



В.Г. Вахарловский¹,
Ф.К. Лагкуева², С.О. Кусова³,
Т.И. Цидаева⁴

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отга РАМН¹,
Санкт-Петербург;
Республиканская медико-
генетическая консультация²;
Республиканский центр
планирования семьи и репродукции³;
Кафедра акушерства и гинекологии
ФУВ Северо-Осетинской
государственной медицинской
академии⁴, г. Владикавказ

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

■ Представлены данные о течении беременности и родов у 3 женщин с гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД) — редким заболеванием аутосомно-рецессивного типа наследования. У одной из них ГЛД была диагностирована до беременности и начато лечение купренилом не прекращали во время беременности. Прогрессирования симптомов ГЛД при этом не наблюдалось. У двух других больных беременность и роды явились провоцирующими факторами для манифестации характерных симптомов ГЛД. Однако диагноз был установлен только после родов и специфического лечения купренилом во время беременности эти женщины не получали. У всех женщин беременность закончилась рождением здоровых детей. Терапевтического действия купренила на плод у первой беременной выявлено не было. Таким образом, ГЛД не противопоказан для вынашивания беременности, но при этом необходимо обязательное применение купренила для предупреждения обострения течения заболевания.

■ **Ключевые слова:**

гепатолентикулярная дегенерация, беременность, роды, купренил, новорожденный, благоприятный исход

Гепатолентикулярная дегенерация — ГЛД (болезнь Вильсона–Коновалова) является наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, распространение которого в среднем равно 1:30 000 человек. В основе патологии лежит генетически обусловленное нарушение обмена меди, которая не утилизируясь, накапливается в токсических концентрациях в основном в клетках печени и головного мозга. Мутантный ген ГЛД локализован на длинном плече 13-й хромосомы на участке q14.13–q21.1. Известно не менее 70 мутаций гена. Наиболее частой в американской и европейской популяциях является замена гистидина на глицин в 1069 положении белка АТФазы Р-типа, ответственного за транспорт меди [7].

У больных ГЛД резко снижена концентрация основного медьсодержащего белка сыворотки крови церулоплазмينا (ЦП) и повышено содержание меди в различных тканях организма. Особенно чувствительны к интоксикации медью печень и подкорковые структуры головного мозга, поэтому клиника ГЛД манифестирует главным образом в виде подкорковой экстрапирамидной недостаточности и непременно в сочетании с той или иной степенью выраженности поражения печени, т. е. с явлениями хронического «вильсоновского» гепатита. Характер клинической картины и последовательность развития симптомов на разных стадиях и при разных клинических формах ГЛД варьируется. Так, при висцеральной форме ГЛД доминирует нарушение печени, а при неврологической форме (дрожательной или дрожательно-ригидной) хронический гепатит может протекать бессимптомно. Средний возраст манифестирования неврологических симптомов у больных ГЛД составляет $23,0 \pm 6,1$ лет, висцеральных — $12,0 \pm 8,3$ лет [4]. Кардинальными признаками ГЛД являются сниженный уровень ЦП в сыворотке крови и наличие медных роговичных колец Кайзера–Флейшера. Поводом к исследованию этих знаков может быть обнаружение у больного признаков хронического гепатита при отрицательных вирусологических тестах и даже при отсутствии неврологической симптоматики. Лечение больных ГЛД заключается в постоянном применении медигонной терапии (купренил или его аналог пеницилламин, триентин, сульфат цинка) в

сочетании с проведением общепринятой терапии, направленной на поддержание оптимальной функциональной способности печени и головного мозга [1, 2].

В отечественной и зарубежной литературе достаточно полно изложены клиничко-генетические и терапевтические вопросы ГЛД [6, 8 и др.]. Вместе с тем особенности течения ГЛД у женщин во время беременности в литературе освещены довольно скудно [3, 10]. Sternlieb [9] суммировал по данным литературы за последние 25 лет сообщения о 111 женщинах, у которых было 153 беременности, закончившиеся рождением 144 здоровых детей; у 9 наблюдались хромосомные, моногенные заболевания и врожденные пороки развития, не зависящие от ГЛД матери. Детальных описаний течения беременностей и родов у больных ГЛД и динамики процесса основного заболевания на фоне беременности пациенток в доступной литературе мы не нашли.

