

**Болезнь Вильсона-
Коновалова
(гепатолентикулярная
дегенерация) -**



Тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер).

Актуальность заболевания

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа диагностируемых случаев болезни Вильсона-Коновалова. Распространенность заболевания в среднем - 30 случаев на 1 млн. человек.

В мире заболевание регистрируется с частотой 1: 35-100 тыс. новорожденных (уже насчитывается 10-30 млн. больных); носительство патологического гена отмечается в 0,56% случаев. В США частота выявления болезни Вильсона составляет 1:30 тыс. населения; носители мутантного гена (расположен на 13 хромосоме) обнаруживаются с частотой 1:90.

Актуальность заболевания

Распространённость выше среди народностей где распространены близкородственные браки (Иран, Йемен, Ирландия), а также в Японии и на острове Сардиния. Так, в Японии болезнь Вильсона-Коновалова диагностируется с частотой 1:30 тыс.; для сравнения в Австралии - 1:100 тыс. населения.

Болезнь Вильсона-Коновалова встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин.

Чаще болеют мужчины, средний возраст дебюта 11-25 лет.



Этиология

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. К настоящему времени идентифицировано более 600 различных мутаций. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания.

Патогенез

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В.

мРНК АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах и сосудистом сплетении головного мозга.

Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг.

Недостаток АТФ-азы 7А вызывает болезнь Менкеса.

мРНК АТФ-азы 7В обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь Вильсона-Коновалова.

Патогенез

Основную роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди.

У пациентов с этим заболеванием процессы абсорбции меди в ЖКТ не нарушены, но отмечается значительное снижение активности процесса выведения меди с желчью, что приводит к накоплению этого микроэлемента в гепатоцитах.

Патогенез

Снижение билиарной экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова приводит к ее избыточному накоплению в организме. Первоначально медь накапливается в печени, поэтому заболевание чаще всего манифестирует с появления симптомов поражения именно этого органа (в 42% случаев). После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в ЦНС, в базальных ганглиях головного мозга (хвостатом ядре, скорлупе, бледном шаре), в которых содержание меди увеличивается в 50 и более раз по сравнению с нормой. Это приводит к возникновению нейропсихических нарушений, которые чаще всего наблюдаются во втором и третьем десятилетиях жизни.

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

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

В течении болезни Вильсона-Коновалова можно выделить две стадии:

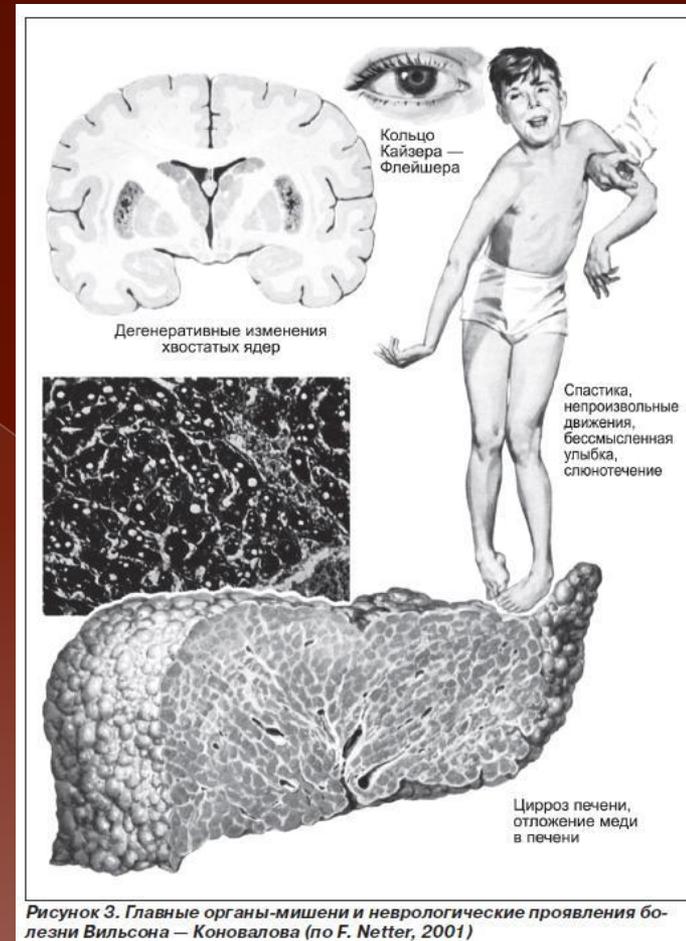
- Латентная стадия продолжительностью в среднем 5-7 лет.
- Стадия клинических (печеночных, неврологических) проявлений.

