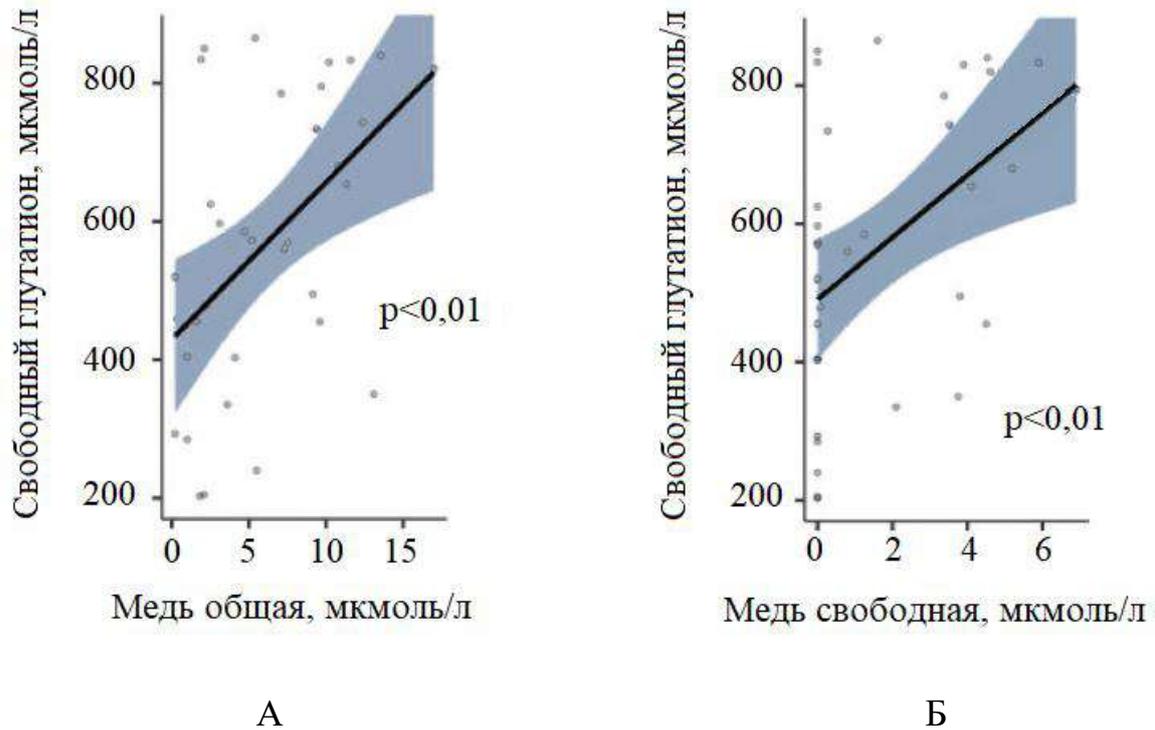


Рисунок 3.31 — Взаимосвязи между сывороточными свободным глутатионом, общей (А) и свободной (Б) медью

Прямая корреляционная взаимосвязь выявлена между уровнями витамина Е и общей ($R=0,471$, $p<0,01$) и свободной меди ($R=0,497$, $p<0,01$) (рисунок 3.32).

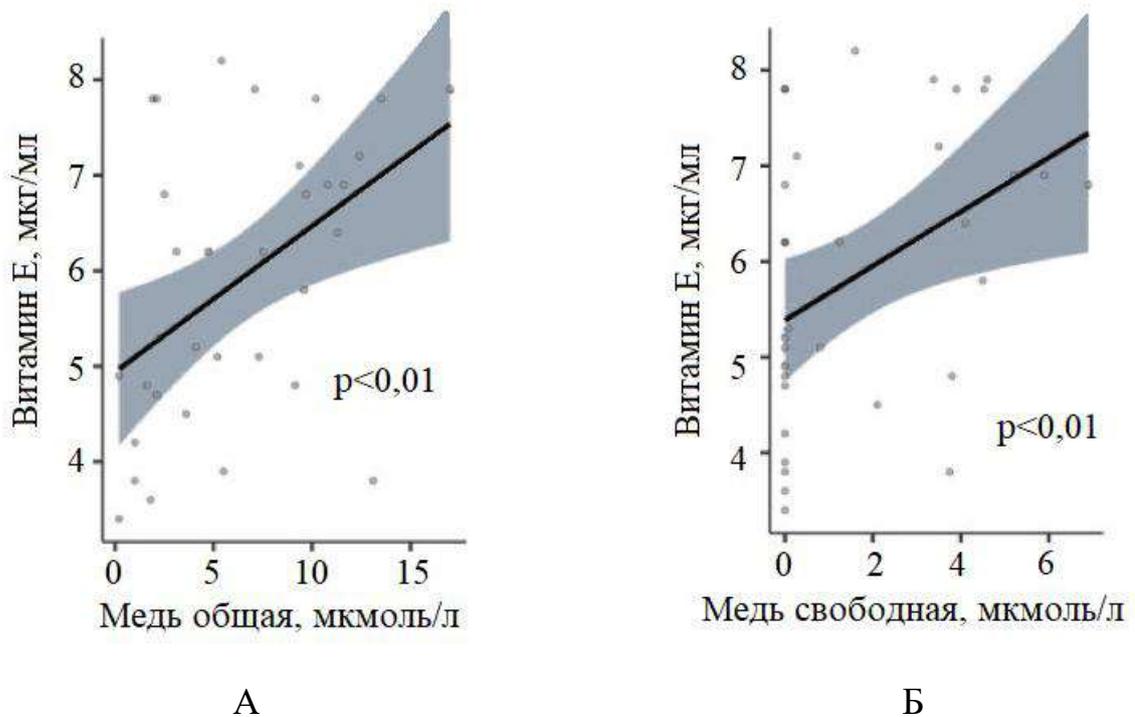


Рисунок 3.32 — Взаимосвязи между сывороточными витамином Е, общей (А) и свободной (Б) медью

Между уровнями СЖК и свободной меди определена слабая прямая корреляционная взаимосвязь ($R=0,409$, $p<0,05$), в то время между уровнем СЖК и уровнем общей меди взаимосвязи не выявлено (рисунок 3.33).

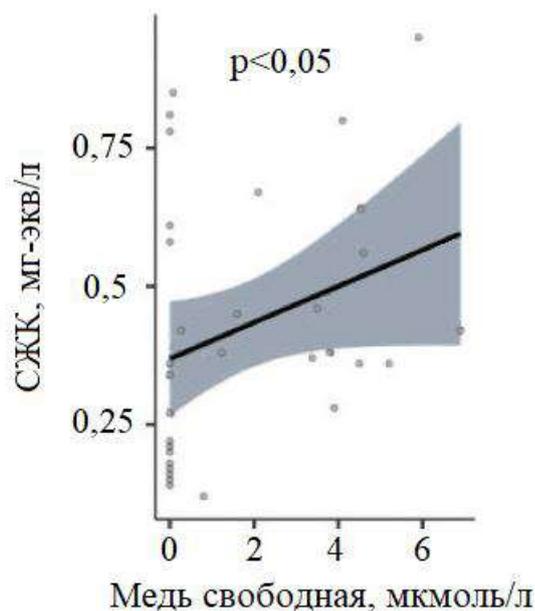


Рисунок 3.33 — Взаимосвязь сывороточных СЖК и свободной меди

3.12. Анализ взаимосвязей между поражением органов-мишеней и клинико-анамнестическими данными

Выявлена выраженная обратная связь ($R=-0,606$, $p<0,001$) между длительностью заболевания (от установления диагноза и начала медьэлиминирующей терапии) и наличием колец Кайзера — Флейшера. Выраженная прямая связь была выявлена между возрастом при установлении диагноза и наличием колец Кайзера — Флейшера ($R=0,555$, $p<0,001$): чем позже был поставлен диагноз, тем чаще наблюдалось отложение меди в роговице глаза (рисунок 3.34). Прямая взаимосвязь наблюдалась между наличием ЦП и наличием колец Кайзера – Флейшера ($R=0,401$, $p<0,05$) (рисунок 3.35).

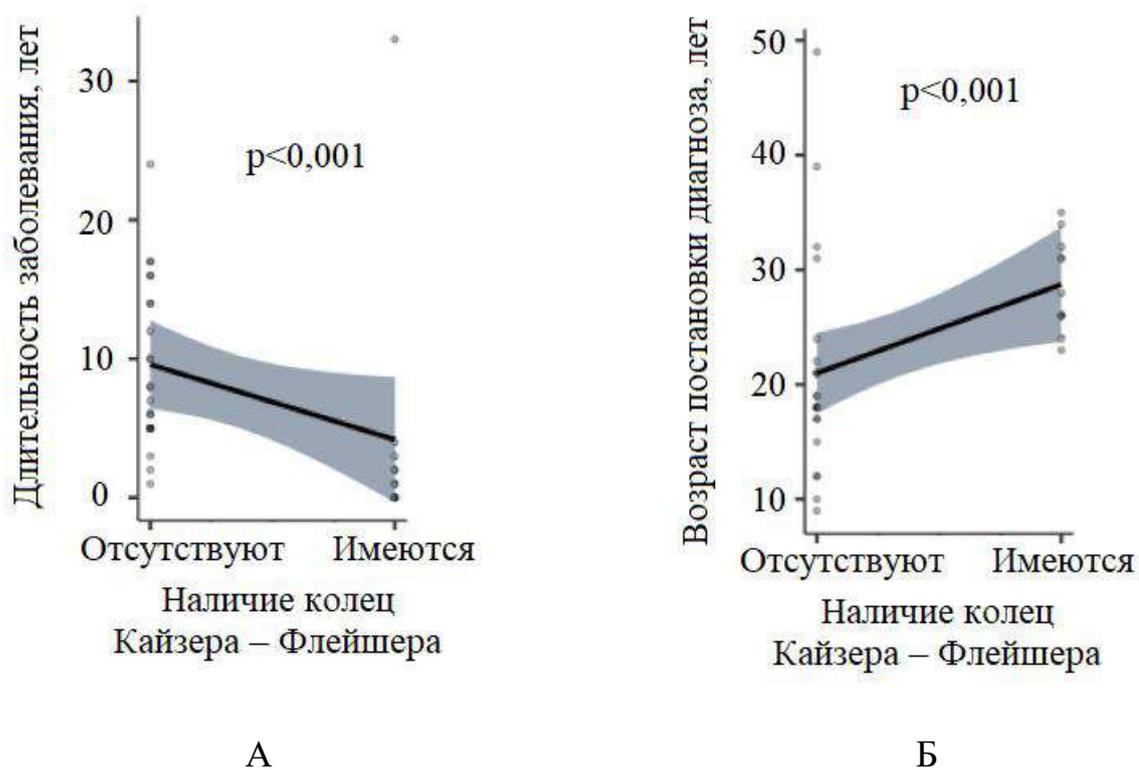


Рисунок 3.34 — Взаимосвязь длительности заболевания (А), возраста при установлении диагноза (Б) и наличия колец Кайзера — Флейшера

