

**АО «Медицинский Университет Астана»**

**Кафедра: Внутренних болезней интернатуры**

## **СРС на тему:**

**Поражение печени при нарушениях обменных процессов**

**Подготовила: Жунусова Н. 688гр.  
Проверила: Горлова Т.Н.**

**Астана 2016 г.**

**Болезнь Вильсона-Коновалова**  
**Гепатоцеребральная дистрофия,**  
**гепатолентикулярная дегенерация,**  
**болезнь Вестфаля**



Болезнь Вильсона-Коновалова – наследственное (передается от родителей к детям) заболевание, связанное с нарушением обмена меди в организме, характеризующееся ее чрезмерным накоплением в печени, мозге, почках и токсическим (отравляющим) действием на многие внутренние органы (чаще в процесс вовлекается печень и нервная система).

Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Ген ATP7B, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме

# Патогенез

Генетический дефект



Нарушение функции медьтранспортирующей АТФазы и внутриклеточного транспорта меди



Резкое снижение экскреции меди с желчью, накопление в гепатоцитах



Накопление свободных радикалов и запуск ПОЛ



- Увеличение уровня свободной меди в сыворотке крови
- Отложение и накопление меди в тканях ГМ и роговице
- Эпизоды внутрисосудистого гемолиза
- Увеличение экскреции меди с мочой и отложение в канальцах почек



Нарушение синтеза церулоплазмينا

# Патологическая анатомия

Повреждаются:

Базальные ганглии - чечевицеобразное ядро, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шарчечевицеобразное ядро хвостатое ядро

глубокие слои коры,

мозжечок, в частности зубчатые ядра,

подбугорные ядра; мозжечок в остальных отделах головного мозга изменения выражены меньше.

## Триада симптомов

поражения печени  
нервной системы  
глаз (в виде золотисто-коричневого кольца) – является  
характерным признаком болезни Вильсона-  
Коновалова.



# Дебют болезни

- Печеночные проявления

(Слабость, желтуха, снижение аппетита, асцит, отёки)

- Неврологические расстройства

(Крупноразмахистый тремор, нарушения походки, дизартрия, дисфония)

- Гемолитические кризы

(С лихорадкой, анемией, гепатоспленомегалией)

- Психические нарушения

Немотивированный гнев, вычурность и манерность поведения, бред и галлюцинации)

- Аменорея, бесплодие, самопроизвольные аборты

- Смешанные клинические формы

# Клинические формы

- 1) Ригидно-аритмогиперкинетическая
- 2) Дрожательно-ригидная
- 3) Дрожательная
- 4) Экстрапирамидно-корковая
- 5) Абдоминальная (брюшная)

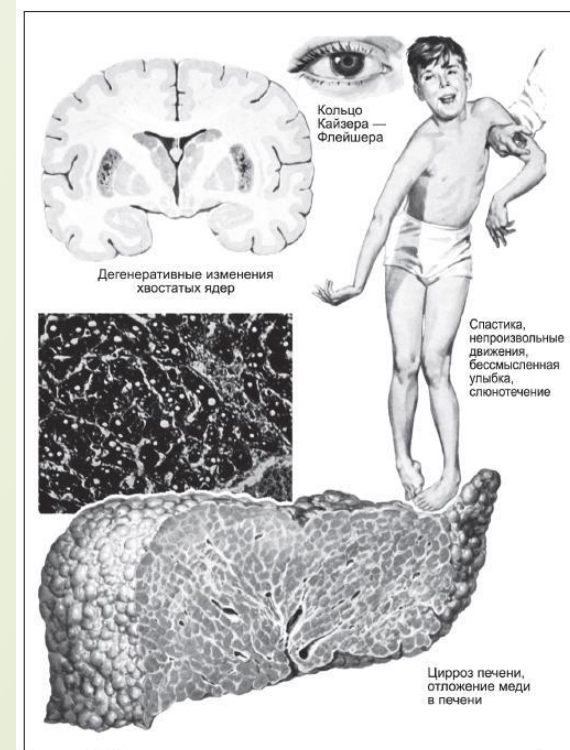


Рисунок 3. Главные органы-мишени и неврологические проявления болезни Вильсона — Коновалова (по F. Netter, 2001)



**Брюшная** – изолированное поражение печеночной ткани, рано приводящее к летальному исходу (смерти).

**Ригидно-аритмогиперкинетическая** – быстрое прогрессирование заболевания с преимущественным поражением мышечно-связочного аппарата, нервной системы и сердечной мышцы с развитием нарушений ритма сердечных сокращений. Возможен летальный исход (смерть) через 2-3 года после начала заболевания.

