

Болезнь Вильсона - Коновалова



Болезнь Вильсона - Коновалова (син.: гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вестфаля — Вильсона — Коновалова) – генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в печени и центральной нервной системе.

Этиология.

Наблюдается аутосомно-рецессивный тип передачи, патологический ген Наблюдается аутосомно-рецессивный тип передачи, патологический ген расположен в длинном плече 13 хромосомы. Встречается в среднем в популяции 3:100.000. Распространённость выше среди народностей где распространены близкородственные браки. Чаще болеют мужчины, средний возраст дебюта 11-25 лет. Для проявления заболевания имеют значение экзогенные воздействия, поражающие печень — интоксикация Наблюдается аутосомно-рецессивный тип передачи, патологический ген расположен в длинном плече 13 хромосомы. Встречается в среднем в популяции 3:100.000. Распространённость выше среди народностей где

Метаболизм меди в организме человека.

Содержание меди в обычной диете составляет 2–5 мг в день.

К продуктам с высоким содержанием меди относятся: необработанная пшеница, бобы, горох, фасоль, моллюски, шоколад, печень, почки.

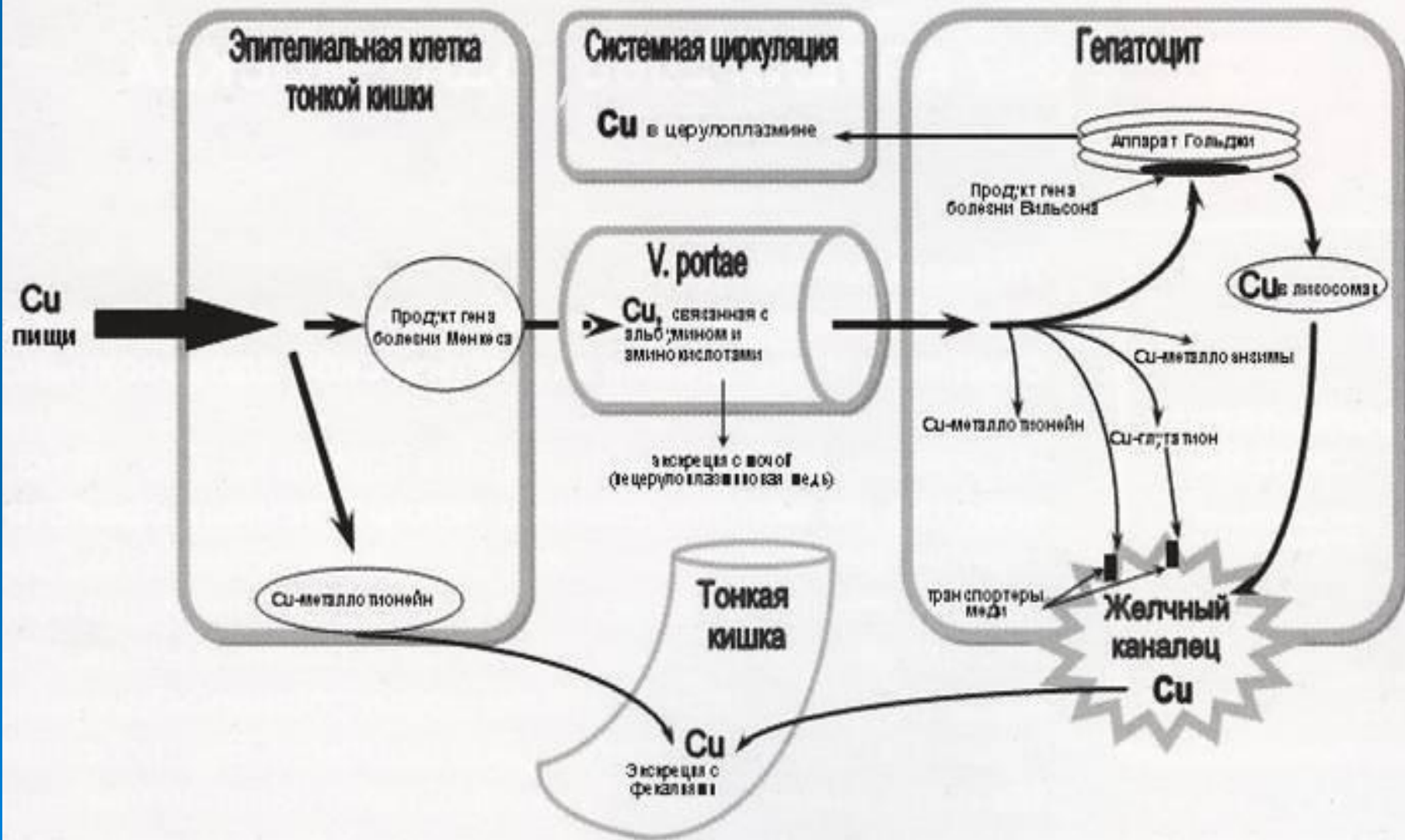
Попав в желудочно-кишечный тракт, медь активно транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, где ее большая часть (до 75%) остается связанной с белком (металлотионеином) и экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия.