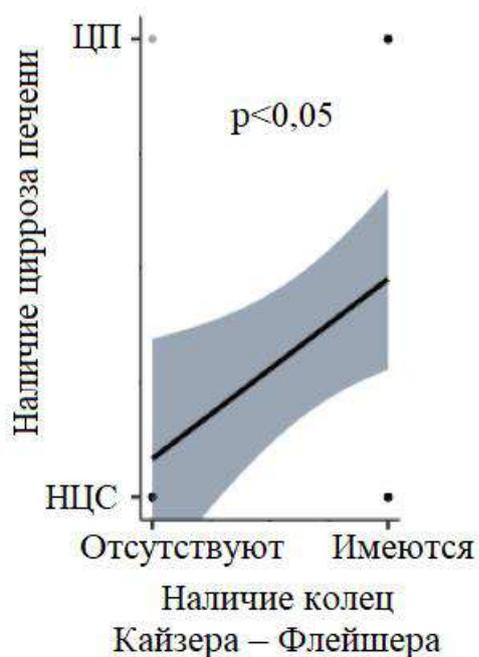


Рисунок 3.35 — Взаимосвязь стадии ЦП и наличия колец Кайзера — Флейшера

3.13. Оценка эффективности диетотерапии с модификацией белкового обмена у пациентов с БВ

У пациентов 1-й группы, получавших диету с модификацией белкового компонента после курса диетотерапии отмечалось достоверное увеличение индекса тощей массы (+3%, $p < 0,05$) и окружности мышц плеча (+2,3%, $p < 0,05$), что говорит о приросте мышечной массы на фоне диетотерапии (таблица 3.12).

Таблица 3.12 — Динамика показателей антропометрии и биоимпедансометрии на фоне диетотерапии

Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)	
	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	21,6±3,5	21,7±3,4	22,6±4,1	22,6±3,9
Δ индекса массы тела, %	-	+0,5%	-	0%
Жировая масса, %, M±SD	21,7±4,4	20,0±5,2	20,7±7,1	21,3±6,7
Δ жировой массы, %	-	-7,8%	-	+2,8%
Индекс тощей массы, кг/м ² , M±SD	16,9±2,6	17,4±2,6*	17,6±2,4	17,5±2,3
Δ индекса тощей массы, %	-	+3,0%*	-	-0,6%
Окружность плеча, см, M±SD,	26,8±3,0	27,1±2,8	27,7±3,4	27,7±3,4
Δ окружности плеча, %	-	+1,5%	-	0%

Продолжение таблицы 3.12

Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)	
	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм, M±SD	14,8±7,5	14,5±6,6	18,4±6,6	18,4±6,5
Δ кожно-жировой складки над трицепсом, %	-	-2%	-	0%
Окружность мышц плеча, см, M±SD	22,1±2,5	22,6±2,7*	22,1±3,2	21,9±3,3
Δ окружности мышц плеча, %	-	+2,3%	-	-0,9%
Примечание. * — статистически значимое отличие (p<0,05) от показателя до начала диетотерапии Δ — относительный прирост показателя после окончания диетотерапии				

На фоне диетотерапии выявлены статистически значимые позитивные изменения (p<0,05) у пациентов 1-й группы, получавших диету с модификацией белкового компонента: увеличение уровня общего белка и альбумина, абсолютного числа лимфоцитов, снижение уровня общего билирубина (таблица 3.13) [6].

Таблица 3.13 — Изменения биохимических и гематологических показателей на фоне диетотерапии

Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)	
	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии
Альбумин, г/л, M±SD	37,8±5,2	40,8±4,8*	41,4±3,4	41,4±2,9
Общий белок, г/л, M±SD	67,2±7,5	71,3±7,5*	73,4±3,9	73,1±4,9
АЛТ, Ед/л, M±SD	26,9±15,6	24,1±12,0	28,4±14,9	26,7±10,1
АСТ, Ед/л, M±SD	28,5±13,9	24,4±13,0	29,0±20,3	28,4±15,0
Билирубин общий, мкмоль/л, M±SD	19,6±16,1	16,3±10,9*	19,3±16,7	18,5±15,5
Билирубин прямой, мкмоль/л, M±SD	8,8±8,0	7,3±6,0	5,5±6,7	5,4±5,9
Гамма-ГТ, Ед/л, M±SD	30,6±23,8	29,7±20,0	40,3±29,1	37,6±22,8
ЩФ, Ед/л, M±SD	77,4±22,8	76,1±21,7	77,7±25,3	78,9±21,7
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,0±0,7	4,1±0,6	4,3±1,0	4,3±0,8
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	80,7±20,6	78,5±18,0	82,8±19,4	81,8±16,5
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	4,9±0,4	4,8±0,3	4,5±0,5	4,6±0,4

Продолжение таблицы 3.13

Показатель	1–я группа (n=17)		2–я группа (n=16)	
	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии
Эритроциты (абс.), ×10 ¹² /л, M±SD	4,6±0,5	4,6±0,5	4,7±0,6	4,7±0,5
Гемоглобин, г/л, M±SD	136,7±8,4	136,9±8,5	142,5±14,6	142,3±12,2
Лейкоциты (абс.), ×10 ⁹ /л, M±SD	5,4±1,4	5,7±1,2	4,7±1,5	4,8±1,3
Лимфоциты (абс.), ×10 ⁹ /л, M±SD	1,6±0,7	1,9±0,6*	1,6±0,5	1,6±0,4
Тромбоциты (абс.), ×10 ⁹ /л, M±SD	149,8±71,6	151,6±73,6	156,6±70,1	157,4±67,3
Примечание. * — статистически значимое отличие (p<0,05) от показателя до начала диетотерапии				

На фоне диетотерапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня свободной меди в обеих группах (p<0,05) (таблица 3.14).

Таблица 3.14 — Изменения показателей обмена меди на фоне диетотерапии

Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=16)	
	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии	До начала диетотерапии	После окончания диетотерапии
Медь общая, мкмоль/л	5,5±3,8	5,1±3,2	7,1±5,2	6,1±4,0
Церулоплазмин, мг/л	103,9±49,8	105,1±56,9	111,8±57,9	107,0±51,3
Медь свободная, мкмоль/л	1,5±2,2	0,7±0,9*	2,1±2,3	1,2±1,6*
Примечание. * — статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя до начала диетотерапии				

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для выполнения поставленных перед нами задач было обследовано 33 пациента с БВ и 40 человек группы контроля. Были оценены клинические, лабораторные, инструментальные данные, изучен рацион питания.

Обсуждение результатов оценки анамнестических и клинических данных

БВ отличается длительным бессимптомным течением [27]. По данным литературы, начальные признаки поражения печени могут появляться в возрасте 3–5 лет [46]. Неврологические симптомы БВ обычно возникают позднее, в возрасте 10–35 лет [15]. В нашем исследовании у самой молодой пациентки заболевание было диагностировано на стадии бессимптомного повышения трансаминаз в возрасте 9 лет (согласно данным анамнеза), у самой старшей пациентки манифестация заболевания с неврологической симптоматики возникла в возрасте 49 лет на стадии компенсированного ЦП. Возраст постановки диагноза был достоверно больше в группе пациентов с ЦП, чем НЦС ($26,9 \pm 8,1$ лет/ $17,8 \pm 7,0$ лет, $p=0,002$). Средний возраст пациентов при постановке диагноза составил $23,6 \pm 8,8$ лет. Результаты проведённого нами исследования демонстрируют трудности своевременной диагностики БВ и его частую диагностику уже на стадии ЦП.

Нами не было выявлено достоверных различий по полу среди пациентов с БВ, в том числе при различных стадиях поражения печени, что согласуется с данными других авторов: работа J. M. Walshe, основанная на наблюдении 87 пациентов с печёночными проявлениями БВ [131], а так же большое популяционное исследование, проведённое E. J. Чое и соавторами в Южной Корее с 2010 по 2016 год и включавшее в себя 1333 пациента с БВ [44] также не

показали достоверных гендерных различий.

Поражение печени при БВ может проявляться бессимптомным повышением трансаминаз, протекать по типу острого или хронического гепатита, ЦП и фульминантной печёночной недостаточности [46, 127]. Нами выявлено поражение печени преимущественно на стадии компенсированного ЦП (класс А по Чайлд-Пью) — у 14 (42,4%) пациентов и НЦС — у 12 (36,4%) пациентов. Декомпенсированный ЦП (класс В по Чайлд-Пью) встречался лишь у 7 (21,2%) пациентов с БВ. Повышение уровня маркеров цитолиза и холестаза наблюдалось у небольшого числа пациентов: повышение АЛТ выявлялось у 5 (15,2%), АСТ — у 3 (9,1%), ГГТ — у 7 (21,3%), ЩФ — у 5 (15,2%) пациентов. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов длительно получали медьэлиминирующую терапию, достигли отрицательного баланса меди в организме, что позитивно сказалось на течении заболевания печени.

Неврологические проявления БВ могут являться первыми проявлениями заболевания, либо возникать одновременно с печёночными симптомами или несколькими годами позже [15]. Результаты нашего исследования демонстрируют высокую частоту неврологических проявлений БВ у пациентов с ЦП: только 4 из 12 (33,3%) пациентов с НЦС имели неврологические проявления заболевания, в сравнении с 20 из 21 пациентов с ЦП (95,3%, $p < 0,001$). Это можно объяснить длительным малосимптомным течением заболевания и манифестацией неврологической симптоматики в более старшем возрасте.

По данным литературы, кольца Кайзера — Флейшера выявляются в 50–60% случаях печёночных и 95–100% — неврологических форм БВ [101]. Результаты нашего исследования демонстрируют более высокую частоту выявления колец Кайзера — Флейшера на стадии ЦП: определялись у 1 (8,3%) из 12 пациентов с НЦС и 10 (47,6%) из 21 пациента с ЦП (95,3% из них имели неврологические проявления заболевания). Была обнаружена прямая взаимосвязь между наличием ЦП и наличием колец Кайзера — Флейшера, а также между возрастом постановки диагноза и наличием колец Кайзера — Флейшера. Это является логичным следствием длительности процесса: чем позже был установлен диагноз, тем

большее количество меди откладывается в органах-мишенях. Была обнаружена выраженная обратная связь между длительностью заболевания (от постановки диагноза и начала медьэлиминирующей терапии) и наличием колец Кайзера — Флейшера. Это можно объяснить положительным эффектом медьэлиминирующей терапии и достижением отрицательного баланса меди в организме.