**Дрожательно-ригидная** – одна из самых частых форм, которая характеризуется температурой (до  $37,5^{\circ}\text{C}$ ), одновременным сильным сокращением мышц и их дрожанием, поражением печени.

**Дрожательная** – возникает в среднем возрасте (20-30 лет), характеризуется длительным (10-15 лет) течением, во время которого преобладает дрожание конечностей с постепенным возникновением сильных мышечных сокращений и медленной монотонной речи.

**Экстрапирамидно-корковая** – редкая форма, которая характеризуется типичными симптомами с постепенным преобладанием над ними параличей конечностей (невозможность осуществить движение конечностей) и тяжелого слабоумия. Длится от 6 до 8 лет с последующим летальным исходом.

# Диагностика

Анализ анамнеза заболевания и жалоб (когда появились симптомы (сразу после рождения или в подростковом возрасте), как давно было диагностировано заболевание, какие из симптомов ведущие (поражение печени, нервной системы или другие)).

Анализ анамнеза жизни (были ли заболевания печени, отравления, операции, другие заболевания желудочно-кишечного тракта (какие именно), каков характер стула (цвет, консистенция, запах), есть ли у пациента вредные привычки, какие условия труда и быта).

Анализ семейного анамнеза (были ли у кого-то в семье схожие симптомы заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта).

Осмотр. При осмотре пациента определяется болезненность живота при его пальпации (прощупывании), чаще она возникает в верхних отделах живота, над пупком справа, также врач может обратить внимание на возможную желтушность кожи, наличие золотисто-коричневого кольца вокруг роговицы глаза – кольца Кайзера-Фляйшера.

## **Лабораторные методы исследования.**

Клинический анализ крови (для выявления возможной анемии (малокровия), лейкоцитоза (повышения лейкоцитов (белых клеток крови), увеличиваются при воспалительных заболеваниях).

Биохимический анализ крови (для контроля функции печени, поджелудочной железы, содержания важных микроэлементов (калий, кальций, натрий) в крови).

Анализ крови для определения показателей обмена меди в организме: высокое ( $>240\text{мкг}\%$ ) содержание самой меди (норма  $15\text{-}55\text{мкг}\%$ ) и низкое (менее  $20\text{мкг}\%$ ) содержание фермента, участвующего в ее обмене, – церулоплазмина (норма  $20\text{-}40\text{мкг}\%$ ).

Коагулограмма (оценка состояния свертывающей (препятствующей возникновению кровотечения) системы крови: у больных болезнью Вильсона-Коновалова свертываемость будет в норме либо слегка снижена).

Общий анализ мочи (для контроля состояния мочевыводящих путей и органов мочеполовой системы).

Анализ высокого (более  $100\text{мкг}\%$ ) суточного выделения меди с мочой (норма менее  $40\text{мкг}\%$ ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для оценки состояния желчного пузыря, желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы, почек, кишечника. Позволяет обнаружить патологические (ненормальные) изменения печени.

Биопсия печени — микроскопическое исследование ткани печени, полученной при помощи тонкой иглы под контролем УЗИ, которое позволяет поставить окончательный диагноз, исключить опухолевый процесс.

Эластография – исследование ткани печени, выполняемое с помощью специального аппарата (эластографа) для того, чтобы отличить болезнь Вильсона-Коновалова от цирроза печени (терминальной (конечной) стадии заболеваний печени, при которой в печени образуется соединительная (рубцовая) ткань). Является альтернативой биопсии печени.

Электроэнцефалография (определение электрической активности головного мозга), компьютерная томография (КТ) головного мозга при признаках поражения нервной системы.

Электрокардиография (ЭКГ) – для возможного выявления поражения сердечной мышцы (проявляется редко).

Консультации офтальмолога, невролога.




## **Диагноз заболевания подтверждается:**

Наличием кольца Кайзера-Флейшера или его «обломков».

