



**БОЛЕЗНЬ
ВИЛЬСОНА-
КОНОВАЛОВА**



Синонимы

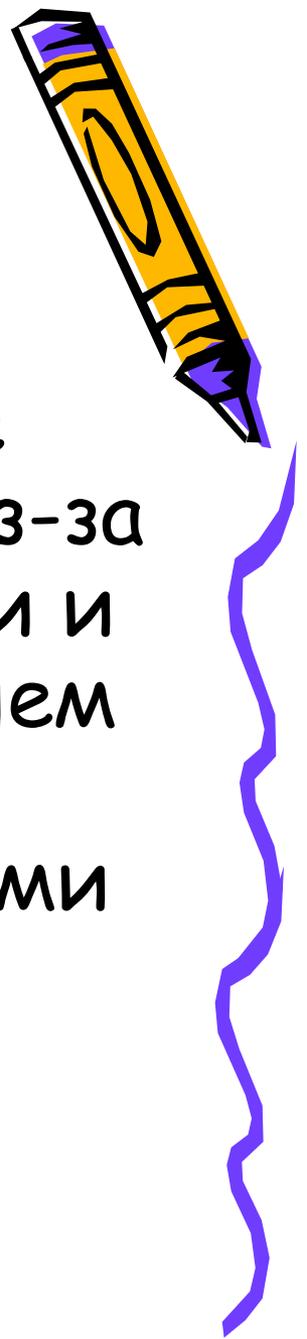


- гепатоцеребральная дистрофия
- гепатолентикулярная дегенерация
- болезнь Вильсона



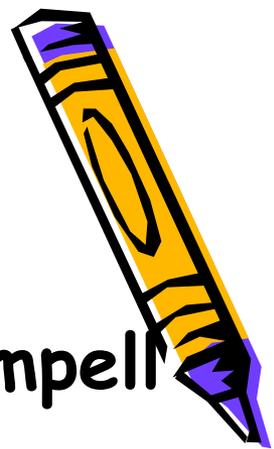
Определение

- Тяжелое наследственное прогрессирующее системное заболевание, возникающее из-за нарушения метаболизма меди и характеризующееся сочетанием цирроза печени с дегенеративными изменениями базальных ганглиев, преимущественно чечевицеобразных ядер.



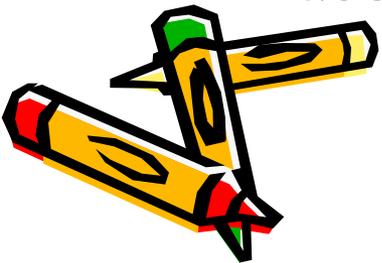
Из истории

- 1883г.,1898г. - **C. Westphal** и **A. Strumpell** описали заболевание, названное «псевдосклерозом» за клиническое сходство с рассеянным склерозом.
- 1902г.,1903г. - **V. Kayser** и **D. Fleischer** отметили отложение серовато-бурого пигмента в роговице у больных с подобной симптоматикой (кольцо Кайзера-Флейшера)



Из истории

- 1912г. - **S.A.K. Wilson** опубликовал работу, где дал описание клинической симптоматики нового заболевания, характеризовавшегося сочетанным поражением печени и мозга - прогрессирующей гепатолентикулярной дегенерацией. Морфологически определялись двусторонние изменения чечевицеобразных ядер, в печени - цирроз.
- 1960г. - **Н.В. Коновалов** описал основные клинические проявления заболевания, показал, что изменения в мозге носят диффузный характер и создал подробную оригинальную классификацию болезни.



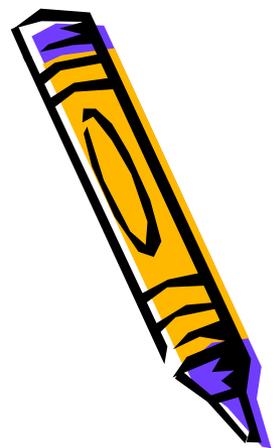
Распространённость

- 1 случай на 50000-100000 в США
- лица мужского и женского пола заболевают с одинаковой частотой



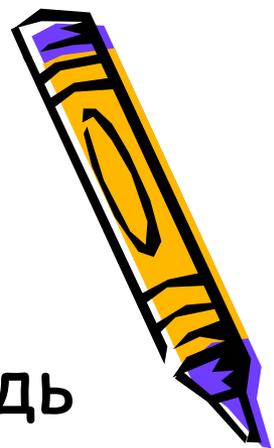
Генетический дефект

- *локус* —13q14.3
- *тип наследования* — аутосомно-рецессивный
- *белок* - медьтранспортирующая АТФаза (участвует в синтезе церулоплазмينا)



Патогенез

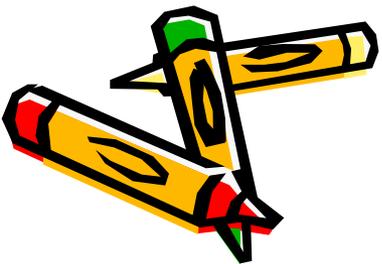
Нарушение образования церулоплазмина (связывает медь в крови) и экскреции меди с желчью → отложение меди в органах и тканях (в первую очередь в печени и головном мозге) → высокая цитотоксичность меди; при нарушении функций печени — аутоинтоксикация продуктами распада белков.



Патологическая анатомия

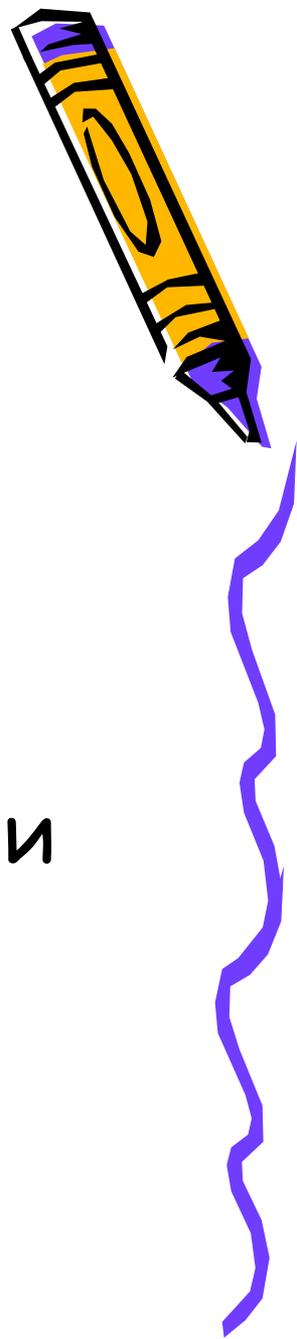


- Головной мозг: кирпично-красные базальные ганглии, размягчение чечевицеобразных ядер, особенно скорлупы с образованием мелких кист и сморщиванием, повреждение других подкорковых ядер.



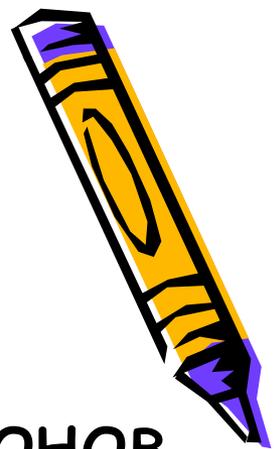
Патологическая анатомия

- Уменьшение печени (атрофический цирроз)
- Увеличение селезенки
- Отложение меди в роговице, имеющее желтый, зеленый или коричневый цвет (кольцо Кайзера-Флейшера)



Световая микроскопия

В головном мозге— гибель нейронов, аксональная дегенерация, появление протоплазматических астроцитов, глии Альцгеймера (крупные, без цитоплазмы голые ядра, из обычных астроцитов), клеток Опальского (клетки с очень большим телом, со сморщенным ядром).