Полагаем, проблема беременности и родов у больных ГЛД женщин представляет практический интерес как для акушеров-гинекологов, так и для невропатологов.

Представляем описание трех больных ГЛД, которых мы наблюдали во время беременности и родов.

Первое наблюдение. Больная Я.Л., 1971 года рождения, росла и развивалась без особенностей, кроме наблюдавшейся с дошкольного возраста склонности к запорам («мама всегда заваривала слабительный чай»). В 16 лет перенесла острый вирусный гепатит в тяжелой форме. В возрасте 22 лет была закрытая черепно-мозговая травма, через 5 месяцев после которой изменилась речь. Посторонним стало трудно понимать речь больной. Появилась дизартрия со слитным произношением звуков. По истечении еще 4 месяцев сначала посторонние, а затем и сама больная, заметили ухудшение походки из-за появившейся скованности в ногах, дрожание рук, усиливающееся при любом физическом напряжении, и изменение почерка. Состояние больной заметно ухудшалось, и через 6 месяцев после появления первых признаков болезни она уже не могла себя обслуживать: самостоятельно одеваться, владеть столовыми приборами и т. д. Прогрессирующая экстрапирамидная подкорковая недостаточность у больной была расценена как навязчивые движения вследствие невроза, а затем был выставлен диагноз гиперкинетической формы рассеянного склероза.

Через 2 года после манифестации неврологических симптомов ГЛД в профильной клинике Кубанского медицинского института (г. Краснодар) больной был исследован в сыворотке

крови уровень ЦП — 24 мг/л (норма 300–360 мг/л) и произведен осмотр роговицы глаз через щелевую лампу (выявлены медные роговичные кольца Кайзера–Флейшера). Лабораторно-биохимические тесты, характеризующие функциональную способность печени, оставались в пределах нормы, что нередко наблюдается при неврологической форме ГЛД. На основании сочетания у больной неврологической симптоматики, гипоцерулоплазминемии и колец Кайзера–Флейшера) был выставлен диагноз: ГЛД, дрожательно-ригидная форма. Назначено лечение, направленное на поддержание оптимальной функциональной способности печени и специфическое лечение в виде купренила. На фоне применения купренила состояние больной значительно улучшилось. С июля 2000 г. (29 лет) регулярно получала купренил по 1050 мг/день. Через полгода лечения больная получила возможность себя обслуживать и ходить без посторонней помощи.

Гинекологически: месячные с 14 лет по 2–3 дня с промежутком 27 дней, обильные, безболезненные. Четыре беременности, наступившие на фоне выраженной клинической неврологической вильсоновской симптоматики по рекомендации акушеров-гинекологов были прерваны в I триместре.

Пятая беременность наступила после медико-генетического консультирования больной, достижения стойкой ремиссии основного заболевания, бесперебойного обеспечения ее купренилом. Учитывая редкость распространения и аутосомно-рецессивный тип наследования ГЛД, вероятность рождения больного ребенка была расценена менее 1%. Благоприятный медико-генетический прогноз основывался также на отсутствии данных о родственности брака между супругами, на отсутствии аналогичной симптоматики у супруга, на нормальных показателях содержания ЦП в сыворотке его крови. Имеющиеся в настоящее время возможности молекулярно-генетического исследования гомо- и гетерозиготного носительства гена ГЛД в нашем случае не использовались.

Учитывая данные о том, что препараты купренила способствуют снижению процессов образования межмолекулярных связей коллагена и способны вызывать у плода повышенную эластичность кожи и сухожилий в виде псевдосиндрома Элерса–Данло, а также наш собственный предыдущий опыт ведения беременности на фоне применения купренила [3, 5], был предложен следующий план ведения беременности и родов у нашей пациентки: на весь период беременности. В целях снижения возможного те-

ратогенного эффекта, дозу купренила довести до 450 мг в день; в I и в конце II триместра беременности провести профилактические курсы терапии, направленной на поддержание оптимальной функциональной способности печени (капельницы 5% раствора глюкозы с витаминами, эссенциале, растительные желчегонные препараты, рибоксин); беременность пролонгировать под эхографическим контролем плода при общепринятых сроках 10–12 и 19–20 недель беременности в целях исключения врожденных пороков и аномалий развития, независимых от патологии беременной; за 2 недели до предполагаемого срока родов для профилактики тромбоцитопении (ожидаемое осложнение купренила) и возможного осложнения родов кровотечением, полностью отменить прием купренила; родоразрешение провести путем операции кесарева сечения в целях предотвращения неврологической подкорковой симптоматики, которая могла бы быть спровоцирована потужным периодом родов.