Признаки поражения почек (протеинурия, повышение уровня креатинина, ультразвуковые признаки мочекаменной болезни) определялись у 8 (24,2%) пациентов, из которых только 1 пациент не имел ЦП. Гемолиз был выявлен лишь у 1 (3%) пациентки, имевшей поражение печени на стадии ЦП. Нарушение менструального цикла наблюдалось у 3 из 18 женщин, все они имели поражение печени на стадии ЦП. Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что внепечёночные проявления БВ более распространены на стадии ЦП, а своевременная диагностика заболевания (на доцирротических стадиях) и начало медьэлиминирующей терапии позволяет предотвратить накопление меди в других органах-мишенях.

В нашем исследовании у пациентов с ЦП наблюдалась достоверно более высокая частота снижения аппетита. Можно предположить, что это объясняется дисбалансом между продукцией лептина и грелина. Согласно литературным данным, при ЦП имеет место повышение уровня лептина (гормона, вырабатываемого жировой тканью, выполняющего важную роль в регуляции аппетита, повышающего чувство насыщения), что может способствовать слабости, снижению аппетита, изменению энергетического баланса и саркопении [105]. Напротив, уровень грелина, стимулирующего голод, моторику желудка и желудочную секрецию снижен при ЦП по сравнению со здоровыми лицами [51].

Слабость и утомляемость — частые жалобы у пациентов с ЦП. У пациентов с ЦП к возникновению слабости приводят множество факторов, таких как гипераммониемия, гормональный дисбаланс, недостаточность питания, асцит и печёночная энцефалопатия [53]. Слабость у пациентов с ЦП ассоциирована с более высокой частотой осложнений ЦП, госпитализаций и смертности [53]. В нашем исследовании мы наблюдали достоверно более высокую частоту наличия

общей слабости/утомляемости у пациентов с ЦП, что может негативно влиять на прогноз заболевания.

Обсуждение результатов оценки показателей нутриционного статуса

Мальнутриция широко распространена при хронических заболеваниях печени, особенно на стадии ЦП, в том числе при БВ, что продемонстрировано рядом работ [9, 67, 69, 70, 86, 92, 112]. В нашем исследовании у ряда пациентов с БВ так же были выявлены признаки недостаточности питания: ИМТ ниже 18,5 кг/м² был выявлен у 7 (21,2%) пациентов (из них у 6 пациентов был ЦП).

Негативное влияние избытка жировой массы и дефицита мышечной массы на течение заболеваний печени наиболее хорошо изучено при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Так, в 2016 г. в китайском исследовании, включавшем 476 пациентов, показана позитивная корреляция повышенного содержания жира и негативная корреляция индекса скелетных мышц с риском НАЖБП [74]. Влияние состояния питания на течение БВ исследовалось мало, имеются лишь единичные работы, посвящённые этой проблеме.

В 2021 г. опубликована работа Н. Geng и соавторов [62], посвящённая изучению состояния питания пациентов с БВ в китайской когорте в зависимости от клинического фенотипа заболевания. В исследование было включено 129 пациентов с БВ (34 пациента с «печёночным» фенотипом и 95 пациентов с «неврологическим» фенотипом), группу контроля составили 119 здоровых лиц. Продemonстрировано достоверное снижение мышечной массы у пациентов с БВ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении пациентов с «печёночным» и «неврологическим» фенотипом достоверных различий по мышечной массе обнаружено не было.

Для пациентов с ЦП характерна высокая частота выявления саркопении. Так, в работе Nanaï и соавторов [70] у 94 (63%) из 149 пациентов с ЦП было выявлено снижение мышечной массы; А. J. Montano-Loza и соавторы [92]

диагностировали саркопению у 298 (45%) из 699 пациентов. Нами впервые была проведена оценка снижения мышечной массы у пациентов с БВ в зависимости от стадии поражения печени, которая показала более высокую распространённость саркопении при ЦП: признаки саркопении имелись у 11 (33,4%) пациентов с БВ (среди них 9 пациентов имели ЦП). Это проявлялось снижением индекса тощей массы, окружности плеча и окружности мышц плеча у пациентов с ЦП по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Определение уровня альбумина имеет важное значение при оценке нутриционного статуса [5]. Альбумин является надёжным маркером висцерального пула белка [11]. Основные его функции заключаются в поддержании онкотического давления и участии в транспорте различных веществ. Общий белок же является низкочувствительным маркером белково-энергетической недостаточности и может давать ложноотрицательные результаты при повышении фракции глобулинов и обезвоживании [5].

Для пациентов с ЦП характерно снижение висцерального пула белка, что отражено в ряде публикаций [9, 67, 70, 86, 92, 112]. В нашей работе мы также наблюдали снижение висцерального пула белка, что проявлялось снижением содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови пациентов с ЦП в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) [4].

Упомянутое нами выше исследование Н. Geng и соавторов [62] продемонстрировало повышенное содержание жировой массы у пациентов с БВ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При сравнении пациентов с «печёночным» и «неврологическим» фенотипом содержание жировой массы было достоверно ниже у пациентов «неврологического» фенотипа ($P < 0,01$). В нашей работе наблюдалось повышенное содержание жировой массы у пациентов с НЦС: % жировой массы и толщина КЖСТ были достоверно больше у пациентов с НЦС, чем у пациентов с ЦП ($p < 0,05$), и пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). Дефицит жировой массы не был характерен для пациентов с НЦС и был обнаружен лишь у 4 (12,1%) пациентов, все из них имели ЦП [4]. При этом следует отметить, что и частота выявления неврологических проявлений

заболевания была достоверно ниже у пациентов с НЦС: они наблюдались у 33,3% пациентов с НЦС и 95,3% пациентов с ЦП ($p < 0,001$) [4]. Таким образом, наши данные подтверждают наблюдения китайских исследователей [62].

Результаты нашего исследования показали, что у ряда пациентов с НЦС отмечалось снижение мышечной массы на фоне нормального или повышенного содержания жировой массы, что в современной литературе определяется термином «саркопеническое ожирение» — состояние, при котором избыток жировой массы сопровождается снижением мышечной массы (в том числе на фоне нормального ИМТ) [54].

Нами было выявлено снижение калорийности рациона питания у пациентов с БВ за счёт недостаточного потребления общих углеводов и пищевых волокон при избыточном потреблении моно- и дисахаридов, что определяет необходимость контроля над питанием и его своевременной коррекции у этих пациентов.

Нами также был обнаружен ряд взаимосвязей между показателями антропометрии: калорийность рациона была позитивно связана с антропометрическими показателями, характеризующими как жировой компонент состава тела (окружность талии, $p = 0,001$; толщина КЖСТ, $p < 0,05$), так и безжировую массу тела (индекс тощей массы, $p < 0,01$), а так же общую массу тела (ИМТ, $p < 0,001$, окружность плеча, $p = 0,001$). Потребление жира было напрямую связано с ИМТ и показателями, характеризующими жировой компонент состава тела (жировая масса, окружность талии, толщина КЖСТ), $p < 0,05$, а так же с окружностью плеча ($p < 0,05$); потребление белка — с окружностью плеча, $p < 0,05$. Потребление углеводов было позитивно связано с ИМТ ($p < 0,01$), индексом тощей массы и окружностью талии ($p < 0,05$); потребление моно- и дисахаридов — с толщиной КЖСТ ($p < 0,05$). Негативная корреляция наблюдалась между наличием недостаточности питания и калорийностью рациона ($p < 0,001$), потреблением белка, жира, общих углеводов и пищевых волокон ($p < 0,01$).

Таким образом, мы видим выраженную взаимосвязь между показателями антропометрии и потреблением пищевых веществ. Снижение потребления

пищевых веществ у пациентов с БВ, может быть обусловлено наличием тяжёлых неврологических проявлений и дисфагии (большинство пациентов с ЦП имели неврологические проявления заболевания), а также необходимостью ограничения в рационе продуктов с высоким содержанием меди. Это также обуславливает необходимость коррекции рациона питания пациентов с БВ.

Рядом исследований было продемонстрировано негативное влияние недостаточности питания и его взаимосвязь с более высоким риском смертности при отдельных хронических заболеваниях [9, 67, 69, 70, 86, 92, 112]. В нашей работе у пациентов с БВ и ЦП мы наблюдали высокую частоту недостаточности питания, которая, по-видимому, обусловлена выраженным снижением белково-синтетической функции печени, затруднением глотания вследствие экстрапирамидных нарушений (большинство пациентов с ЦП имели неврологические проявления заболевания), необходимостью ограничения поваренной соли (при декомпенсированном ЦП) помимо соблюдения диеты с ограничением меди в рационе, развитием синдрома мальабсорбции.

Полученные данные о нарушении состояния питания при БВ и выявленные дефекты пищевого рациона определили необходимость разработки методов для коррекции последнего. Нами была предложена специализированная диета, включавшая белковую композитную сухую смесь и оценена эффективность её применения.

У обследованных нами пациентов с БВ и ЦП наблюдалось достоверное снижение общей меди и церулоплазмينا, что характерно для данного заболевания. При этом концентрация свободной меди в сыворотке крови достоверно не отличалась в группах исследования и контроля. Вероятно, это связано с тем, что у большинства пациентов с БВ достигнут отрицательный баланс меди на фоне длительной медьэлиминирующей терапии.

Нами была выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией свободной меди и потреблением белка ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении концентрации свободной меди в сыворотке крови при увеличении потребления белка. Это подтверждает целесообразность

ограничения потребления при БВ белковых продуктов с высоким содержанием меди (мясо, птица, субпродукты, морепродукты). Тем не менее, потребление белка пациентами с БВ было ниже рекомендуемого уровня потребления при хроническом гепатите и циррозе печени и составило $1,1 \pm 0,29$ г/кг массы тела в сутки (при рекомендуемой норме потребления 1,2–1,5 г/кг/сут [102]). Таким образом, пациентам требовалось увеличить квоту потребления белка, но избежать увеличения потребления меди. Именно поэтому в своём исследовании мы использовали сухую белково-композитную смесь, не содержащую медь в своём составе, в отличие от обычных смесей для энтерального питания, применяемых для коррекции недостаточности питания [6].