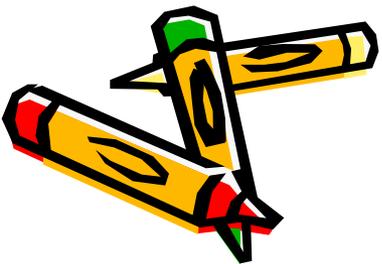
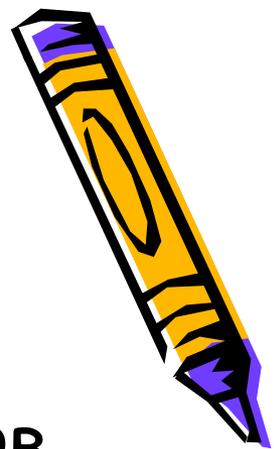


Световая микроскопия

В печени - чередование участков нормальной ткани с участками некроза и островками регенерации.

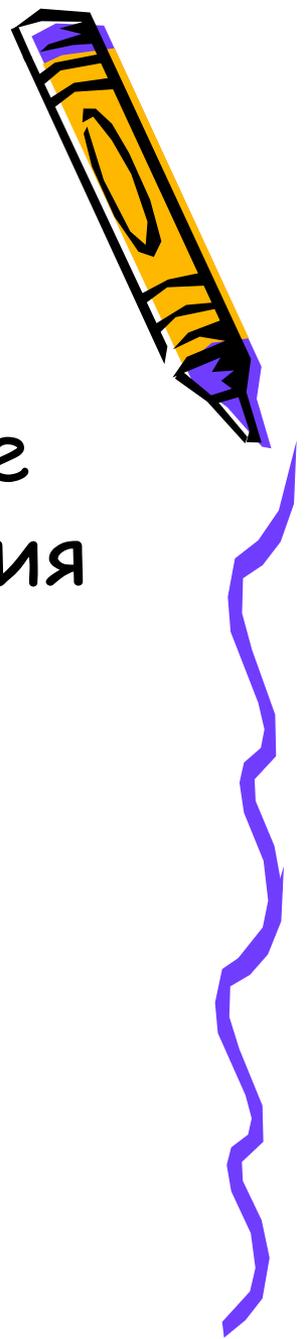
В почках - дегенерация эпителия канальцев.

В сосудах - размножение клеток адвентиции и эндотелия с отложением в них липидов => атония сосудов, множественные стазы, периваскулярный отек, геморрагии.



Электронная микроскопия

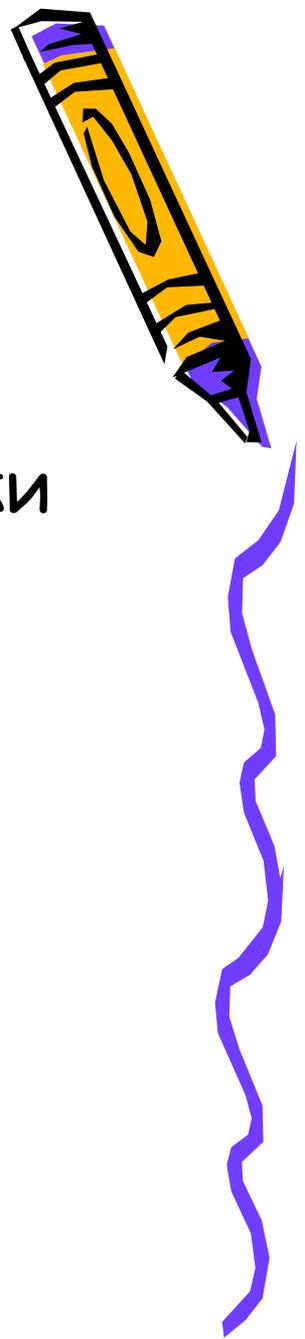
- включения меди в цитоплазме гепатоцитов, в клетках эпителия почечных канальцев
- отложение липофусцина из-за окисления лизосомальных липидов.



Клиника

Соматические проявления:

- кольцо желтого, зеленого или бурого цвета по периферии роговой оболочки (кольцо Кайзера-Флейшера)
- желтовато-коричневая пигментация кожи туловища и лица
- гепатоспленомегалия, цирроз печени или хронический гепатит
- калькулезный холецистит
- реактивный панкреатит



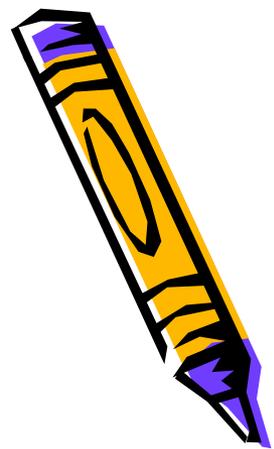
Клиника



Соматические проявления:

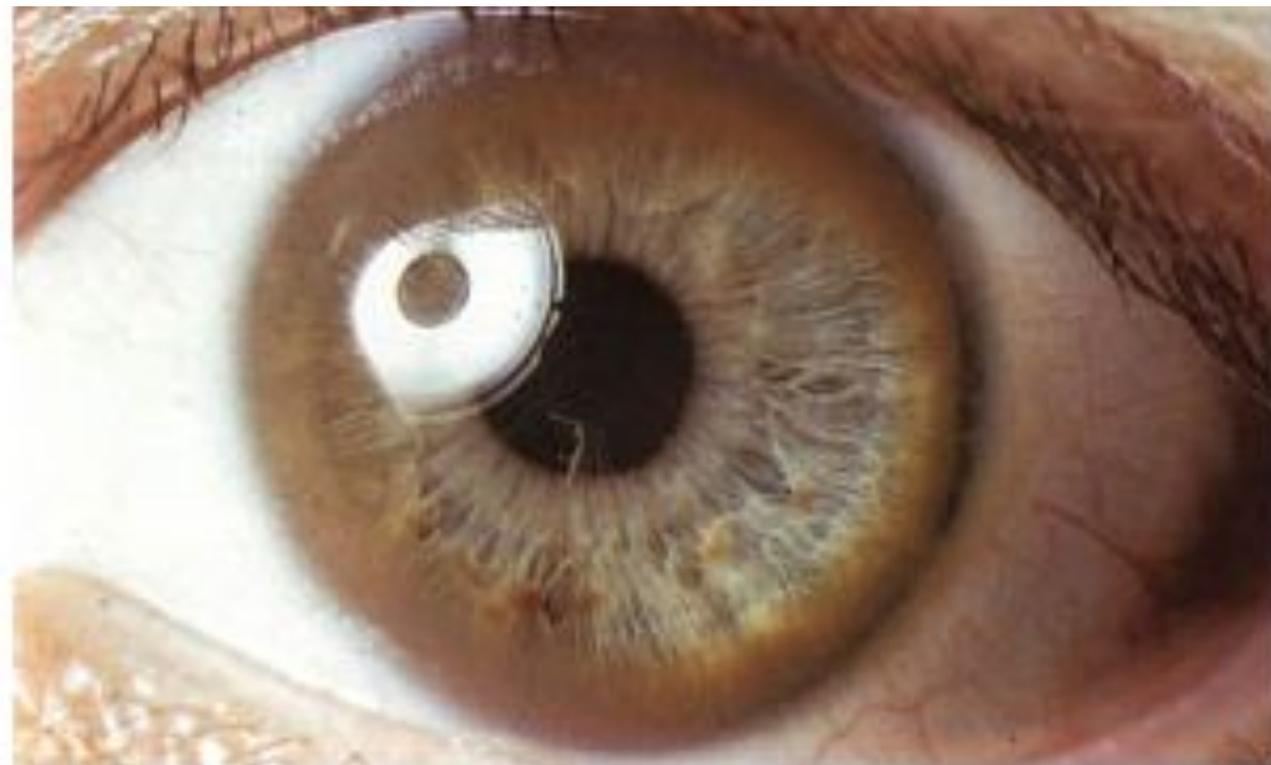
- гломерулонефрит, метаболическая нефропатия
- гемолитическая анемия
- уменьшение объема движений в суставах (контрактуры и анкилозы суставов), системный остеопороз, патологические переломы