Оставшаяся часть абсорбируется в систему воротной вены, где медь связанная с белками и аминокислотами, транспортируется в печень, там она практически полностью и остается (около 90%). Лишь небольшая часть связанной с альбумином меди (<50 мкг/24 ч), минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками.

В гепатоците медь включается в специфические металлоэнзимы (супероксиддисмутазу, цитохромоксидазу, моноаминоксидазу). Экспорт меди осуществляется с помощью транспортного белка – церулоплазмина (ЦПЛ), относящегося к фракции глобулинов. Включение меди в ЦПЛ происходит в аппарате Гольджи при участии медь-транспортирующего АТФазного протеина Р-типа, который, как предполагается, также принимает активное участие в лизосомальной экскреции меди.

С желчью экскретируется до 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке. Этим предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди, а ее поступление и выделение становятся практически равными.

Схема 1. Метаболизм меди
(по Schilsky с изменениями и дополнениями)



Недостаточная экскреция меди ведет к ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном БВ медь начинает накапливаться сначала в печени. Поэтому у детей БВ обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени, которое клинически проявляется в возрасте старше 4–5 лет, хотя практически с рождения может отмечаться умеренно повышенный уровень печеночных аминотрансфераз. После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в центральной нервной системе (ЦНС), что ведет к нейропсихическим проявлениям, которые чаще всего развиваются во втором и третьем десятилетиях жизни.

У некоторых пациентов происходит сочетание печеночной с неврологической или психической манифестациями БВ.

У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера–Флейшера (ККФ). В роговице накопление меди наступает практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени).

При БВ в результате накопления меди также поражаются другие органы и ткани: почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы.

Течение болезни Вильсона-Коновалова

Существуют две формы течения заболевания:

- Острое течение болезни Вильсона-Коновалова.

Болезнь манифестирует в раннем детском возрасте, протекает молниеносно. В большинстве случаев заканчивается летально, несмотря на лечение.

- Хроническое течение болезни Вильсона-Коновалова.

Проявления болезни развиваются медленно.

Заболевание манифестирует с признаков поражения печени. Развиваются цирроз печени

Проявления болезни развиваются медленно.

Заболевание манифестирует с признаков поражения печени. Развиваются цирроз печени , печеночная недостаточность .

Постепенно нарастает неврологическая симптоматика: нарушения походки и координации движений, паркинсонизм. В дальнейшем изменяется психика: развиваются параноидальные

Клинические проявления:

1. Печеночные – цирроз печени, хронический активный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность (редкое проявление гепатоцеребральной дистрофии. Развивается у подростков и молодых людей).

На начальной стадии изменения в печени неспецифические - жировая дистрофия, некрозы единичных гепатоцитов, перипортальный фиброз. Далее развивается клиника хронического гепатита высокой степени активности с желтухой, с высоким уровнем aminotрансфераз, гипергаммаглобулинемией. При прогрессировании - цирроз печени с портальной гипертензией и печеночноклеточной недостаточностью.