Беременность у нашей пациентки протекала без особенностей и в сроке 40 недель общепринятым методом ей была произведена операция кесарева сечения. Родилась девочка с массой тела 2850 г и длиной 48 см, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Послеоперационный период у матери и ранний период новорожденности у девочки протекали без осложнений и через 15 дней они были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Принимая во внимание возможность обострения основного заболевания у матери на фоне лактации, девочка была переведена на искусственное вскармливание, а женщина возобновила прием купренила в дозе 600 мг в день. Ухудшения неврологической симптоматики при этом не отмечалось.

Второе наблюдение. Больная У.О., 1980 года рождения, до 19-летнего возраста росла и развивалась без особенностей, за исключением частых носовых кровотечений, наблюдавшихся в первые 10 лет жизни и проявлений вегето-сосудистой дистонии в предпубертатном периоде. Менструации с 15 лет, цикличностью через 30 дней, по 4–5 дней, умеренные, безболезненные, регулярные. В браке с 17 лет, имела 4 беременности, из которых первая завершилась самопроизвольным выкидышем при сроке беременности 15/16 недель; вторая — медицинским абортom, и третья — замершая при сроке 7/8 недель.

Четвертая беременность завершилась самопроизвольными преждевременными родами при сроке 34/35 недель, в ножном предлежании, плодом женского пола массой 2250 г, длиной 43 см,

с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. С рождения на искусственном вскармливании. Далее ребенок развивался соответственно возрасту.

Обращает внимание характер течения беременности у нашей пациентки, которую с первых недель беременности с нарастанием симптомов беспокоили общая слабость, повышенное слюноотделение, затруднения при глотании, нарастающая шаткость при ходьбе. Это состояние наблюдалось всю беременность и расценивалось как проявления вегето-сосудистой дистонии. Признаков гестоза не отмечалось. Результаты общепринятых лабораторно-биохимических и бактериологических исследований были в пределах нормы. На второй день после родов состояние У.О. резко ухудшилось: значительно увеличилась саливация, появилась дизартрия, дисфония, насильственный оскал, дрожание в руках, которое не отмечалось в состоянии покоя, и резкая мышечная скованность в ногах. При неврологическом осмотре обращали внимание отчетливая экстрапирамидная подкорковая недостаточность и отсутствие патологических неврологических знаков. При осмотре глаз с щелевой лампой выявлены кольца Кайзера-Флейшера. Уровень ЦП в сыворотке крови равен 0,1 мг/л. Больной был выставлен диагноз ГЛД, дрожательно-ригидная форма, назначено соответствующее лечение.

В связи с появившейся неврологической симптоматикой новорожденному было назначено еще в родильном доме искусственное питание.

Таким образом, признаки ГЛД у У.О. в виде общих неспецифических проявлений начались во время беременности и роды явились провоцирующим фактором манифестации экстрапирамидной подкорковой недостаточности, специфичные для ГЛД. Возможно, если бы родоразрешение было выполнено путем операции кесарева сечения, т. е. был бы исключен потужной период, что является сильным стрессом для центральной нервной системы, была бы отдалена манифестация неврологических симптомов ГЛД. Полагаем, что если бы больная получала пеницилламин во время беременности, то это способствовало бы предотвращению развития тяжелых признаков ГЛД.