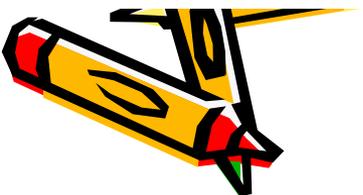


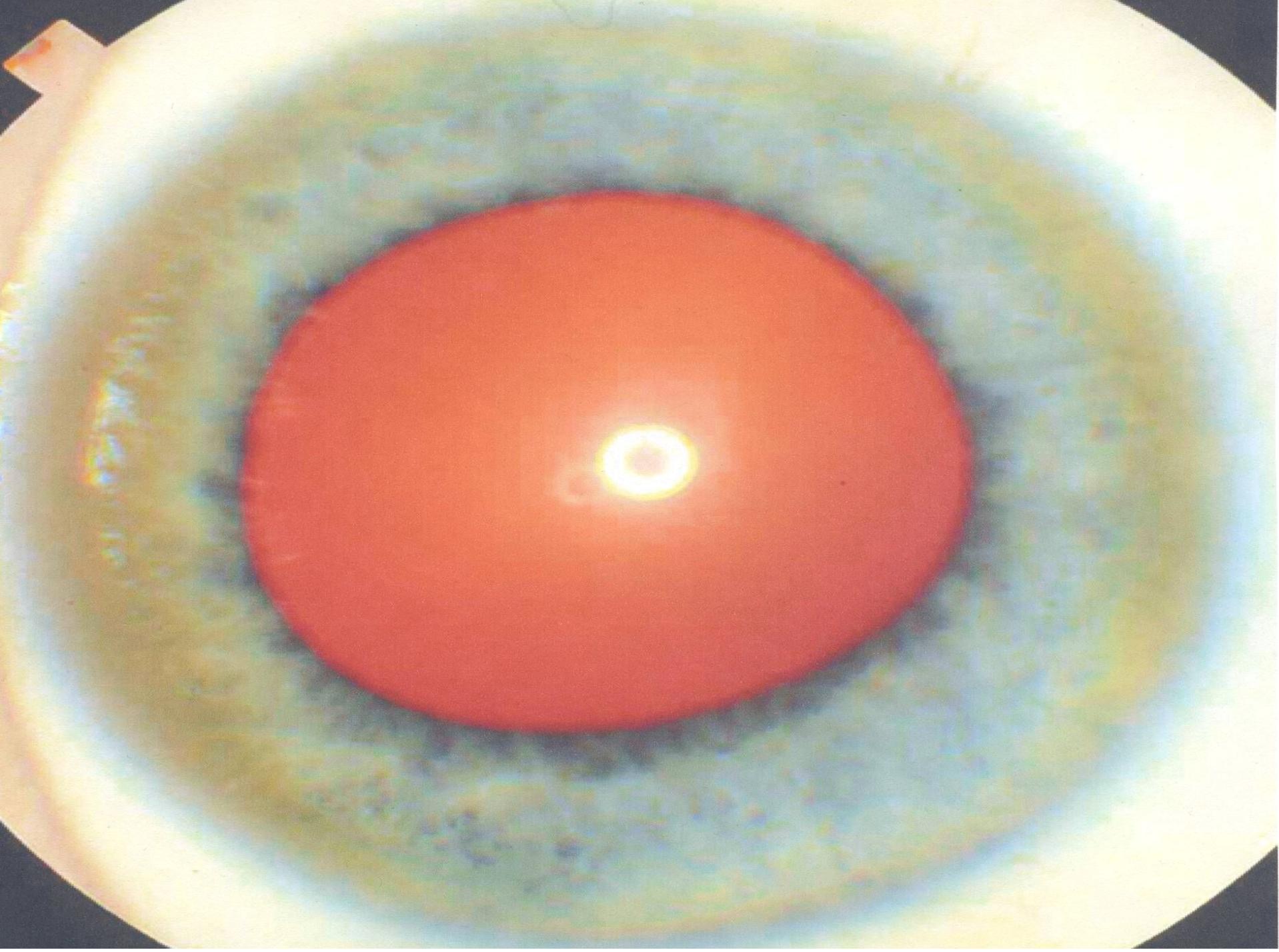
Роговичное кольцо Кайзера - Флейшера

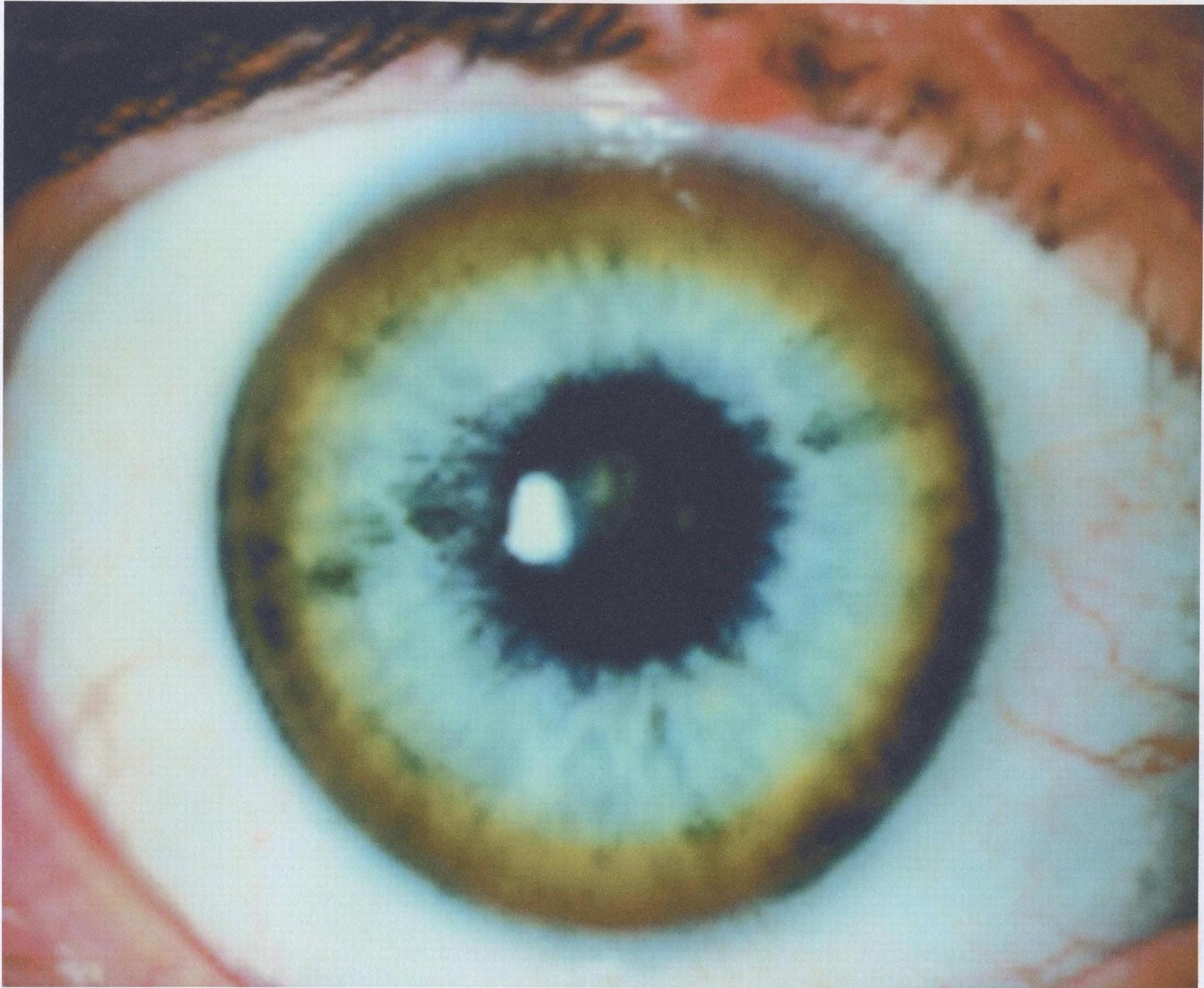


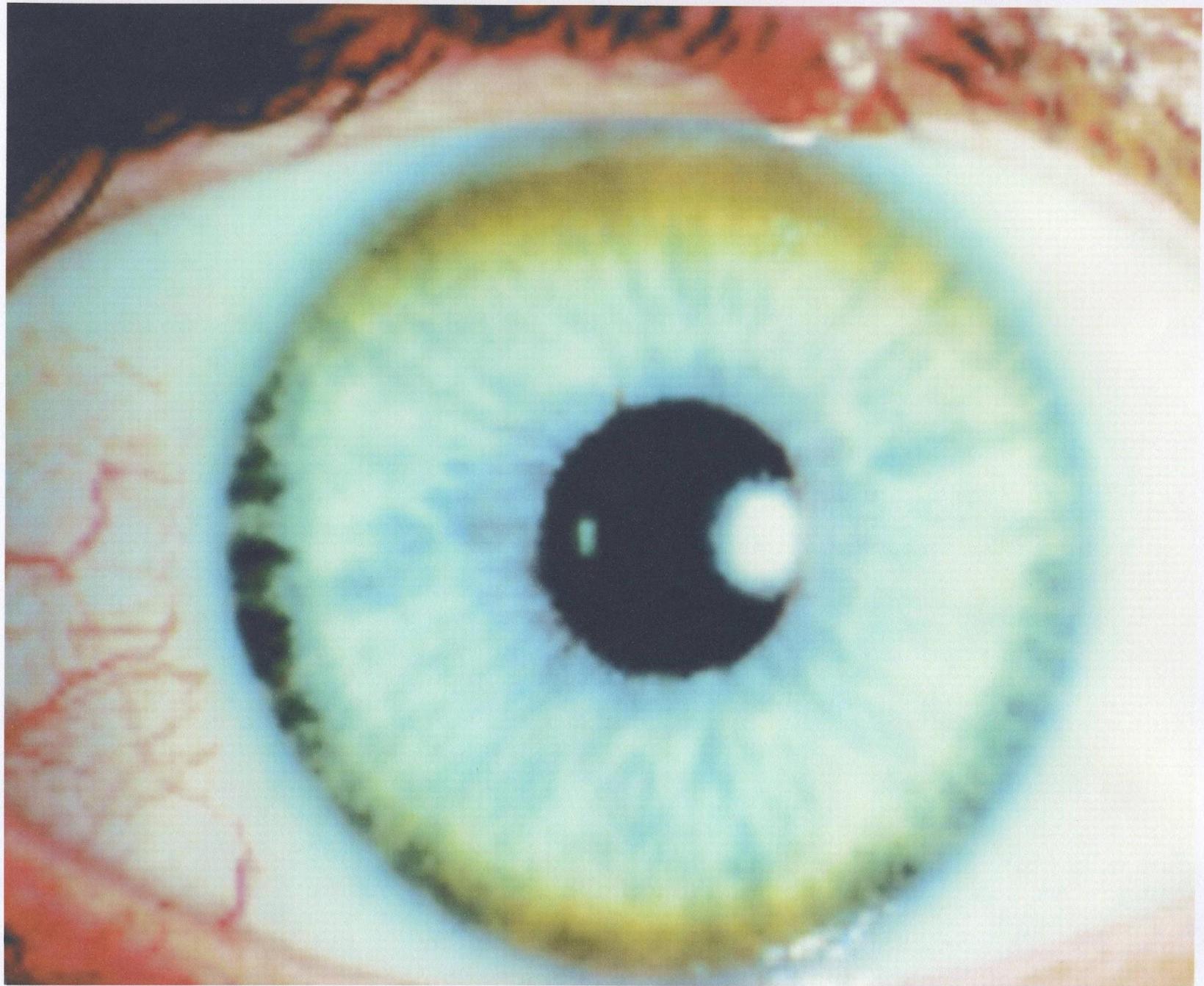


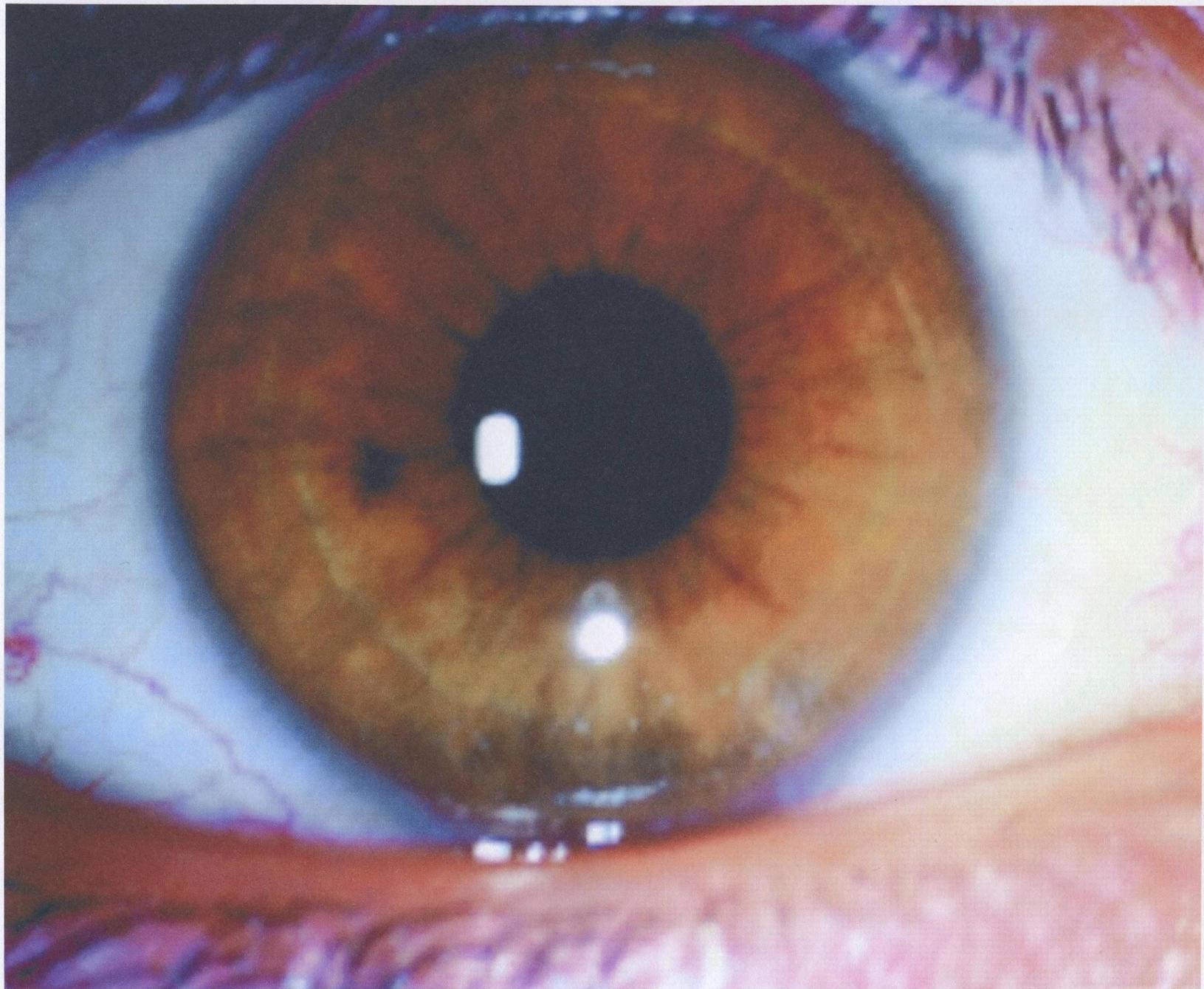
Болезнь Вильсона
(гепатолентикулярная дегенерация)
Кольцо Кайзера-Флейшера
Отложение меди в десцеметовой оболочке роговицы. Образование кольца начинается с двух пятен ржавого цвета, расположенных на 6 и 12 часах.