2. **Неврологические** - экстрапирамидные, церебеллярные, псевдобульбарные нарушения, судорожные припадки (усиливается дизартрия, саливация; усугубляются расстройства поведения; нарастают мышечная дистония и атетоз. Могут возникать эпилептические припадки).



Дистония и атетоз у пациента с болезнью Вильсона-Коновалова.

3. **Психиатрические** - нарушения в эмоциональной сфере, психоз, нарушения поведения, познавательной деятельности.

4. Гематологические - гемолиз, анемия, тромбоцитопения, нарушения свертывающей системы крови. Гемолиз обычно временный, проходит самостоятельно, предшествуя ярким клиническим признакам поражения печени в течение нескольких лет. Иногда может протекать одновременно с острой печеночной недостаточностью.

Предполагается влияние больших количеств свободной меди в плазме на мембраны эритроцитов и гемоглобин.

5. Почечные - канальцевые нарушения (частичный или полный синдром Фанкони), снижение клубочковой фильтрации, нефролитиаз.

Поражение почек проявляется периферическими отеками, микрогематурией, незначительной протеинурией, повышением концентрации креатинина сыворотки крови. Как ранний симптом может наблюдаться макро- и микрогематурия.

6. Офтальмологические - кольцо Кайзера-Флейшера, катаракта (содержащие медь отложения в капсуле хрусталика).



Начальная стадия формирования кольца Кайзера-Флейшера у пациента с болезнью Вильсона-Коновалова: в верхнем полюсе роговицы наблюдаются отложения меди (желто-коричневого цвета).



Кольцо Кайзера-Флейшера у пациента с болезнью Вильсона-Коновалова.

7. **Эндокринологические** - аменорея, спонтанные аборт, задержка полового развития, гинекомастия, гирсутизм, ожирение, гипопаратирозидизм.
8. **Сердечно-сосудистые** - кардиомиопатия, аритмия.
9. **Мышечно-скелетные** - остеомалация, остеопороз, артропатия, артралгии.
10. **Желудочно-кишечные** - холелитиаз, панкреатит, спонтанный бактериальный перитонит.
11. **Дерматологические** - голубые лунки у ногтевого ложа, сосудистая пурпура, гиперпигментация кожи.

Лабораторные методы диагностики

Лабораторные методы диагностики проводятся для определения показателей метаболизма меди, а также для установления выраженности нарушений функции печени и почек при болезни Вильсона-Коновалова.

- Общий анализ крови.

В общем анализе крови у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова и развившимся циррозом печени В общем анализе крови у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова и развившимся циррозом печени или печеночной недостаточностью можно выявить тромбоцитопению.

При возникновении портальной гипертензии у больных могут обнаруживаться признаки гиперспленизма: анемия, лейко- и тромбоцитопения.

- Коагулограмма.

У пациентов болезнью Вильсона-Коновалова и развившимся циррозом печени наблюдается ↓ ПТИ.

Референсные значения: 78 – 142 0/

- Суточная экскреция меди с мочой.

При болезни Вильсона-Коновалова важным диагностическим критерием является повышение уровня суточной экскреции меди с мочой. В норме этот показатель составляет <30-40 мкг/сут. У большинства пациентов эти значения превышают 100 мкг/сут, а при фульминантной печеночной недостаточности составляют 1000 мкг/сут и более.

У пациентов с бессимптомным течением заболевания экскреция меди с мочой соответствует норме.

Этот тест информативен для подтверждения диагноза и оценки эффективности проводимого лечения. В начале лечения экскреция меди с мочой значительно ↑ и достигает уровня от 2000 до 5000 мкг/сут. В дальнейшем на фоне адекватной терапии этот показатель должен находиться на уровне 200-500 мкг/сут.

- Пеницилламиновый тест.

При проведении теста с пеницилламином необходимо исследовать мочу, собранную сразу после приема 500 мг препарата (пеницилламина) и через 12 часов. У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова суточная экскреция меди будет повышаться более 1500 мкг/дл/сут.