При проведении сравнительного анализа изучаемых параметров до и после диетотерапии у пациентов с БВ, получавших диету с модификацией белкового компонента, статистически значимо улучшились ряд показателей состояния питания: увеличились индекс тощей массы и окружность мышц плеча, уровень общего белка, альбумина и абсолютное число лимфоцитов ($p < 0,05$ при сравнении с группой, получавшей рацион без модификации белкового компонента). Это свидетельствует об эффективности применения диеты с модификацией белкового компонента при БВ. Важно отметить, что у пациентов, получавших модифицированную диету, мы наблюдали также достоверное снижение уровня общего билирубина, что свидетельствует об улучшении печёночной функции [6].

Наши результаты свидетельствуют о том, что при оценке состояния питания пациентов с БВ необходимо уделять усиленное внимание диагностике снижения мышечной массы (саркопении) и оценке висцерального пула белка (общий белок, альбумин), а при составлении рациона питания обеспечивать достаточное содержание белка в рационе, с учётом ограничения медьсодержащих продуктов. Последнее может быть достигнуто за счёт включения в рацион молока и молочных продуктов, а также специализированных продуктов лечебного питания на основе белка молочной сыворотки. При формировании индивидуального рациона необходимо учитывать исходное состояние питания пациента и наличие/отсутствие у него ЦП. Кроме того, мы считаем, что важно избегать

излишних необоснованных диетических ограничений, способствующих развитию недостаточности питания у пациентов с БВ.

Обсуждение результатов анализа маркеров оксидативного стресса

Роль окислительного стресса в патогенезе отдельных хронических заболеваний печени активно изучалась [23, 90, 98]. Ряд работ [78, 93, 111] свидетельствуют о значимом влиянии окислительного стресса на прогрессирование поражения печени при БВ.

В нашем исследовании наблюдалось достоверное повышение содержания МДА в сыворотке крови в группе пациентов с ЦП в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) [4]. Это свидетельствует о повышении окислительного стресса по мере прогрессирования заболевания печени.

Медь вызывает окислительный стресс посредством двух механизмов: путём ускорения образования активных форм кислорода и, при высоких концентрациях, путём ингибирования экспрессии глутатиона [43]. В нашем исследовании мы выявили ряд взаимосвязей между маркерами окислительного стресса и маркерами обмена меди: негативную корреляцию между содержанием МДА и концентрацией, как общей, так и свободной меди в сыворотке крови ($p < 0,001$); и позитивную корреляцию между концентрациями МДА и свободного глутатиона, МДА и витамина Е, а также свободного глутатиона и витамина Е ($p < 0,001$). Прямая связь наблюдалась между концентрацией СЖК и свободной меди ($p < 0,05$), в то время как между содержанием СЖК и общей меди взаимосвязи выявлено не было. Полученные нами результаты противоречат классическим представлениям о роли меди как прооксиданта. Однако, недавнее исследование Р. Tsvetkov и соавторов [125] показало, что внутриклеточное накопление меди вызывает уникальный механизм гибели клеток путём запуска агрегации митохондриальных липоилированных белков и дестабилизации кластерных белков Fe-S. Данный механизм гибели клеток отличается от механизма гибели клеток, связанного с

окислительным стрессом (например, апоптоз, ферроптоз и некроптоз) и получил название «купроптоз» [123, 125].

В недавней работе С. Vanuls и соавторов была показана связь недостаточности питания с повышением окислительного стресса у амбулаторных пациентов с различными заболеваниями [33]. Нами впервые была продемонстрирована взаимосвязь недостаточности питания и повышенного уровня окислительного стресса при БВ. Так, была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием МДА в сыворотке крови и наличием недостаточности питания у пациентов с БВ. Напротив, обратная взаимосвязь была выявлена между сывороточным свободным глутатионом и наличием недостаточности питания.

Результаты нашего исследования идут вразрез с традиционной концепцией окислительного стресса, где медь является прооксидантом, и свидетельствуют о более значимом негативном влиянии недостаточности питания на уровень окислительного стресса при БВ. Уровень окислительного стресса при БВ повышается по мере прогрессирования заболевания печени, что определяет важность своевременной диагностики БВ (на доцирротических стадиях) и своевременном начале медьэлиминирующей терапии. Однако важно уделять внимание не только лекарственной терапии, но и коррекции недостаточности питания у данной категории пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, посвящённые изучению и коррекции состояния питания при БВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БВ относится к числу редких и трудно диагностируемых заболеваний из-за длительного бессимптомного течения и разнообразия клинических проявлений [27]: от бессимптомного течения до тяжёлого поражения печени и нервной системы.

В настоящее время основными принципами лечения БВ являются применение медьэлиминирующих препаратов, соблюдение диеты со сниженным количеством меди в рационе, а при необходимости — проведение трансплантации печени [12, 24]. Недостаточность питания при заболеваниях печени ухудшает прогноз заболевания и ассоциирована с более высоким риском смертности [112]. Однако влияние диеты с ограничением меди в рационе на состояние питания пациентов с БВ требует дальнейших исследований. В связи с этим наше исследование было сфокусировано на диагностике и коррекции недостаточности питания у пациентов с БВ.

В нашей работе все 33 пациента с БВ имели поражение печени, из них у 21 (63,6%) пациента был диагностирован ЦП. Мы выявили более высокую распространённость недостаточности питания при развитии ЦП. Вероятно, это обусловлено выраженным снижением белково-синтетической функции печени, затруднением глотания вследствие экстрапирамидных нарушений (большинство пациентов с ЦП имели неврологические проявления заболевания), необходимостью ограничения натрия (при декомпенсированном ЦП) помимо соблюдения диеты с ограничением меди в рационе, развитием синдрома мальабсорбции.

Недостаточность питания ассоциирована с более высоким уровнем показателей окислительного стресса [33], что негативно влияет на течение заболевания. В нашем исследовании уровень окислительного стресса был выше при циррозе печени, усугублялся при наличии у пациента недостаточности питания и истощении запасов меди на фоне медьэлиминирующей терапии.

Полученные результаты исследования маркеров оксидативного стресса частично противоречат традиционной концепции окислительного стресса при БВ, в которой избыток меди рассматривается как основной прооксидантный фактор и свидетельствуют о более значимом влиянии недостаточности питания на окислительный стресс при БВ.

Результаты оценки фактического питания пациентов с БВ выявили следующие отклонения от рекомендуемых норм в потреблении пищевых веществ: сниженная общая калорийность рациона, недостаточное потребление общего жира, недостаточное употребление общих углеводов и пищевых волокон, при сниженной общей калорийности рациона питания, что способствует развитию недостаточности питания. Следует отметить, что при сниженном употреблении общих углеводов пациенты с БВ употребляли достоверно больше моно- и дисахаридов по % от калорийности рациона, чем лица контрольной группы.

Увеличение потребления белка за счёт многих высокобелковых продуктов (мясо, рыба, птица) нежелательно при БВ, так как это влечёт за собой увеличение потребления меди. В нашем исследовании была выявлена слабая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем свободной меди и потреблением белка ($R=0,348$, $p<0,05$), что подтверждает этот негативный эффект повышения потребления белка на обмен меди при БВ. Тем не менее, потребление белка пациентами с БВ было ниже рекомендуемого уровня потребления на доцирротических стадиях и при циррозе печени и составило $1,1\pm 0,29$ г/кг массы тела в сутки при рекомендуемой норме 1,2–1,5 г/кг/сут [102]. Таким образом, пациентам требовалось увеличить потребление белка, но избежать дальнейшего накопления меди в организме. Поэтому в исследовании мы предложили использовать для питания при БВ сухую белково-композитную смесь, не содержащую медь в своём составе, в отличие от обычных смесей для энтерального питания, применяемых при коррекции недостаточности питания [6].

Результаты оценки эффективности диеты с модификацией белкового компонента у пациентов с БВ показали значимое улучшение некоторых показателей состояния питания (увеличение индекса тощей массы и окружности

мышц плеча, уровня общего белка, альбумина и абсолютного числа лимфоцитов, $p < 0,05$) в группе пациентов, получавших специализированный рацион с модификацией белкового компонента, чего не наблюдалось в группе, получавшей рацион без модификации белкового компонента. Важно отметить, что мы наблюдали также достоверное снижение уровня общего билирубина, что свидетельствует об улучшении функции печени [6].

Результаты нашей работы подтверждают данные других исследований, посвящённых хроническим заболеваниям печени, в том числе при БВ [9, 62, 67, 86]. Но нами впервые проведено исследование особенностей нутриционного статуса с помощью современных методов оценки состояния питания и разработаны принципы индивидуализации диетотерапии при БВ с учётом стадии поражения печени.

ВЫВОДЫ

1. Недостаточность питания при БВ более выражена на стадии ЦП. При этом наблюдается преимущественно снижение мышечной массы и висцерального пула белка, а не жировой массы, что негативно влияет на прогноз заболевания.

2. Необходимость ограничения продуктов с высоким содержанием меди в рационе способствует развитию недостаточности питания при БВ. Для пациентов с БВ были характерны следующие отклонения в потреблении пищевых веществ: недостаточное потребление общего жира, недостаточное употребление общих углеводов и пищевых волокон, при сниженной общей калорийности рациона питания по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и рекомендуемыми нормами потребления. При этом пациенты с БВ, на фоне сниженного потребления общих углеводов, употребляли избыточное количество моно- и дисахаридов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и рекомендуемыми нормами потребления. Установлены достоверные различия по потреблению общего жира при различных стадиях поражения печени: пациенты с ЦП потребляли его достоверно меньше, чем пациенты с НЦС ($p < 0,05$).

3. Наличие недостаточности питания при БВ ассоциировано с повышением окислительного стресса: выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА и наличием недостаточности питания ($R = 0,370$, $p < 0,05$). Уровень окислительного стресса более выражен при наличии ЦП: уровень МДА был достоверно выше у пациентов с ЦП ($p < 0,05$).

4. Применение диеты с модификацией белкового компонента, основанной на включении в рацион питания смеси белковой композитной сухой, обеспечивает улучшение показателей состояния питания пациентов с БВ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с БВ требуется регулярная оценка состояния питания и анализ пищевого рациона.

2. При ведении пациентов с БВ рекомендуется включать в состав мультидисциплинарной команды специалистов врача-диетолога для регулярной оценки состояния питания пациентов и оказания квалифицированной помощи при подборе рациона.

3. Для достижения достаточного потребления белка на фоне ограничения медь-содержащих продуктов следует включать в рацион молоко и молочные продукты, а также специализированные продукты лечебного питания на основе белка молочной сыворотки.

4. Необходимо избегать излишних необоснованных диетических ограничений у пациентов с БВ, получающих медь-элиминирующую терапию. Следует исключать лишь продукты с высоким содержанием меди преимущественно в 1-ый год лечения.