Третье наблюдение. У больной, описанной нами ранее [3], легкие проявления неврологической симптоматики появились за 2 года до беременности и резко прогрессировали на ее фоне. Причем наиболее яркая манифестация симптомов отмечалась во II триместре беременности, когда больная стала жаловаться на повсеместную мышечную слабость, повышенную раздражительность, плаксивость. Постепенно

усилились дизартрия, дрожание рук по экстрапирамидному типу. Женщина была родоразрешена через естественные пути, но уже в раннем послеродовом периоде наблюдалось резкое ухудшение состояния больной: появилось дрожание в ногах и туловища, изменилась походка. Через несколько месяцев после родов больная уже не могла себя обслуживать. Был выставлен диагноз рассеянный склероз гиперкинетической формы и определена инвалидность 1-й группы. Только через три года после родов был выставлен истинный диагноз ГЛД, дрожательная форма. Отметим, что дочери больной в настоящее время 23-й год. Она практически здоровый человек.

Приведенные наблюдения беременных, страдающих ГЛД, позволяют сделать следующее заключение:

– своевременная диагностика ГЛД и адекватное лечение в период подготовки и/или в процессе беременности позволяют предотвратить обострение неврологической вильсоновской симптоматики у женщин и получить благоприятный исход беременности;

– купренил, назначаемый в малых дозах, не оказывает тератогенного влияния на плод;

– ГЛД не служит противопоказанием для беременности, однако в отсутствие адекватного лечения беременность может способствовать обострению и прогрессированию основного заболевания;

– во избежание ухудшения клинической картины ГЛД целесообразно родоразрешение женщин производить путем кесарева сечения; не рекомендовать грудное вскармливание младенца.

Литература

1. Вахарловский В.Г. Наблюдение за больными гепатолентикулярной дегенерацией, получающими пеницилламин более 20 лет // Человек и лекарство. Материалы 3-го Российского Национального конгресса. — М., 1996. — С. 89.
2. Вахарловский В.Г., Никитина Л.И., Бондарчук А.Н. Применение пеницилламина при болезни Вильсона-Коновалова // Клиническая медицина. — 1980. — № 1. — С. 56–64.
3. Вахарловский В.Г., Мартышин М.Я., Алипов В.И. Особенности течения гепатолентикулярной дегенерации у женщин // Вопросы охраны материнства и детства. — 1982. — № 3. — С. 62–66.
4. Вахарловский В.Г., Веровая А.В. К особенностям висцеральных проявлений болезни Вильсона-Коновалова // Советская медицина. — 1989. — № 1. — С. 56–64.
5. Вахарловский В.Г., Монахова А.П., Сергеев М.М., Кошелева Н.Г. Успешное применение пеницилламина во время беременности у больной склеродермией // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — СПб., 1996–1997. — С. 37–39.
6. Лекарь П.Г., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. — Л., 1984. — 208 с.
7. Bull P.C., Thomas G.R., Cox D.W. et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to Munc18 gene // Nature Genet. — 1993. — Vol. 5. — P. 327–337.
8. Owen C.A. Wilson's disease: The Etiology, Clinical Aspects, and Treatment of Inherited Copper Toxicosis // Noyes publications, New Jersey USA. — 1981. — 215 p.
9. Sternlieb J. Wilson's Disease and Pregnancy // Hepatology. — 2000. — Feb. 31 (2). — P. 531–532.
10. Walshe J.M. Pregnancy in Wilson's disease // Q.J. Med. — 1977. — Jan. 46(181). — P. 73–83.

PREGNANCY AND DELIVERY IN PATIENTS WITH HEPATOLENTICULAR DEGENERATION

Vakharlovsky V.G., Lagkueva F.K., Kusova S.O., Tzidaeva T.I.

■ **The summary:** Data of pregnancy course and delivery in 3 patients with hepatolenticular degeneration (GLD) — a rare disease of autosomal recessive inheritance pattern are presented. In one case GLD was diagnosed prior pregnancy and treatment with cuprenil was continued during pregnancy. No progressive GLD clinical symptoms were observed. However pregnancy and delivery appeared to provoke GLD typical manifestations in other two patients. They have not got specific treatment with cuprenil during pregnancy as disease was diagnosed only after delivery.

Deliveries in patients with GLD were successful and the newborns were healthy. No evidence of cuprenil teratogenic effect on fetus was revealed in the first case.

This GLD is not contraindication for successful pregnancy but it is necessary to use cuprenil for prevention of disease exacerbation.