У здоровых людей значительного увеличения экскреции меди с мочой не наблюдается.

- Биохимический анализ крови.

У некоторых пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (с бессимптомным течением) отмечается ↑ уровня АлАТ, АсАТ.

При болезни Вильсона-Коновалова ↓ содержание мочевой кислоты в сыворотке крови.

- Изменения в биохимическом анализе крови при поражении печени.

В биохимическом анализе крови пациентов с циррозом печени необходимо определять показатели: АлАТ, АсАТ, ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), билирубин, альбумин, калий, натрий, креатинин.

У больных циррозом печени ↑ общий билирубин, ↓ альбумин. Активность аминотрансфераз в терминальной стадии цирроза печени всегда ↓ (нет функционирующих гепатоцитов и нет ферментов).

- Изменения в биохимическом анализе крови при поражении почек.

Если пациента с болезнью Вильсона-Коновалова имеется поражение почек, то у него ↑ концентрации мочевины концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

- Определение содержания церулоплазмина в сыворотке крови.

Определение содержания церулоплазмина в сыворотке крови является скрининговым тестом. В норме этот показатель составляет 2040 мг/л (20 мг/дл; 1,25-2,81 мкмоль/л). У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова он ↓.

Повышение содержания церулоплазмина может наблюдаться при выраженном воспалительном процессе в печени (синтез церулоплазмина усиливается). У женщин, принимающих оральные контрацептивы или во время беременности, содержание церулоплазмина в крови может быть нормальным или повышенным. Содержание церулоплазмина в крови может быть пониженным у 10-20% гетерозиготных носителей болезни Вильсона-Коновалова.

- Определение содержания меди в сыворотке крови.

Содержание меди в сыворотке крови при болезни Вильсона-Коновалова снижено: (<12 мкг/дл). В норме этот показатель составляет 80-160 мкг/дл.

- Генетическое тестирование.

У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова можно выявить мутации гена АТР7В и подтвердить предполагаемый диагноз. В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций.

Целесообразно проводить это исследование и ближайшим родственникам больного для выявления гетерозиготных носителей патологического гена с бессимптомным течением болезни Вильсона-Коновалова с целью назначения эффективной терапии.

Инструментальные методы исследования

– Определение уровня включения изотопа меди в церулоплазмин.

С помощью этого исследования можно оценить метаболизм меди в печени. Сбор крови производится через 1, 2, 4, 24 и 48 часов после перорального приема изотопа меди (^{64}Cu или ^{67}Cu). У здоровых людей отмечается высокий уровень изотопа меди в крови после прохождения через печень (в течение первых 2 ч после приема препарата). Кроме того, отмечается второй пик включения меди - через 48 часов в результате включения его во вновь синтезированный (в печени) церулоплазмин и поступления в системный кровоток.

У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (даже имеющих нормальные показатели церулоплазмина) второго пика через 48 часов не наблюдается.

– Эхо -КГ.

- УЗИ органов брюшной полости.
- Транскраниальное УЗИ головного мозга.

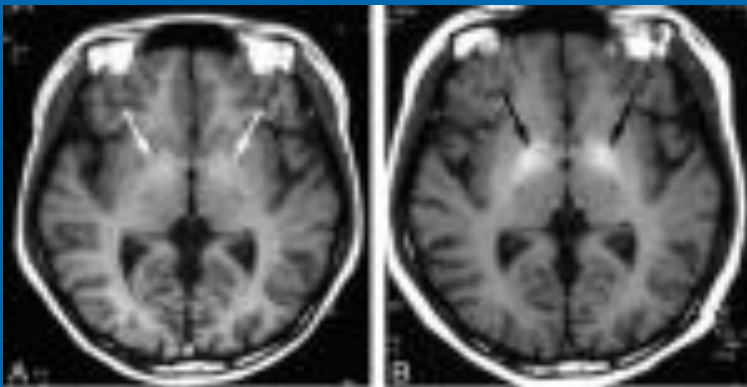
В ходе этого исследования можно обнаружить повышенную эхогенность области базальных ганглиев головного мозга даже у пациентов с бессимптомным течением болезни Вильсона-Коновалова.