5. При составлении рациона для пациента с БВ рекомендуется учитывать состояние питания пациента и наличие/отсутствие у него ЦП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

БВ – болезнь Вильсона

ГП – глутатионпероксидаза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом

МДА – малоновый диальдегид

МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НЦС – нецирротические стадии

ОГ – окисленный глутатион

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СГ – свободный (восстановленный) глутатион

СЖК – свободные жирные кислоты

СБКС – смесь белковая композитная сухая

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

АТР7А – ген, кодирующий медь-транспортирующую АТФ-азу 7А

АТР7В – ген, кодирующий медь-транспортирующую АТФ-азу 7В

ВССА – аминокислоты с разветвленной цепью (branched chain amino acids)

STR1 – ген, кодирующий белок-транспортер меди 1

STR2 – ген, кодирующий белок-транспортер меди 2

CuZn-СОД – медь-цинк-зависимая супероксиддисмутаза

ESPEN – Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (European

Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

Mn-СОД – марганец-зависимая супероксиддисмутаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. База данных мутаций болезни Вильсона Университета Альберты (Канада) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca>
2. Балашова, М.С. Клиническая ценность секвенирования гена АТР7В в диагностике болезни Вильсона — Коновалова / М.С. Балашова, О.В. Соловьева, С.В. Фастовец [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – № 15 (7). – С. 14–16.
3. Барановский, А.Ю. Современные аспекты лечебного питания при болезни Вильсона — Коновалова: реалии и перспективы / А.Ю. Барановский, А.С. Белодедова, Т.Ф. Федорова [и др.] // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88 – № 4. – С. 12–17.
4. Барановский, А. Ю. Нутриционный статус при болезни Вильсона — Коновалова и его влияние на уровень окислительного стресса / А. Ю. Барановский, А. С. Белодедова, Т. Ф. Федорова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020 – №176 (4). – С. 39–45.
5. Барановский, А.Ю. Диетология 5–е изд. / под ред. А.Ю. Барановского. – СПб.: Питер, 2017. – 1104 с.
6. Барановский, А.Ю. Оценка эффективности диетотерапии с модификацией белкового компонента при болезни Вильсона — Коновалова / А.Ю. Барановский, А.С. Белодедова, Т.Ф. Федорова [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89 – № 3. – С. 97–105.
7. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская [и др.] – М.: Наука, 2009. – 392 с.
8. Гулевская, Т.С. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (Болезнь Вильсона — Коновалова) / Т. С. Гулевская, Р. П. Чайковская, П. Л. Ануфриев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – №14(2). – С. 50–61.
9. Жигальцова, О.А.. Статус питания у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова / О.А. Жигальцова, С.А. Лихачев, И.В.Плешко // Гастроэнтерология

Санкт–Петербурга. – 2011. – № 4. – С.10.

10. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 56–102.

11. Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений пищевого статуса Национальной ассоциации клинического питания [Электронный ресурс]. – Москва, 2013. – Режим доступа: http://dietology-ion.ru/images/Recom_clinic.pdf

12. Клинические рекомендации Союза Педиатров России «Нарушения обмена меди (Болезнь Вильсона) у детей» [Электронный ресурс]. – Москва, 2016. – Режим доступа: <http://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь%20Вильсона%20СПР.v2.pdf>

13. Клинические рекомендации Союза Педиатров России и Ассоциации медицинских генетиков «Нарушения обмена меди (Болезнь Вильсона — Коновалова)

[Электронный ресурс]. – Москва, 2021. – Режим доступа: http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2?ysclid=ltykt3e2uh788558944

14. Коновалов, Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. – М.: Медгиз, 1960. – 556 с.

15. Корой, П.В. Болезнь Вильсона — Коновалова. Часть I: Этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг / П. В. Корой // Вестник молодого учёного. – 2014. – №.7 (3–4). – С. 56–63.

16. Лященко, Ю.Н. Смеси для энтерального питания в России / Ю. Н. Лященко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №2. – С. 134–147.

17. Мамедов И.С. Жидкостная хроматография в клинической лабораторной диагностике. / И.С. Мамедов, И.В. Золкина, П.Б. Глаговский // Лабораторная служба. – 2016. – №5 (1). – С.8–18.

18. Мартинчик, А.Н. Общая нутрициология: Учебное пособие / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 392 с.

19. Мельникова, М.Ю. Геморрагический синдром при гепатолентикулярной дегенерации: клинические особенности / М. Ю. Мельникова, Т. Ф. Федорова, С. В. Лобзин [и др.] // Неврологический журнал. 2014. – № 19 (6). – С. 23–30.
20. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Роспотребнадзором) [Электронный ресурс]. – Москва, 2008. – Режим доступа: <http://legalacts.ru/doc/mr-2312432-08-normy-fiziologicheskikh-potrebnostei-v-energii/?ysclid=ltykfhc9af781234491>
21. Николаев, Д. В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. – 152 с.
22. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. №403 «О порядке ведения Федерального регистра жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» [Электронный ресурс]. – Москва, 2012. – Режим доступа: <http://government.ru/docs/all/81971>
23. Променашева, Т. Е. Роль оксидативного стресса и системы глутатиона в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / Т.Е. Променашева, Л.С. Колесниченко, Н.М. Козлова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №5(99). – С.80–83.
24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона — Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) [Электронный ресурс]. – Москва, 2015. – Режим доступа: <http://med-gen.ru/docs/recomend-vilsona.pdf>
25. Федорова, Т.Ф. Влияние нарушений обмена меди на внутрисосудистую активацию тромбоцитов у больных гепатоцеребральной дистрофией / Т. Ф. Федорова, М. Ю. Мельникова, Л. Ю. Виноградова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 4 (29). – С. 88–92.
26. Хорошилов, И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и

- перспективы лечения / И. Е. Хорошилов // *Лечащий врач*. – 2017. – №8. – С. 36–40.
27. Храмова, Е. Б. Трудный диагноз: пациент с болезни Вильсона — Коновалова / Е. Б. Храмова, Е. Ю. Хорошева, Н. Е. Горохова // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2017. – №2 – С.128–131.
28. Яшин, А. Я. Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса / А. Я. Яшин, Я. И. Яшин // *Аналитика*. – 2011. – №1. – С. 34–43.
29. Abuduxikuer, K. Wilson disease with hepatic presentation in an eight-month old boy / K. Abuduxikuer, L. T. Li, Y. L. Qiu et al. // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2015. – Vol. 21(29) – P. 8981–8984.
30. Ala, A. Wilson disease in septuagenarian siblings: Raising the bar for diagnosis. / A. Ala, J. Borjigin, A. Rochwarger [et al] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 668–670.
31. Anand, A.C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis / A.C. Anand // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2017. – Vol. 7(4). – P. 340–357.
32. Bachmann, H. Wilson's disease in the German Democratic Republic. Genetics and epidemiology / H. Bachmann, J. Lössner, D. Biesold // *Zeitschrift fur innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. – 1979. – Vol. 34. – P. 744–748.
33. Bañuls, C. Role of endoplasmic reticulum and oxidative stress parameters in the pathophysiology of disease-related malnutrition in leukocytes of an outpatient population / C. Bañuls, A.M. de Marañón, I. Castro-Vega [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11.(8) – P. 1838.
34. Bandmann, O. Wilson's disease and other neurological copper disorders / O. Bandmann, K.H. Weiss, S. G. Kaler // *Lancet Neurology*. – 2015. – Vol. 14 (1). – P. 103–113.
35. Beinhardt, S. Long-term Outcomes of Patients With Wilson Disease in a Large Austrian Cohort / S. Beinhardt, W. Leiss, A. Stättermayer [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – Vol. 12 (4). – P. 683–689.
36. Bearn, A.G. Genetic and biochemical aspects of Wilson's disease / A.G. Bearn, H.G. Kunkel // *Am. J. Med.* – 1953. – Vol. 15. – P. 442–446.

37. Bird, R.P. Comparative studies on different methods of malonaldehyde determination / R.P. Bird, H.H. Draper // *Methods in Enzymology*. – 1984. – Vol. 105. – P. 299–305.
38. Brewer, G. J. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? / G.J. Brewer, V. Yuzbasiyan–Gurkan, R. Dick [et al.] // *Journal of the American College of Nutrition*. – 1993. – Vol. 12(5). – P. 527–530.
39. Brewer, G. J. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management / G.J. Brewer. – Boston, M.A.: Kluwer Academic Publishers, 2001. – 120 p.
40. Brewer, G. J. Wilson's disease. In *Neurogenetics scientific and clinical advances* / Ed D.R. Lynch. – 2006. – New York: Taylor and Francis. P. 383–402.
41. Brewer, G. J. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy / G.J. Brewer, C.A. Terry, A. M. Aisen [et al.] // *Archives of Neurology*. – 1987. – Vol. 44 (5). – P. 490–493.
42. Coffey, A. J. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom / A. J. Coffey, M. Durkie, S. Hague [et al.] // *Brain*. – 2013. – Vol. 136 (5). – P. 1476–1487.
43. Chen, Z. Copper homeostasis and copper-induced cell death: Novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging / Z. Chen, Y.Y. Li, X. Liu // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2023. – Vol.169 – P.115839
44. Choe, E. J. A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016 / E.J. Choe, J.W. Choi, M. Kang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 14041.
45. Członkowska, A. Wilson's disease – cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period / A. Członkowska, B. Tarnacka, T. Litwin [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 252 (6). – P. 698-703.
46. Członkowska, A. Wilson disease. *Handbook of clinical neurology* / A. Członkowska, M.L. Schilsky – Elsevier, 2017. – 248 p.
47. Dedoussis, G. V. Wilson disease: high prevalence in a mountainous area of Crete. / G.V. Dedoussis, J. Genschel, T. E. Sialvera [et al] // *Annals of human genetics*. – 2005. – Vol. 69. – P. 268–274.