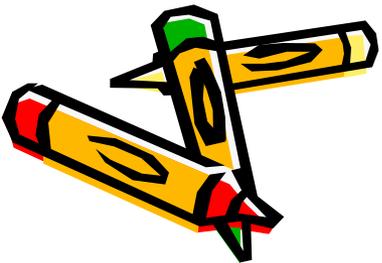




Клиника

Неврологический статус:

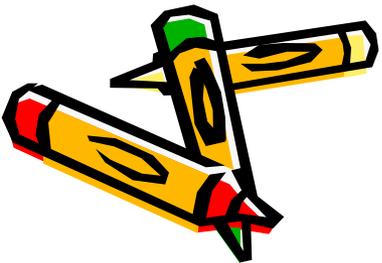
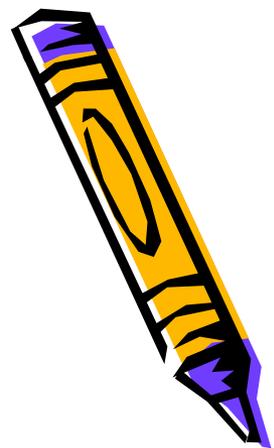
- нарушения сознания (печеночная кома)
- очаговые симптомы со стороны черепных нервов (птоз, асимметрия лица)
- бульбарный и псевдобульбарный синдром
- пирамидные знаки



Клиника

Неврологический статус:

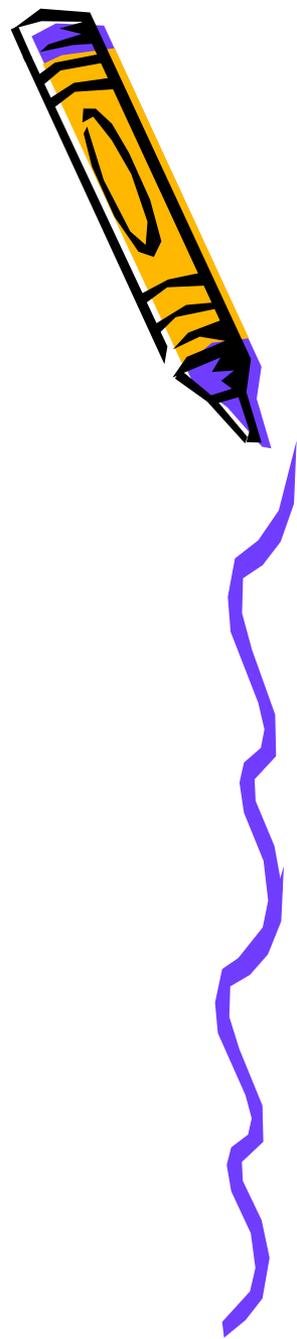
- поражение экстрапирамидной системы - гиперкинезы (хореоатетоз, тремор, дистония), гипотония или повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса», атаксия, дизартрия, брадикинезия, гипо-/амимия лица



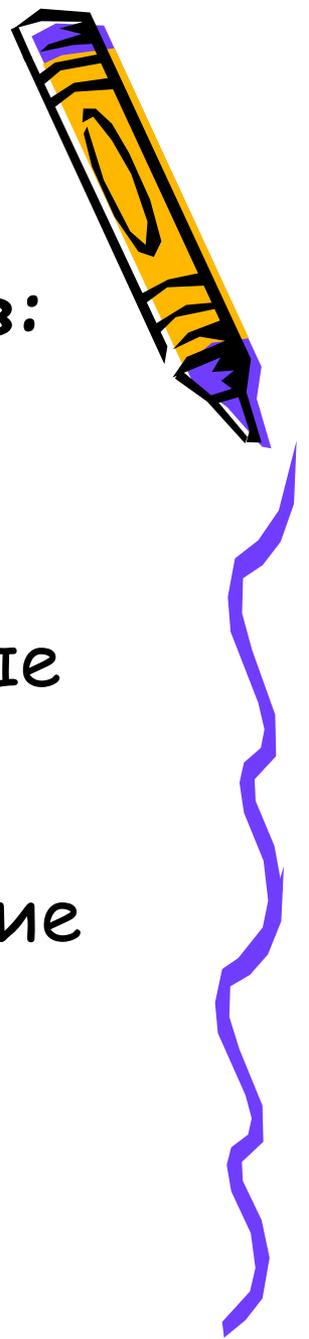
Клиника

Неврологический статус:

- нарушение высших корковых функций (брадилалия, брадипсихия)
- нарушения интеллекта: умственная отсталость, аффективные нарушения поведения

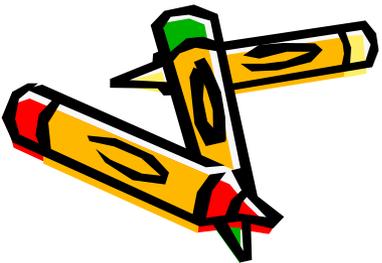


Клиника



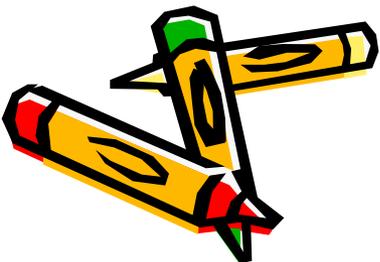
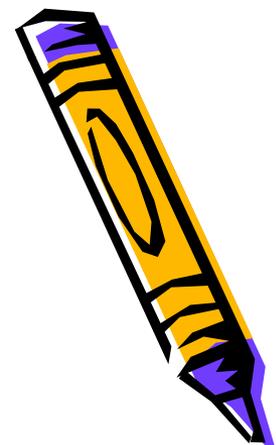
Особенности эпилептических приступов:

- возраст дебюта — зависит от формы заболевания
- парциальные приступы - простые (моторные, психомоторные) и сложные (с автоматизмами, с вторичной генерализацией)
- генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы
- возможно статусное течение



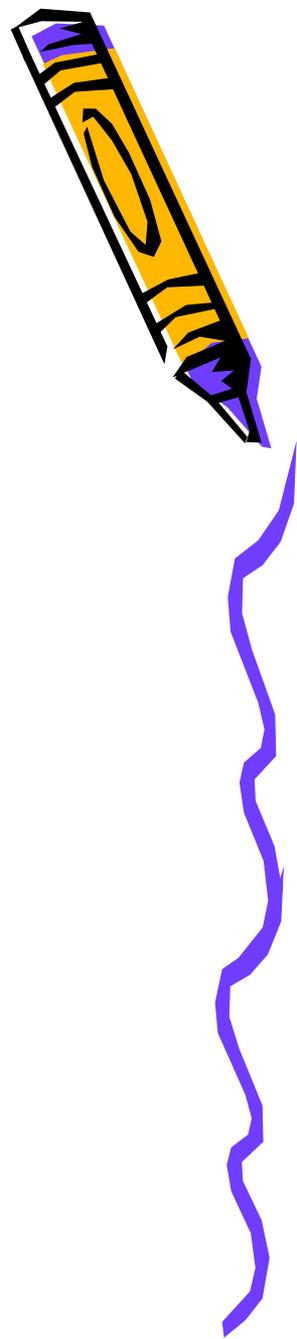
Классификация (по Н.В. Коновалову)