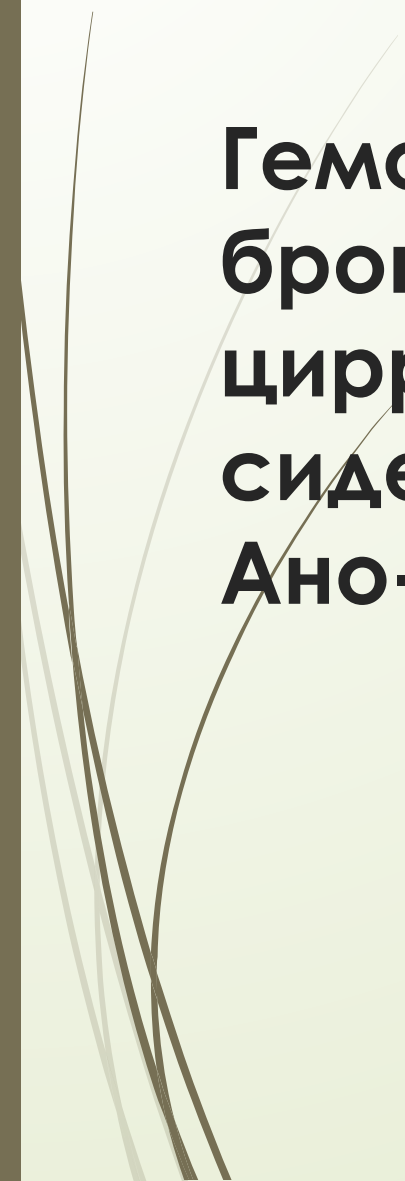
Снижение содержания меди в сыворотке крови ниже 80 мкг на 100 мл


Снижение концентрации церулоплазмينا ниже 20 мг на 100 мл

Повышение экскреции меди с мочой более 100 мкг в сутки



**Гемохроматоз, Гемосидероз,  
бронзовый диабет, пигментный  
цирроз, гемомеланоз,  
сидерофилия, синдром Труазье-  
Ано-Шоффара**





Гемохроматоз — это наследственное, генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется нарушением обмена железосодержащих пигментов в организме, повышенным всасыванием железа в кишечнике и накоплением его в органах и тканях.

# Причины

Наследственность. Это основная причина первичного гемохроматоза. Заболевание возникает из-за мутации (изменения структуры, повреждения) гена, отвечающего за обмен железа в организме;

Нарушение обмена железа у больных циррозом печени после операции портокавального шунтирования (сосудистой операции, которая проводится для улучшения кровотока в портальной вене – основной вене печени).

При хронических вирусных гепатитах В и С (воспалительный процесс в печени, возникающий в результате инфицирования вирусом гепатита В или гепатита С и продолжающийся более 6 месяцев).

При неалкогольном стеатогепатите (отложении жировой ткани в печени).

При закупорке протока поджелудочной железы.

При некоторых злокачественных новообразованиях (лейкоз – злокачественное заболевание кроветворной системы), опухолях печени.



# Формы

**\*Первичный (идиопатический) гомохроматоз** – наследственное заболевание, связанное с мутацией (нарушением структуры, повреждением) гена, отвечающего за обмен железа в организме.  
\*

**Неонатальный гомохроматоз** (избыточное содержание железа в организме у новорожденных) – быстро прогрессирующее редкое заболевание новорожденных. Причины его неизвестны.

Также выделяют следующие стадии гомохроматоза:

**1 стадия** - гомохроматоз без перегрузки железом (обмен железа в организме нарушен, но содержание железа в организме еще не превышает границы нормы);

**2 стадия** - перегрузка железом без клинических проявлений (избыток железа в организме);

**3 стадия** - наблюдают клинические проявления (общие симптомы: гиперпигментация, нарушения функций печени, почек, сердца, поджелудочной железы).

# Обмен железа

В норме в организме содержится около 4 г железа, из них г в составе гемоглобина, миоглобина, каталазы и других дыхательных пигментов или ферментов. Запасы железа составляют 0,5 г, из них часть находится в печени, но при гистологическом исследовании на железо обычными методами они не видны. В норме дневной рацион человека содержит около 10-20 мг железа (90 % в свободном состоянии, 10 % в соединении с гемом), из которых всасывается 1-1,5 мг.

Количество всосавшегося железа зависит от его запасов в организме: чем выше потребность, тем больше железа всасывается. Всасывание происходит главным образом в верхних отделах тонкой кишки и является активным процессом, при котором железо может переноситься далее против градиента концентрации. Однако механизмы переноса неизвестны.