48. Denny-Brown, D. The effect of BAL (2,3-dimercapto propanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). / D. Denny-Brown, H. Porter // *The New England journal of medicine*. – 1951. – Vol. 245 (24). – P. 917–925.
49. Du, C. Dietary polyunsaturated fatty acids suppress acute hepatitis, alter gene expression and prolong survival of female Long-Evans Cinnamon rats, a model of Wilson disease / C. Du, Y. Fujii, M. Ito // *The Journal of nutritional biochemistry*. – Vol. 15 (5). – P. 273–280.
50. Einer, C. A High-Calorie Diet Aggravates Mitochondrial Dysfunction and Triggers Severe Liver Damage in Wilson Disease Rats / C. Einer, C. Leitzinger, J. Lichtmanegger [et al.] // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 7 (3). – P. 571–596.
51. Elaghor, A. Ghrelin level in patients with liver cirrhosis / A. Elaghor, P. E. S. Salem, E. Azzam [et al.] // *Acta endocrinologica*. – 2019. – Vol.5. – P. 62–68.
52. El Balkhi, S. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. / S. El Balkhi, J. M. Trocello, J. Poupon [et al.] // *Clinica chimica Acta*. – 2011. – Vol. 412 (23–24). – P. 2254–2260.
53. Elsheikh, M. Frailty in end-stage liver disease: Understanding pathophysiology, tools for assessment, and strategies for management / M. Elsheikh, A. El Sabagh, I. B. Mohamed [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – Vol.29 (46). – P. 6028–6048.
54. Eslamparast T. Sarcopenic obesity in cirrhosis – The confluence of 2 prognostic titans / T. Eslamparast, A.J. Montano-Loza, M. Raman // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2018. – Vol. 38. – P. 1706 – 1717.
55. Ferenci, P. Late-onset Wilson's disease / P. Ferenci, A. Członkowska, U. Merle [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132 (4). – P. 1294–1298.
56. Ferenci, P. European Association for the Study of the Liver. Easl clinical practice guidelines: Wilson's disease / P. Ferenci, A. Członkowska, W. Stremmel [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – P. 671–685.
57. Ferenci, P. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. P. Ferenci, K.

- Caca, G. Loudianos [et al.] // *Liver International*. – 2003. – Vol. 23(3). – P. 139–142.
58. Fleischer, B. Zwei vereiterte Falle von grünlicher Verfärbung der Kornea / B. Fleischer // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 1903. – Vol. 41. – P. 489–491.
59. Fleischer, B. Ueber eine der «Pseudosclerose» nahestehende bisher unbekante Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere Hornhautperipherie, Lebercirrhose) / B. Fleischer // *Dtsch. Z. Nervenheilkd.* – 1912. – Vol. 44. – P. 179–201.
60. de Franchis, R. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2022. – Vol.76 (4). – P. 959–974.
61. Frydman, M. Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus / M. Frydman, B. Bonne-Tammir, L.A. Farrer L.A. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1985. – Vol. 82 (6). – P. 1819–1821.
62. Geng, H. Nutritional Status and Body Composition in Wilson Disease: A Cross-Sectional Study From China / H. Geng, S. Wang, Y. Jin [et. al.] // *Frontiers in nutrition* – 2021 – Vol. 8. – P. 790520.
63. Glazebrook, A.J. Wilson's disease / Glazebrook, A.J. // *Edinburgh, Med. J.* – 1945. – Vol. 52. – P. 83–87.
64. Grandis, D. J., Wilson's Disease and Cardiac Myopathy / D.J. Grandis, G. Nah, I, R, Whitman [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 120(11). – P. 2056–2060.
65. Gromadzka, G. Treatment with D-penicillamine or zinc sulphate affects copper metabolism and improves but not normalizes antioxidant capacity parameters in Wilson disease. / G. Gromadzka, A. Karpińska, A. Przybyłkowski // *Biometals*. 2014. – Vol. 27(1). – P. 207–215.
66. Guerrero-Jiménez, M. Wilson disease and psychiatric symptoms: A brief case report / M. Guerrero-Jiménez, C. M. C. D. A. Calahorro, L. G. Rojas // *General Psychiatry*. – 2019. – Vol.32 (3).
67. Güngör, Ş. Nutritional assessment of children with Wilson's disease: Single center experience / Ş. Güngör , M.A. Selimoğlu, F.İ. Varol // *Turk Pediatri Arsivi*. – 2019. –

Vol. 54 (4). – P.246–255.

68. Gupta, A. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential / A. Gupta, S. Lutsenko // *Future Medicinal Chemistry*. –2009. – Vol. 1 (6).– P. 1125–1142.

69. Hanai, T. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. / T. Hanai, M. Shiraki, S. Ohnishi [et al.] // *Hepatology Research*. – 2016. – Vol. 46 (8). – P.743–751.

70. Hanai, T. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis / T. Hanai, M. Shiraki, K. Nishimura [et al.] // *Nutrition*.– Vol. 31(1). – P. 193–199.

71. Hegedus, D. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and beta-cross-laps in Wilson disease. / D. Hegedus, V. Ferencz, P. L. Lakatos [et al] // *Journal of bone and mineral research*. – 2002. – Vol. 17 (11). – P. 1961–1967.

72. Hermann, W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease / W. Hermann // *Annals of Translation Medicine*. – 2019. – Vol. 7 (2). – P. 63.

73. Hill, G. M. Treatment of Wilson's disease with zinc I. Oral zinc therapy regimens / G. M. Hill, G. J. Brewer, A. S. Prasad [et al.] // *Hepatology*. – 1987. – Vol. 7 (3). – P. 522–528.

74. Hsing, J. C. Associations Between Body Fat, Muscle Mass, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study / J. C. Hsing, M. H. Nguyen, B. Yang [et al.] // *Hepatology communications*. – 2019. – Vol. 3(8). – P. 1061–1072.

75. Iorio, R. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-old child with Wilson disease / R. Iorio, M. D'Ambrosi, G. Mazzearella [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2003. – Vol. 36. – P. 637–638.

76. Johncilla, M. Pathology of the liver in copper overload / M. Johncilla, K.A. Mitchell // *Seminars in liver disease*. – 2011. – Vol. 31(3). – P. 239–244.

77. Kalach, N. Acute liver failure from Wilson's disease in five year–old child / N. Kalach, E. G. Seidman, C. Morin et al. // *Can. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 610–612.

78. Kalita, J. A study of oxidative stress, cytokines and glutamate in Wilson disease and their asymptomatic sibilings // *Journal of Neuroimmunology*. – 2014. – Vol. 274 (1-2).–

P. 141–148.

79. Karlas, T. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores / T. Karlas, M. Hempel, M. Tröltzsch et al. // *Scandinavian journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47 (11). P. 1353–1361.

80. Kathawala, M. Insights into the management of Wilson's disease / M. Kathawala, G.M. Hirschfield // *Therapeutic Advances in Gastroenterology* – 2017. – Vol. 10 (11). – P. 889–905.

81. Kayser, B. Ueber ein Fall von angeborenen grünlicher. Verfärbung der cornea / B. Kayser // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 1902. – Vol. 40. – P. 22–25.

82. Kelly, J. Complex reference value distributions and partitioned reference intervals across the pediatric age range for 14 specialized biochemical markers in the CALIPER cohort of healthy community children and adolescents / J. Kelly, J. E. Raizman, V Bevilacqua. *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 450. – P. 196–202.

83. Kieffer, D.A. Wilson disease: At the crossroads between genetics and epigenetics – A review of the evidence / D. A. Kieffer, V. Medici // *Liver Research*. – 2017. – Vol. 1 (2). – P.121–130.

84. Kim, G. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis / G. Kim, S.H. Kang, M. Y. Kim // *PLoS ONE*. – 2017 – 12 (10).

85. Kim, J.W. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases / J.W. Kim, J.H. Kim, J.K. Seo [et al.] // *World journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 5 (3). – P. 156–159.

86. Koofy, N.E. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition among Egyptian children with chronic liver diseases: a single institutional cross-sectional study / N.E. Koofy, E.M. I. Moawad, M. Fahmy [et al.] // *BMC Gastroenterology* – 2019. – Vol. 19. – №223.

87. Krysiak, R. Endocrine Symptoms as the initial Manifestation of Wilson's disease. Vol. 85 / R. Krysiak, G. Handzlik-Orlik, B. Okopien. – 2012.

88. Langwinska-Wosko, E. The sunflower cataract in Wilson disease: pathognomonic

- sign or rare finding? / E. Langwinska-Wosko, T. Litwin, K. Dziezyc [et al]. // *Acta Neurol Belg. Acta neurologica Belgica.* – 2016. – Vol. 116 (3). – P. 325–328.
89. Madakshira, M. G. Liver histology and histochemistry in Wilson disease / M. G. Madakshira, A. Das, M. Umairv [et al.] // *Autopsy and Case Reports.* – 2018. – Vol. 8 (3). – P. 2018026.
90. Masarone, M. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. / M. Masarone, V. Rosato, M. Dallio // *Oxidative medicine and cellular longevity.* – 2018. – Vol.3. – P. 1–14.
91. Moini, M. Recent advances in Wilson disease / M. Moini, U. To, M.L. Schilsky. *Translation Gastroenterology and Hepatology.* – 2021. – Vol. 5 (6). – P. 21.
92. Montano-Loza, A. J. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD–Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis // *Clinical and Translational Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 6 (7). – P. 102.
93. Nagasaka, H. Relationship between oxidative stress and antioxidant systems in the liver of patients with Wilson disease: Hepatic manifestation in Wilson disease as a consequence of augmented oxidative stress // *Pediatric Research.*– 2006.– Vol. 60 (4).– P. 472–477.
94. Nagral, A. Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India / A. Nagral, M.S. Sarma, J. Matthai [et al.] // *Journal of clinical and experimental hepatology.* – 2019. – Vol. 9(1). – P. 74–98.
95. Nutrition Analytics: профессиональный инструмент специалиста по питанию [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://nutrition-analytics.ru>
96. Park, R. H. Wilson's disease in Scotland / R.H. Park, P. McCabe P, G.S. Fell [et al.] // *Gut.* – 1991. – Vol. 32 – P. 1541–1545.
97. Parekh, J. R. Wilson's disease: «face of giant panda» and «trident» signs together / J. R. Parekh, P. R. Agrawal // *Oxford Medical Case Reports.* – 2014. – Vol. 2014 (1). – P. 16–17.
98. Paradies, G. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in

- nonalcoholic fatty liver disease // *World journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20 (39). – P. 14205–14218.
99. Paternostro, R. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and long-term disease monitoring by transient elastography in patients with Wilson disease / R. Paternostro, J. Pfeiffenberger, P. Ferenci [et al.] // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40 (4).– P.894–904.
100. Peters, R. A. British anti-lewisite (BAL) / R.A. Peters, L.A. Stocken LA, R.H.S. Thompson. // *Nature*. – 1945. – Vol. 156. – P. 616–619.
101. Pfeiffer, R. F. Wilson's Disease / R.F. Pfeiffer // *Seminars in neurology*. – 2007. – Vol. 27(2). – P.123–132.
102. Plauth, M. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease / M. Plauth, W. Bernal, S. Dasarathy // *Clinical nutrition*. – 2019. – Vol. 38(2). – P. 485–521.
103. Poujois, A. Wilson's disease: A 2017 update / A. Poujois, F. Woimant // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* – 2018. – Vol. 42(6). – P. 512–520.
104. Poujois, A. Challenges in the diagnosis of Wilson disease / A. Poujois, F. Woimant // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7(2). – P. 67–67.
105. Rachakonda, V. Serum Leptin Is a Biomarker of Malnutrition in Decompensated Cirrhosis / V. Rachakonda, A.A. Borhani, M.A. Dunn [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – P. 0159142.
106. Rivera-Irigoin, R. Nutritional support in patients with liver cirrhosis / R. Rivera-Irigoin, J. Abilés // *Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 35(8). – P. 594–601.
107. Roberts, E.A. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47 (6). – P. 2089–2111.
108. Ruiz-Margáin, A. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis /A. Ruiz // *Revista de gastroenterologia de Mexico (English)*. – 2018. – Vol. 83 (1). – P. 9–15.
109. Saito, T. An assessment of efficiency in potential screening for Wilson's disease / T. Saito. // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 1981. – Vol. 35. –

P.274–280.