- Брюшная форма
- Ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя) форма
- Дрожательно-ригидная форма
- Дрожательная форма
- Экстрапирамидно-корковая форма



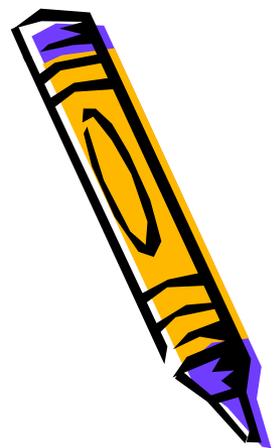
1. Брюшная форма

- Манифестирует в возрасте от 5 до 17 лет в преневрологической стадии болезни несколькими вариантами поражения печени.
- Часто принимает острое течение и заканчивается летально до появления неврологических симптомов.



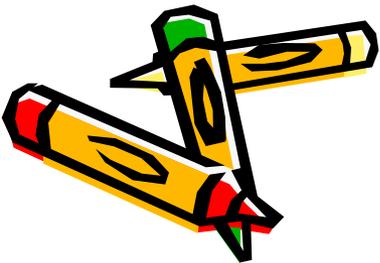
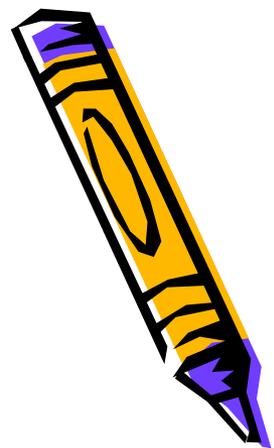
2. Ригидно - аритмогиперкинетическая, или ранняя форма

- Манифестирует в возрасте от 7 до 15 лет аритмичными гиперкинезами, (торсионно-дистонические или хореоатетодные), в различных мышечных группах (конечности, туловище, мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание), приводя к дизартрии и дисфагии, с резкими болями.
- Быстро нарастает мышечная ригидность, формируются контрактуры и анкилозы суставов.
- Лицо амимично, искажено застывшей гримасой.
- Умеренное снижение интеллекта, судорожный смех и плач.
- Аффективные нарушения, эпилептические припадки.
- Выраженные висцеральные проявления.
- Без лечения летальный исход через 2-3 года.



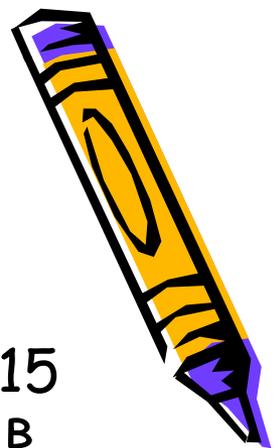
3. Дрожательно - ригидная форма

- Самая частая форма
- Одновременное развитие ригидности и тремора (2-8 дрожаний в 1 сек; усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнениях и исчезает в покое и во сне; захватывает конечности, голову, туловище; могут быть атетоидные и хореоформные гиперкинезы).
- Более позднее начало (от 15 до 25 лет) и более доброкачественное течение (5-6 лет). Характерны дисфагия и дизартрия. В одних случаях - паркинсоноподобный синдром (ригидность и менее выраженный тремор), в других — тремор выражен сильнее ригидности.



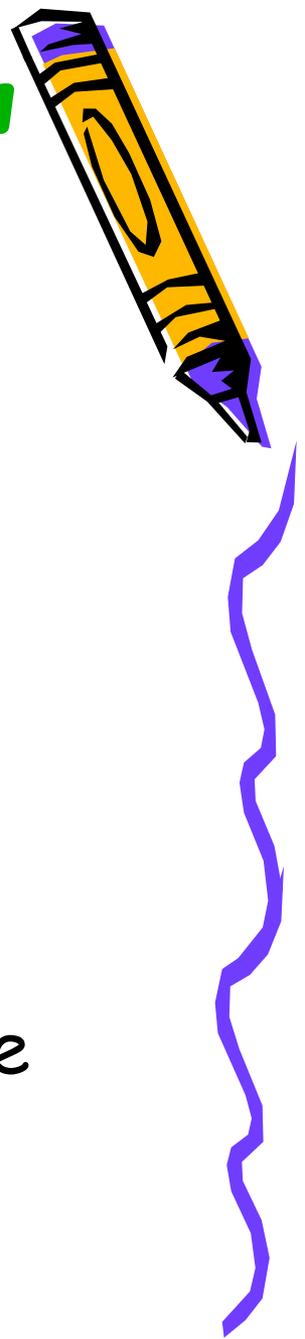
4. Дрожательная форма (форма Вестраля)

- Наиболее доброкачественное течение (10-15 лет) и позднее начало (20-25 лет, редко - в 40-50 лет).
- Тремор - преобладающий симптом, резко усиливающийся по мере прогрессирования болезни (становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом; при любой попытке активного движения нарастает до степени двигательной бури - генерализованный характер).
- Мышечный тонус не изменен или снижен. Интеллект длительное время сохранен. В конце болезни - ригидность, изменения психики (аффективные расстройства), амимия, брадилалия, эпилептические припадки.
- Висцеральные проявления мало выражены.



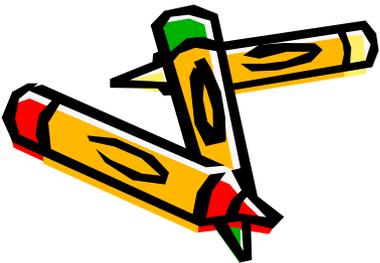
5. Экстрапирамидно - корковая форма

- Самая редкая
- Развивается только из любой основной формы.
- Длительность— 6-8 лет.
- К типичным нарушениям присоединяются апоплектиформно развившиеся пирамидные парезы, эпилептические припадки.
- Быстро прогрессируют снижение интеллекта и другие психические нарушения.



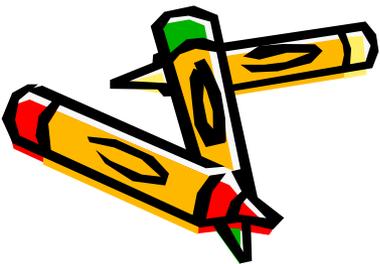
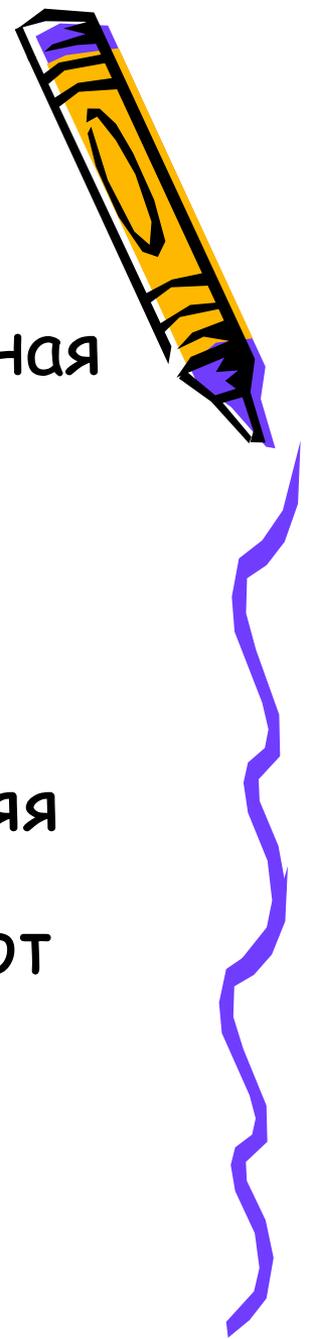
Стадии течения заболевания