- ЭКГ
- ЭЭГ
- Рентгенологические исследования
- КТ головного мозга и органов брюшной полости
- Позитронно-эмиссионная томография головного мозга.

С помощью этого исследования можно оценить метаболизм глюкозы в головном мозге (в области мозжечка, полосатого тела базальных ганглиев, коры и таламуса). При болезни Вильсона-Коновалова этот метод позволяет обнаружить ↓ активности допа-декарбоксилазы, которое свидетельствует о нарушениях в нигростриарной допаминергической системе.

– МРТ головного мозга

Это исследование более информативно в диагностике болезни Вильсона-Коновалова, чем КТ головного мозга. На снимках визуализируются очаги пониженной плотности в области базальных ганглиев (хвостатое ядро, скорлупа и бледный шар), в таламусе, в области зубчатых ядер и коры мозжечка. Очаги поражения обычно билатеральные, 3-15 мм в диаметре. Желудочки мозга расширены.

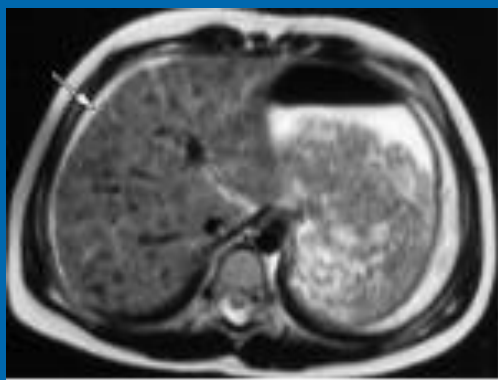


На снимке (А) головного мозга 11-летней девочки с болезнью Вильсона-Коновалова визуализируются очаги пониженной плотности в области бледного шара (указаны стрелками).

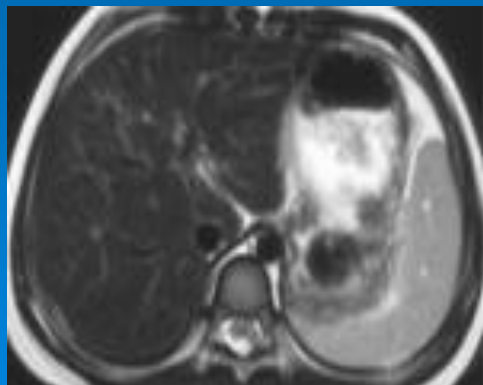
На снимке (В) той же больной визуализируется увеличение объема поражения (указано стрелками) несмотря на проводимую терапию D-пеницилламином. У больной имеются также признаки поражения печени, асцит.

– МРТ органов брюшной полости

Магнитнорезонансная томография позволяет получить изображение паренхиматозных органов брюшной полости, крупных сосудов, забрюшинного пространства. С помощью этого метода *можно диагностировать заболевания печени и других органов; определить уровень блокады портального кровообращения и степень выраженности коллатерального кровотока; состояние отводящих вен печени и наличие асцита.*



На снимке 9-летней девочки с болезнью Вильсона-Коновалова визуализируются множественные **очаги пониженной плотности в печени** (до начала лечения). **Стрелкой** указана жидкость в брюшной полости (**асцит**).



На снимке той же 9-летней девочки с болезнью Вильсона-Коновалова, выполненном **через 7 месяцев после начала лечения** визуализируется **уменьшение количества очагов пониженной плотности в печени.**

– Биопсия печени.

При морфологическом исследовании биоптата печени выявляются дистрофические изменения клеток, некрозы, слабая воспалительная инфильтрация и фиброз различной степени выраженности.

– Определение содержания меди в ткани печени.

В качестве диагностического метода используется определение концентрации меди в ткани печени: повышение содержания меди более 250 мкг/г (до 3000 мкг/г) сухого вещества ткани печени подтверждает диагноз болезни Вильсона-Коновалова.