# Патогенез

При гемохроматозе всасывание железа в пищеварительном тракте увеличивается до 3,0-4,0 мг. Таким образом, в течение 1 года его избыточное количество, откладывающееся в клетках печени, поджелудочной железы, сердца и других органах и тканях, составляет примерно 1 г. В конечном итоге внутри- и внеклеточные пулы организма становятся перенасыщенными железом, что позволяет свободному железу вступать в токсические внутриклеточные реакции. Являясь сильным окислительно-восстановительным веществом, железо создает свободные гидроксильные радикалы, которые, в свою очередь, разрушают макромолекулы липидов, белков и ДНК.

## **Повышенное накопление железа в печени характеризуется:**

Фиброзом и циррозом печени с первоначальным преимущественным накоплением железа в паренхиматозных клетках, в меньшей степени - в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах.

Отложением железа в других органах, включая поджелудочную железу, сердце, гипофиз.

Повышенным поглощением железа, что ведет к его адсорбции и накоплению.

Заболевание связано с так называемыми миссенс-мутациями, т. е. мутациями, вызывающими изменение смысла кодона и приводящими к остановке биосинтеза белка.

# Клиническая картина

- Начало болезни постепенное. В начальной стадии на протяжении ряда лет преобладают жалобы на выраженную слабость, утомляемость, похудение, снижение половой функции у мужчин. Часто отмечается боль в правом подреберье, суставах в связи с хондрокальцинозом крупных суставов, сухость и атрофические изменения кожи, яичек.
- Развернутая стадия заболевания характеризуется классической триадой. пигментацией кожи, слизистых оболочек, циррозом печени и диабетом.

- **Пигментация** - один из частых и ранних симптомов гемохроматоза. Ее выраженность зависит от давности процесса. Бронзовый, дымчатый оттенок кожи более виден на открытых частях тела (лице, шее, Руках), на ранее пигментированных местах, в подмышечных впадинах, на половых органах.
- У большинства пациентов железо в первую очередь откладывается в печени. Увеличение печени наблюдается почти у всех больных. Консистенция печени плотная, поверхность гладкая, в ряде случаев отдается ее болезненность при пальпации. Спленомегалия выявляется у 25-50 % больных. Внепеченочные знаки встречаются редко Парный диабет наблюдается у 80 % больных. Часто он инсулин-зависимый.
- **Наблюдаются эндокринные расстройства** в виде гипофункции гипофиза, эпифиза, надпочечников, щитовидной железы (1/3 больных) половых желез. Различные виды эндокринопатий встречаются более чем у 80 % больных. Самой частой формой патологии является сахарный диабет.

## Стадия развернутых клинических проявлений

характеризуется наличием астеновегетативного синдрома, абдоминальной боли, иногда довольно интенсивной, артралгий, снижением либидо и потенции у 50 % мужчин и аменореей у 40 % женщин. Кроме того, могут наблюдаться потеря массы тела, кардиалгии и сердцебиение. При объективном обследовании выявляются гепатомегалия, меланодермия, нарушение функции поджелудочной железы (инсулинзависимый сахарный диабет).


**В терминальной стадии** ПГХ наблюдаются признаки декомпенсации органов и систем в виде формирования портальной гипертензией, развития печеночно-клеточной, а также право- и левожелудочковой сердечной недостаточности, диабетической комы, истощения. Причинами смерти таких больных, как правило, являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, печеночно-клеточная и сердечная недостаточность, асептический перитонит, диабетическая кома.

У таких пациентов существует предрасположенность к развитию опухолевого процесса (риск его развития у лиц старше 55 лет повышается в 13 раз по сравнению с общей популяцией).

# ДИАГНОСТИКА

Анализ крови обычно включает в себя 3 параметра, связанных с железом:

- Уровень железа – у большинства больных он повышен
- Насыщение трансферрина – это белок, который переносит железо в крови, его насыщение повышено при гемохроматозе обычно более 45%
- Уровень ферритина – это белок, который накапливает железо в организме, количество его повышается при гемохроматозе и даже может возрасти более 300 нг/мл
- Также в диагностике применяется генетическое исследование на выявление мутации в генах.

- 
- Биопсия печени – одно из наиболее полезных исследований в определении состояния печени при гемохроматозе. В некоторых случаях биопсия печени необходима, чтобы подтвердить диагноз.
  - МРТ или компьютерная томография – специальный радиологический метод, который определяет степень накопления железа в сердце и печени
  - Количественная флеботомия – при этом исследовании из организма забирается часть крови один или два раза в неделю под контролем анализов крови. У людей без гемохроматоза развивается анемия, при гемохроматозе наблюдаются другие изменения.