110. Sallie, R. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure / R. Sallie, L. Katsiyiannakis, D. Baldwin [et al.] // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16(5). – P. 1206–1211.

111. Sarode, G. V. Metabolomics profiles of patients with Wilson disease reveal a distinct metabolic signature / G.V. Sarode, K. Kim, D.A. Kieffer [et al.] // *Metabolomics*. – 2019. – Vol. 15 (3). – P. 43.

112. Saunders, J. Malnutrition and nutrition support in patients with liver disease / J. Saunders, A. Brian, M. Wright [et al.] // *Frontline Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 1 (2). – P. 105–111.

113. Sidiq, T. Nutrition as a Part of Therapy in the Treatment of Liver Cirrhosis / T. Sidiq, N. Khan // *Journal of Nutrition and Food Sciences*. – 2015. – Vol. 5. – P.11.

114. Seishima, J. A case of Wilson's disease in an elderly patient initially diagnosed with NASH. / J. Seishima, Y. Sakai, N. Kitahara [et al.] // *Shokakibyō Gakkai Zasshi*. – 2015. – Vol. 112 (2). – P. 317–324.

115. Schilsky, M. Hepatocellular copper toxicity and its attenuation by zinc / M. Schilsky, R.R. Blank, M.J. Czaja [et al.] // *The Journal of Clinical Investigations*. – 1989. – Vol. 84 (5). – P. 1562–1568.

116. Schouwink, G. De hepatocerebrale degeneratie, met een onderzoek naar de zinkstofwisseling / G. Schouwink. – M. D. Thesis: University of Amsterdam, 1961.

117. Shah, A. B. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses / A.B. Shah, I. Chernov, H.T. Zhang [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61 (2). – P. 317–328.

118. Siermerling, E. Pseudosclerose mit Cornealring und doppelseitiger Scheinkatarakt, die nur bei seitlicher Beleuchtung sichtbar und die nach der Verletzung durch Kupfersplitter entstehenden Katarakten ähnlich ist / E. Siermerling, H. Oloff // *Klin. Wochenschr.* – 1922. – Vol. 1. – P. 1087–1089.

119. Sini, M. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease / M. Sini, O. Sorbello, A. Civolani [et al.] // *Digestive and liver*

disease. 2012. – Vol. 44 (6). – P.487–491.

120. Soto-Alarcon, S. A. Liver Protective Effects of Extra Virgin Olive Oil: Interaction between Its Chemical Composition and the Cell-signaling Pathways Involved in Protection / S. A. Soto-Alarcon, R. Valenzuela, A. Valenzuela, L. A. Videla // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 75–84.

121. Svetel, M. Long-term outcome in Serbian patients with Wilson disease / M. Svetel, T. Pekmezović, I. Petrović [et al.] // *European journal of neurology*. – 2009. – Vol. 16 (7). – P. 852–857.

122. Sözeri, E. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. / E. Sözeri, D. Feist, H. Ruder. // *Pediatric nephrology*. – 1997. – Vol. 11(3). – P. 307–311.

123. Tang, D. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death / D. Tang, X. Chen, G. Kroemer // *Cell research*. – 2022. – Vol. 32(5). – 417–418

124. Tapiero, H. Trace elements in human physiology and pathology. Copper / H. Tapiero, D.M. Townsend, K.D. Tew // *Biomed Pharmacother*. –2003, Vol. 57(9). – P. 386–398.

125. Tsvetkov, P. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins / P. Tsvetkov, S. Coy, B. Petrova, M. et al. // *Science*. – 2022. – Vol.375 (6586). – 1254–1261

126. Valenzuela, R. Anti-steatotic effects of an n-3 LCPUFA and extra virgin olive oil mixture in the liver of mice subjected to high-fat diet / R. Valenzuela, A. Espinosa, P. Llanos // *Food & function*. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 140–150.

127. Vieira, B. J. Hepatic manifestations of Wilson's disease: 12-year experience in a Swiss tertiary referral centre / B.J. Vieira, M. Fraga, J. Saldarriaga // *Swiss Medical Weekly*. – 2018. – Vol.148. – P. 51–52.

128. Walshe, J.M. Copper chelation in patients with Wilson's disease: a comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride / J.M. Walshe // *The Quarterly journal of medicine*. – 1973. – Vol. 42. – P. 441–452.

129. Walshe, J.M. Tetramolybdate (MoS₄) as an anti-copper agent in man / I.H. Scheinberg, J.M. Walshe [et al.] // *Orphan diseases and orphan drugs*. – Manchester

University Press, 1986. – P. 76–86.

130. Walshe, J. M. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease – a review of 22 patients / J.M. Walshe // *The Quarterly journal of medicine: monthly journal of the Association of Physicians.* – 2013. – Vol. 106 (11). – P.1003–1008.

131. Walshe, J. M. Wilson's disease presenting with features of hepatic dysfunction: a clinical analysis of eighty-seven patients / J.M. Walshe // *The Quarterly journal of medicine.* – 1989. – Vol. 70 (263) – P. 253–263.

132. Weitzman, E. Late onset fulminant Wilson's disease: A case report and review of the literature / E. Weitzman, O. Pappo, P. Weiss [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20(46). – P.17656–17660.

133. Wiernicka, A. Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate / A. Wiernicka, W. Janczyk, M. Dałdalski M. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 19 (27). – P. 4356–4362.

134. Wilson, D.C. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children / D.C. Wilson, M.J. Phillips, D.W. Cox [et al.] // *The Journal of pediatrics.* – 2000. – Vol. 137(5). – P. 719–722.

135. Wilson, S. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver / S. Wilson // *Brain.* – 1912. – Vol. 34. – P. 20–509.

136. Xie, J. J. Wilson's Disease in China / J.J. Xie, Z.Y. Wu // *Neuroscience Bulletin.* – 2017. – Vol. 33 (3). – P. 323–330.

137. Yonezawa, K. Effects of soy protein isolate on LEC rats, a model of Wilson disease: mechanisms underlying enhancement of liver cell damage // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2003. – Vol. 302 (2). – P. 271–274.

138. Žigrai, M. Late-Onset Wilson's Disease / M. Žigrai, M. Vyskocil A. Tóthová [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2020. – Vol. 7. – P. 26.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А1 – Лейпцигская количественная шкала для диагностики болезни Вильсона — Коновалова (2001)

Признак	Выраженность	Балл
Типичные клинические симптомы и признаки		
Кольца Кайзера – Флейшера на роговице глаза	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга	Тяжёлые	2
	Лёгкие	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмина сыворотки	Нормальная (> 0,2 г/л или (> 200 мг/л)	0
	0,1–0,2 г/л или 100–200 мг/л	1
	< 0,1 г/л или < 100 мг/л	2
Гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса	Имеется	1
	Отсутствует	0
Другие методы исследования		
Содержание меди в печени (при отсутствии холестаза)	В 5 раз выше верхней границы нормы (> 4 мкмоль/г или > 250 мкг/г)	2
	0,8–4 мкмоль/г или 50–250 мкг/г	1
	Нормальное (<0,8 мкмоль/г или < 50 мкг/г)	-1
	Наличие роданин–позитивных гранул (при отсутствии возможности количественного определения меди)	1

Продолжение таблицы А1

Признак	Выраженность	Балл
Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)	Нормальная ($< 0,9$ мкмоль/сут $\times 1,73$ м ² или < 57 мкг/сут $\times 1,73$ м ²)	0
	Выше верхней границы нормы в 2 раза и меньше	1
	Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы	2
	Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при приёме D-пенициллина	2
Молекулярно-генетическая диагностика	Мутации в 2-х хромосомах	4
	Мутации в 1 хромосоме	1
	Дефекты мутаций не выявлены	0
Интерпретация результата		
Диагноз установлен		≥ 4
Диагноз сомнителен, необходимо исследование большего числа показателей		3
Диагноз маловероятен		≤ 2

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б1 – Пищевая и энергетическая ценность примерного дня специализированной диеты с модификацией белкового компонента для пациентов с БВ

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Первый завтрак					
Омлет белковый паровой	100	8,4	1,4	2,4	57,0
Каша манная молочная вязкая с сухой белковой композитной смесью	250/20	18,8	16,3	52,5	433,4
Чай с молоком	200	1,4	1,6	16,4	86,0
Второй завтрак					
Яблоко печёное	100	0,4	0,4	9,8	47,0
Обед					
Суп из сборных овощей вегетарианский	300	1,5	2,4	7,7	59,1
Рис отварной	150	3,5	4,0	35,2	191,6
Котлеты куриные паровые	120	22,1	0,8	8,9	118,6
Салат из белокочанной капусты с растительным маслом	140	3,7	10,2	9,7	147,6
Чай без сахара	200	0,0	0,0	0,0	0,0

Продолжение таблицы Б1

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Полдник					
Банан	150	2,3	0,8	31,5	144,0
Ужин					
Запеканка картофельная с овощами	240	7,2	14,2	42,0	326,4
Чай без сахара	200	0,0	0,0	0,0	0,0
На ночь					
Кефир 2,5% жирности	200	5,8	5,0	8,0	106,0
На весь день					
Хлеб пшеничный формовой из муки высшего сорта	120	9,1	1,0	59,0	282,0
Масло растительное	15	0,0	15,0	0,0	134,7
Итого	–	84,1	72,9	283,0	2 133,4

Таблица Б2 – Пищевая и энергетическая ценность примерного дня специализированной диеты без модификации белкового компонента для пациентов с БВ

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Первый завтрак					
Сыр Российский	30	7,0	8,9	0,0	109,2