Повышенное содержание меди печени наблюдается также при хронических холестатических заболеваниях печени.

– Консультация окулиста.

Критерии диагностики болезни Вильсона-Коновалова

Критериями диагностики болезни Вильсона-Коновалова являются:

- Обнаружение кольца Кайзера-Флейшера.
- Снижение содержания церулоплазмينا сыворотки крови (менее 20 мг/дл).
- Снижение содержания меди в сыворотке крови (менее 12 мкг/дл).
- Повышение экскреции меди с мочой (более 100 мкг/сут).
- Положительные результаты пеницилламинового теста.
- Повышенное содержание меди в ткани печени (более 250 мкг/г сухого вещества).
- Отсутствие включения изотопа меди в церулоплазмин.

Лечение.

Цели лечения

- Уменьшение поступления меди с пищей.
- Уменьшение запасов меди в организме.

Методы лечения

- Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные мероприятия направлены на **изменение образа жизни пациента**: отказ от алкоголя, соблюдение диеты, отказ от применения гепатотоксических препаратов.

Пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова должны придерживаться диеты, которая направлена на **уменьшение поступления меди в организм.**

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение проводится на протяжении всей жизни больного с момента установления диагноза.

Необоснованное прекращение лечения чревато развитием необратимых изменений (в частности, печеночной недостаточности) и смертью больного.

– Д-пеницилламин (Купренил). Препарат выбора в лечении болезни В-К.

Купренил - это хелатор меди. Применяется внутрь, натощак. Взрослым назначается с постепенным увеличением дозы с 250 мг/сут (до 2 г в день). Начальная доза для детей составляет 150 мг, в дальнейшем повышается до 750 мг в день. Доза делится на 4 приема. Увеличение дозы производится на 250 мг в неделю.

Повышение дозы проводят до достижения уровня экскреции меди с мочой 2000-5000 мкг/сутки.

В дальнейшем проводят поддерживающую терапию в дозе 750-1250 мг/сутки. Экскреция меди с мочой должна уменьшиться до 500-1000 мг/сутки.

Связывает ионы меди, ртути, свинца, железа и кальция. При болезни Вильсона-Коновалова препарат усиливает экскрецию с мочой избытка меди, нормализуя ее содержание в тканях. Необходим постоянный мониторинг функции почек и печени. В первые 4-6 недель после начала специфической терапии контроль осуществляется еженедельно, далее в течение 6 месяцев - ежемесячно.

При адекватном лечении через 3-5 лет после начала терапии у 80% больных происходит полное исчезновение симптомов.

– Пиридоксин.

Т.к. D-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, поэтому к терапии необходимо добавить пиридоксин в дозе 25-50 мг/сутки внутрь.

– Триентин.

Триентин - это хелатор меди. Используется при невозможности применения D-пеницилламина. Дозы: 1-2 г/сутки в 3 приема натошак. Тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

– Препараты цинка.

Применяется цинка сульфат Применяется цинка сульфат (Цинктерал) внутрь перед едой взрослым 0,4-1,2 г/сут в 3 приема.

Цинк способствует абсорбции меди и переводит медь в нетоксическую форму. Прием препаратов цинка относительно безопасен. Побочные эффекты: пищеварительные расстройства и головная боль. Цинк рекомендуется назначать пациентам с бессимптомным течением болезни Вильсона-Коновалова на ранних стадиях заболевания. Одновременное назначение цинка и D-пеницилламина. Одновременное назначение цинка и D-пеницилламина (Купренил) не рекомендуется.

– Хирургическое лечение

Пациентам с развившейся портальной гипертензией проводится трансюгулярное внутрипеченочное шунтирование.

Лечение варикозных вен пищевода, желудка, кишечника и асцита проводится как консервативными, так и хирургическими методами.

Трансплантация печени показана больным с развившейся фулминантной печеночной недостаточностью или пациентам с циррозом печени на поздней стадии, с прогрессирующим течением, несмотря на проводимую терапию.

Спасибо за внимание!