- I Клинически бессимптомная стадия
- II Висцеральные проявления гемолитической анемии
 - IIA Присоединение гемолитических кризов
 - IIB Присоединение печеночной недостаточности
- III Образование фрагментов кольца Кайзера-Флейшера
- IV Полное формирование кольца Кайзера-Флейшера, присоединение неврологической симптоматики



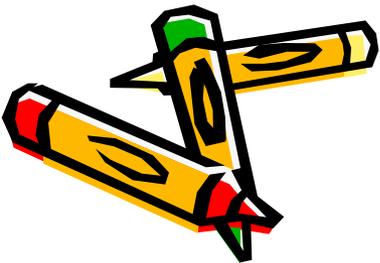
Диагностика

- **Общий анализ крови:** гипохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- **Биохимический анализ крови:** снижение уровня церулоплазмينا более чем на 50% от нормы (нижняя граница нормы 1,3 ммоль/л) (его нормальные значения не исключают болезни); повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ.



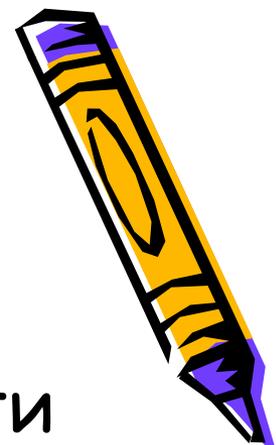
Диагностика

- **Биохимический анализ мочи:** купрурия (более 100 мг меди в суточной моче), аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, уратурия, протеинурия.
- **Осмотр офтальмолога:** роговичное кольцо Кайзера-Флейшера (визуально или при помощи щелевой лампы).
- **УЗИ органов брюшной полости:** признаки цирроза печени, калькулезного холецистита, реактивного панкреатита.



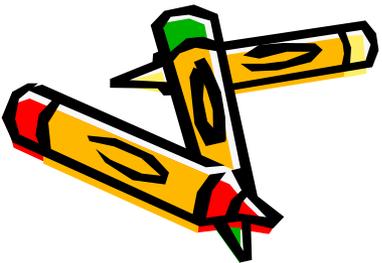
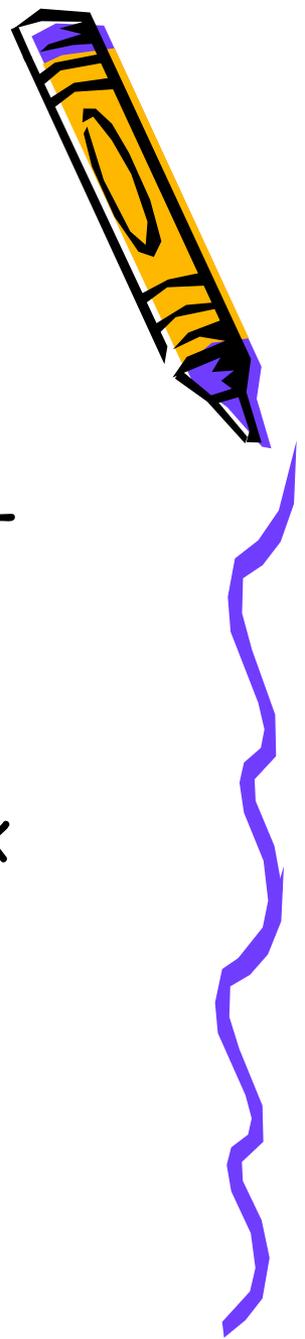
Диагностика

- ЭЭГ:
 - ✓ замедление основной активности
 - ✓ эпилептиформная активность: генерализованные или регионарные комплексы острая-медленная волна, полиспайки
 - ✓ региональная медленноволновая активность (тета-, дельта).
- ✓ Молекулярно - генетическое исследование.

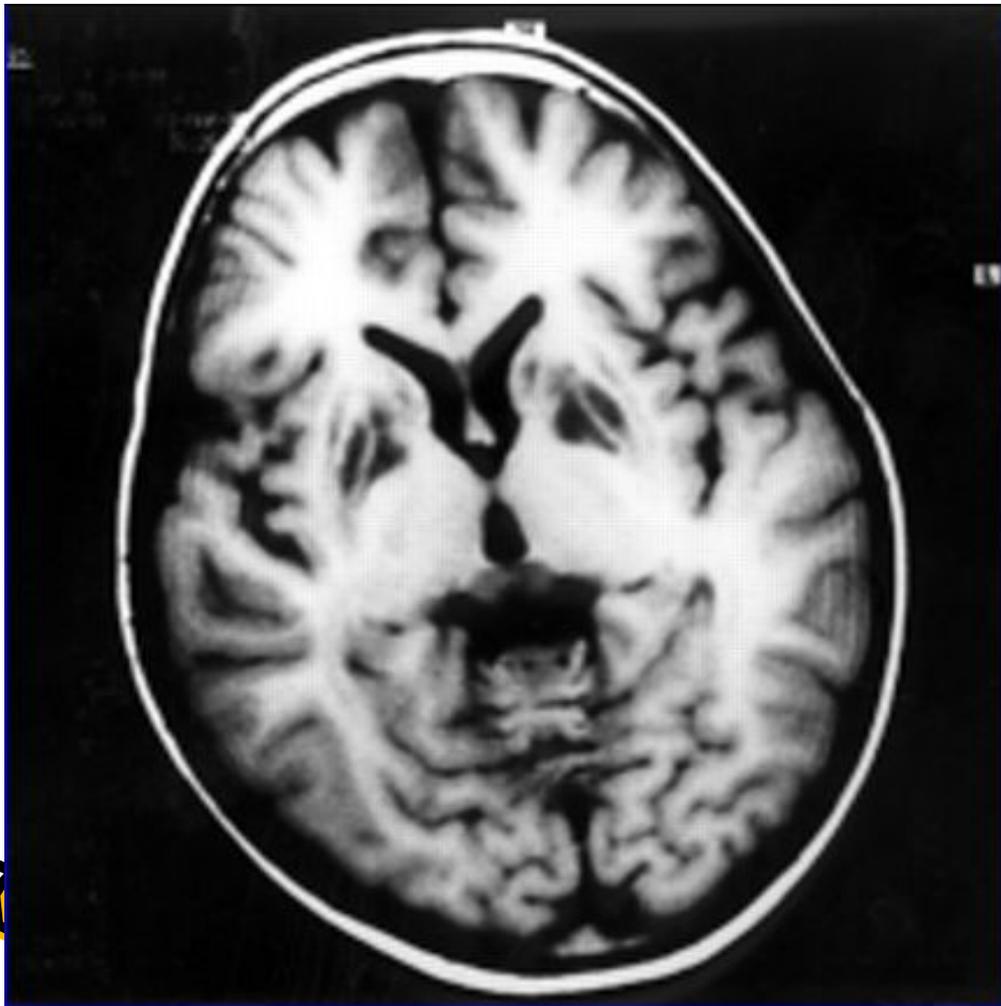
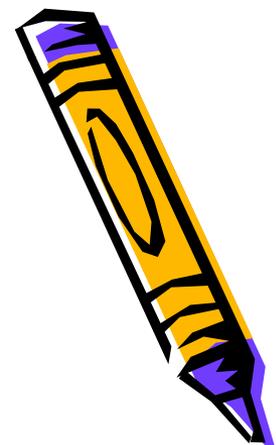


Диагностика

- **МРТ:** атрофические изменения больших полушарий головного мозга, в T1-взвешенном режиме—гипоинтенсивность, а в T2-взвешенном режиме—гиперинтенсивность базальных ганглиев и других подкорковых структур.
- **Пренатальная диагностика:** не разработана из-за большого количества мутаций.