Продолжение таблицы Б2

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Каша манная молочная вязкая	250	8,8	12,3	48,5	340,0
Чай с молоком	200	1,4	1,6	16,4	86,0
Второй завтрак					
Груша	120	0,5	0,4	12,4	56,4
Обед					
Борщ вегетарианский	300	1,7	2,2	6,9	63,5
Пюре картофельное	150	3,2	1,2	22,1	112,5
Котлеты мясные паровые (телятина)	120	18,9	1,9	8,9	126,7
Салат из моркови с растительным маслом	140	1,7	10,5	8,9	138,6
Чай без сахара	200	0,0	0,0	0,0	0,0
Полдник					
Банан	150	2,3	0,8	31,5	144,0
Ужин					
Запеканка рисовая с творогом	240	12,2	17,0	62,6	453,6
Чай без сахара	200	0,0	0,0	0,0	0,0
На ночь					
Кефир 2,5% жирности	200	5,8	5,0	8,0	106,0
На весь день					
Хлеб пшеничный формовой из муки высшего сорта	120	9,1	1,0	59,0	282,0

Продолжение таблицы Б2

Блюдо	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Масло растительное	15	0,0	15,0	0,0	134,7
Итого	–	72,4	77,5	285,2	2 153,2

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В1 – Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и показателями нутритивного статуса

	R	p
Индекс массы тела/калорийность рациона	0,549	<0,001
Индекс массы тела/потребление белка	0,302	0,088
Индекс массы тела/потребление жира	0,464	0,007
Индекс массы тела/потребление углеводов	0,371	0,033
Индекс массы тела/потребление пищевых волокон	0,180	0,315
Индекс массы тела/потребление моно– и дисахаридов	0,226	0,206
Окружность талии/калорийность рациона	0,539	0,001
Окружность талии/потребление белка	0,321	0,088
Окружность талии/потребление жира	0,367	0,036
Окружность талии/потребление углеводов	0,385	0,027
Окружность талии/потребление пищевых волокон	0,119	0,509
Окружность талии/потребление моно– и дисахаридов	0,061	0,736
Жировая масса, %/калорийность рациона	0,219	0,220
Жировая масса, %/потребление белка	0,021	0,906
Жировая масса, %/потребление жира	0,398	0,022
Жировая масса, %/потребление углеводов	0,015	0,932

Продолжение таблицы В1

	R	p
Жировая масса, %/потребление пищевых волокон	0,033	0,856
Жировая масса, %/потребление моно– и дисахаридов	0,272	0,125
Индекс тощей массы/калорийность рациона	0,450	0,009
Индекс тощей массы/потребление белка	0,300	0,090
Индекс тощей массы/потребление жира	0,301	0,089
Индекс тощей массы/потребление углеводов	0,353	0,044
Индекс тощей массы/потребление пищевых волокон	0,128	0,478
Индекс тощей массы/потребление моно– и дисахаридов	0,072	0,691
Окружность плеча/калорийность рациона	0,543	0,001
Окружность плеча/потребление белка	0,435	0,011
Окружность плеча/потребление жира	0,360	0,039
Окружность плеча/потребление углеводов	0,371	0,033
Окружность плеча/потребление пищевых волокон	0,184	0,307
Окружность плеча/потребление моно– и дисахаридов	0,059	0,743
Окружность мышц плеча/калорийность рациона	0,299	0,091
Окружность мышц плеча/потребление белка	0,337	0,055
Окружность мышц плеча/потребление жира	0,128	0,478
Окружность мышц плеча/потребление углеводов	0,248	0,165
Окружность мышц плеча/потребление пищевых волокон	-0,003	0,989

Продолжение таблицы В1

	R	p
Окружность мышц плеча/потребление моно– и дисахаридов	0,181	0,313
Толщина КЖСТ/калорийность рациона	0,431	0,012
Толщина КЖСТ/потребление белка	0,127	0,481
Толщина КЖСТ/потребление жира	0,437	0,011
Толщина КЖСТ/потребление углеводов	0,263	0,139
Толщина КЖСТ/потребление пищевых волокон	0,198	0,269
Толщина КЖСТ/потребление моно– и дисахаридов	0,358	0,041
Общий белок/калорийность рациона	0,015	0,933
Общий белок/потребление белка	0,135	0,455
Общий белок/потребление жира	0,135	0,452
Общий белок/потребление углеводов	0,011	0,951
Общий белок/потребление пищевых волокон	–0,027	0,880
Общий белок/потребление моно– и дисахаридов	–0,059	0,743
Альбумин/калорийность рациона	–0,126	0,484
Альбумин/потребление белка	0,097	0,591
Альбумин/потребление жира	–0,059	0,744
Альбумин/потребление углеводов	–0,032	0,860
Альбумин/потребление пищевых волокон	–0,017	0,925

Продолжение таблицы В1

	R	p
Альбумин/потребление моно– и дисахаридов	-0,285	0,108
Абсолютное число лимфоцитов/калорийность рациона	0,346	0,049
Абсолютное число лимфоцитов/потребление белка	0,132	0,465
Абсолютное число лимфоцитов/потребление жира	0,193	0,282
Абсолютное число лимфоцитов/потребление углеводов	0,322	0,067
Абсолютное число лимфоцитов/потребление пищевых волокон	0,123	0,495
Абсолютное число лимфоцитов/потребление моно– и дисахаридов	0,318	0,071

Таблица В2 – Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и показателями обмена меди

	R	p
Медь сыворотки крови общая/калорийность рациона	0,060	0,741
Медь сыворотки крови общая/потребление белка	0,283	0,111
Медь сыворотки крови общая/потребление жира	0,185	0,304
Медь сыворотки крови общая/потребление углеводов	-0,048	0,789
Медь сыворотки крови общая/потребление пищевых волокон	0,060	0,740
Медь сыворотки крови общая/потребление моно– и дисахаридов	0,157	0,384

Продолжение таблицы В2

	R	p
Церулоплазмин/калорийность рациона	-0,136	0,449
Церулоплазмин/потребление белка	0,133	0,461
Церулоплазмин/потребление жира	-0,063	0,729
Церулоплазмин/потребление углеводов	-0,174	0,333
Церулоплазмин/потребление пищевых волокон	0,122	0,499
Церулоплазмин/потребление моно- и дисахаридов	0,076	0,674
Медь сыворотки крови свободная/калорийность рациона	0,219	0,220
Медь сыворотки крови свободная/потребление белка	0,348	0,047
Медь сыворотки крови свободная/потребление жира	0,190	0,288
Медь сыворотки крови свободная/потребление углеводов	-0,070	0,697
Медь сыворотки крови свободная/потребление пищевых волокон	-0,000	0,998
Медь сыворотки крови свободная/потребление моно- и дисахаридов	-0,036	0,842

Таблица В3 – Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между уровнем маркеров окислительного стресса и уровнем антиоксидантов

	R	p
Малоновый диальдегид/свободный глутатион	-0,936	<0,001
Малоновый диальдегид/витамин E	-0,895	<0,001

Продолжение таблицы В3

	R	p
Малоновый диальдегид/витамин С	-0,038	0,833
Малоновый диальдегид/СЖК	-0,029	0,875
СЖК/свободный глутатион	0,157	0,383
СЖК/витамин Е	0,148	0,410
СЖК/витамин С	0,259	0,146
Глутатион/витамин Е	0,940	<0,001
Глутатион/витамин С	-0,011	0,952

Таблица В4 – Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между показателями фактического питания и уровнем маркеров оксидативного стресса

	R	p
Малоновый диальдегид/калорийность рациона	-0,307	0,082
Малоновый диальдегид/потребление белка	-0,203	0,257
Малоновый диальдегид/потребление жира	-0,345	0,049
Малоновый диальдегид/потребление углеводов	-0,197	0,272
Малоновый диальдегид/потребление пищевых волокон	-0,113	0,532
Малоновый диальдегид/потребление моно- и дисахаридов	-0,317	0,072
Свободный глутатион/калорийность рациона	0,449	0,009
Свободный глутатион/потребление белка	0,232	0,194

Продолжение таблицы В4

	R	p
Свободный глутатион/потребление жира	0,440	0,010
Свободный глутатион/потребление углеводов	0,305	0,084
Свободный глутатион/потребление пищевых волокон	0,116	0,521
Свободный глутатион/потребление моно– и дисахаридов	0,405	0,019
Витамин E/калорийность рациона	0,392	0,024
Витамин E/потребление белка	0,182	0,312
Витамин E/потребление жира	0,330	0,061
Витамин E/потребление углеводов	0,297	0,093
Витамин E/потребление пищевых волокон	0,110	0,514
Витамин E/потребление моно– и дисахаридов	0,378	0,030
Витамин C/калорийность рациона	0,004	0,984
Витамин C/потребление белка	-0,078	0,667
Витамин C/потребление жира	0,075	0,667
Витамин C/потребление углеводов	0,100	0,578
Витамин C/потребление пищевых волокон	0,276	0,120
Витамин C/потребление моно– и дисахаридов	0,236	0,187
СЖК/калорийность рациона	0,203	0,257
СЖК/потребление белка	-0,038	0,832
СЖК/потребление жира	0,163	0,364

Продолжение таблицы В4

	R	p
СЖК/потребление углеводов	0,190	0,291
СЖК/потребление пищевых волокон	0,075	0,680
СЖК/потребление моно– и дисахаридов	0,166	0,355

Таблица В5 – Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между уровнем маркеров оксидативного стресса и наличием недостаточности питания

	R	p
Малоновый диальдегид/наличие недостаточности питания	0,370	0,034
Свободный глутатион/наличие недостаточности питания	-0,366	0,036
Витамин Е/наличие недостаточности питания	-0,308	0,081
Витамин С/наличие недостаточности питания	0,082	0,649
СЖК/наличие недостаточности питания	-0,008	0,966

Таблица В6 – Корреляционные коэффициенты (R по Спирмену) между уровнем маркеров оксидативного стресса и показателями обмена меди

	R	p
Малоновый диальдегид/медь сыворотки крови общая	-0,511	0,002
Малоновый диальдегид/медь сыворотки крови свободная	-0,500	0,003
Малоновый диальдегид/церулоплазмин	-0,230	0,197
Свободный глутатион/медь сыворотки крови общая	0,457	0,007

Продолжение таблицы В6

	R	p
Свободный глутатион/медь сыворотки крови свободная	0,467	0,006
Свободный глутатион/церулоплазмин	0,174	0,131
Витамин E/медь сыворотки крови общая	0,471	0,006
Витамин E/медь сыворотки крови свободная	0,497	0,003
Витамин E/церулоплазмин	0,202	0,260
Витамин C/медь сыворотки крови общая	0,036	0,843
Витамин C/медь сыворотки крови свободная	0,062	0,732
Витамин C/церулоплазмин	0,026	0,887
СЖК/медь сыворотки крови общая	0,305	0,084
СЖК/медь сыворотки крови свободная	0,409	0,018
СЖК/церулоплазмин	0,043	0,811