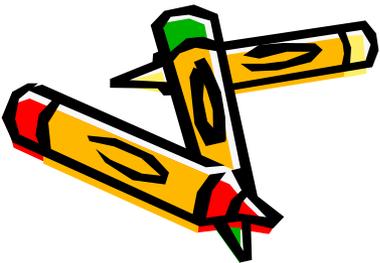
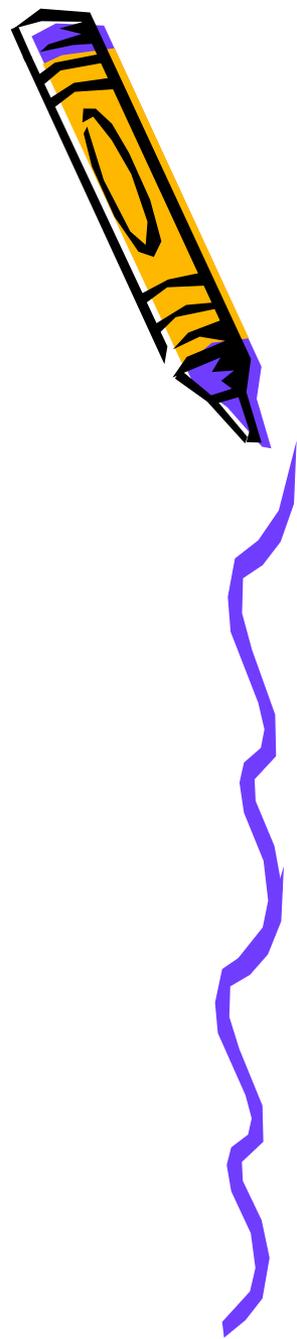
Диагностика



- Гипоинтенсивный МР-сигнал скорлупы на T1-взвешенном изображении.

Дифференциальный диагноз

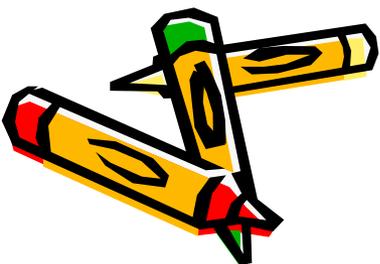
- ❖ Торсионная дистония
- ❖ Юношеский паркинсонизм
- ❖ Последствия энцефалита
- ❖ Рассеянный склероз
- ❖ Различные виды гепатитов, неспецифические циррозы (брюшная форма)



Лечение

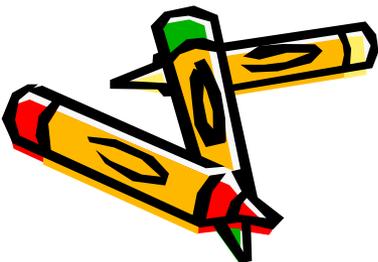
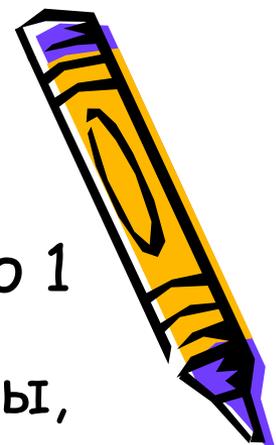


- D-пеницилламин (купринил, артамин, металлкаптаза): тиоловый препарат, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с тяжелыми металлами.
- Выпускается в таблетках и капсулах по 0,15г или 0,25г.
- Назначается внутрь за 30 минут до еды или через 2 часа после по 20 мг/кг/сут
- Схема лечения НИИ неврологии РАМН: 0,25 г ежедневно или через день в течение 1-2 недель, затем повышение дозы на 0,25 г в неделю до 1,25-1,5 г в день.
- Побочные эффекты: дефицит витамина B6, кожная сыпь, желудочно-кишечные нарушения, облысение, апластическая анемия, гломерулонефрит.
- Или Унитиол по 5-10 мг/кг/сут внутрь за 30 мин до еды или через 2 часа после еды в течение всей жизни.

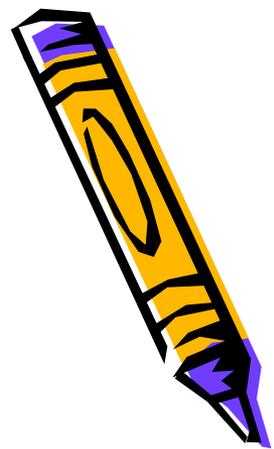


Лечение

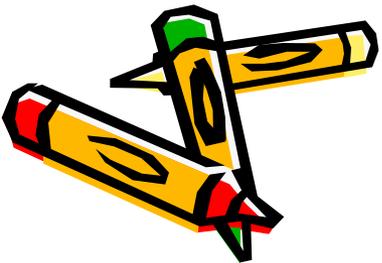
- **Диета** с ограничением в пище меди до 1 мг/сут. Исключаются: печень, почки, мозги, крабы, морские моллюски, бобы, горох, орехи, шоколад, грибы, какао.
- **Препараты цинка:** ацетат цинка - 50 мг 3 раза в день за 30 минут до еды или 200 мг сульфата цинка 3 раза в день.
- **Триэнтин** 250 мг 4 раза в день за 1 час до еды или через 2 часа после еды.
- **АЭП:** вальпроаты, бензодиазепины.
- **Систематически:** витамины группы В (особенно В6), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, витамин Е, эссенциале).

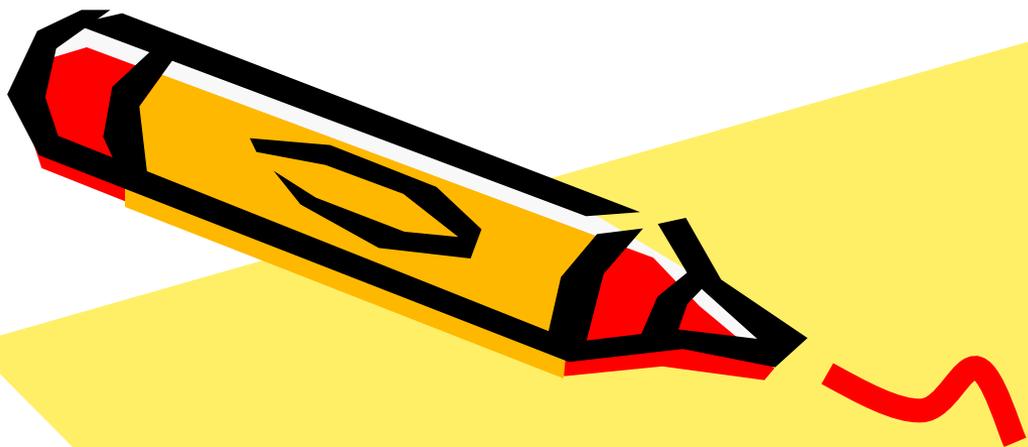


Прогноз



В отношении выздоровления — тяжелый (90% больных умирают до 30 лет), но на фоне лечения наблюдается положительная динамика (через 12-24 мес уменьшаются неврологические симптомы, через 6-8 мес исчезает кольцо Кайзера-Флейшера).





**Спасибо за
внимание!!!**