В соответствии с признаками заболевания можно выделить три его формы:

болезнь Вильсона-Коновалова, протекающая с поражением печени; нервной системы и смешанная форма.

Клинические формы

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



Клиническая картина

Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро, с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии, повышения температуры. Может наблюдаться стеатоз; развивается печеночная недостаточность (иногда фулминантная).

Клиническая картина

- Признаки поражения нервной системы появляются только к 19-20 годам и позднее. К ним относятся: обеднение мимики, избыточная саливация, расстройства речи и координации движений, тремор, нарушения мелкой моторики и походки.
- Неврологическая и психическая симптоматика наблюдается у 34 и 10% больных соответственно. Психические нарушения заключаются в появлении компульсивно-импульсивного поведения, агрессивных реакций, фобий. Интеллект, как правило, сохранен.
- У 15% пациентов болезнь Вильсона-Коновалова манифестирует гематологическими синдромами (прежде всего гемолитической анемией).

Патогномоничным для болезни Вильсона-Коноваалова симптомом является обнаружение желто-коричневого кольца по периферии роговицы (кольцо Кайзера-Флейшера).



Ригидно-аритмогиперкинетическая форма

- Характеризуется мышечной ригидностью с контрактурами, насильственными торсионно-дистоническими или хореоатетоидными движениями. Ригидность распространяется на мышцы туловища и конечностей, мимические мышцы. Дебют болезни в возрасте от 7 до 15 лет с быстрым прогрессированием.



Дрожательно- ригидная форма

- Развивается одновременно ригидность и дрожание. Может сопровождаться дисфагией и дизартрией. Дрожание варьирует по степени выраженности. Дебют в возрасте 15-20 лет, течёт более благоприятно.

Дрожательная форма

- Проявляется распространённым дрожанием и отсутствием мышечной ригидности, резко усиливающимся при удержании рук в определённом положении и при целенаправленных движениях. Дебют 20-30 лет.

Экстрапирамидно-корковая форма

- Характеризуется присоединением быстро нарастающих пирамидных парезов и эпилептических припадков. Также характерны выраженные соматические нарушения, желтуха, гепатоспленомегалия.

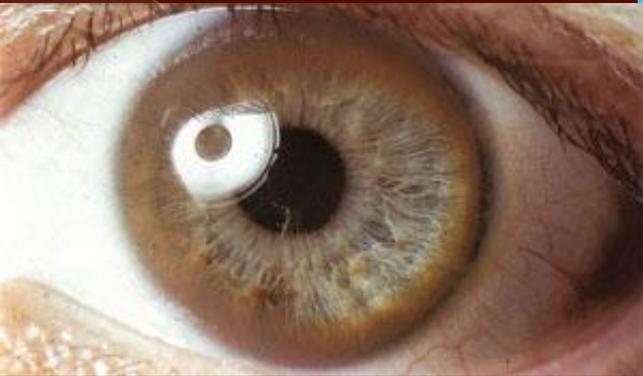


Абдоминальная форма



- Ведущими являются тяжёлые поражения печени, приводящие больных к смерти раньше, чем появляются неврологические симптомы. Чаще наблюдаются у детей.

Диагностика



- Типичным симптомом является кольцо Кайзера-Флейшера – отложение пигмента, содержащего медь, по периферии роговицы глаза

Диагностика

- Снижение содержания меди в сыворотке крови ниже 80 мкг на 100 мл
- Снижение концентрации церулоплазмина ниже 20 мг на 100 мл
- Повышение экскреции меди с мочой более 100 мкг в сутки

Лабораторные методы диагностики

Общий анализ крови (тромбоцитопения)

Коагулограмма. (снижение протромбинового индекса)

Суточная экскреция меди с мочой (повышение уровня суточной экскреции меди с мочой в норме этот составляет <30-40 мкг/сут.)

Анализ мочи (микрогематурию, незначительную протеинурию, гиперкальциурию)

Церулоплазмин в сыворотке крови (снижается)

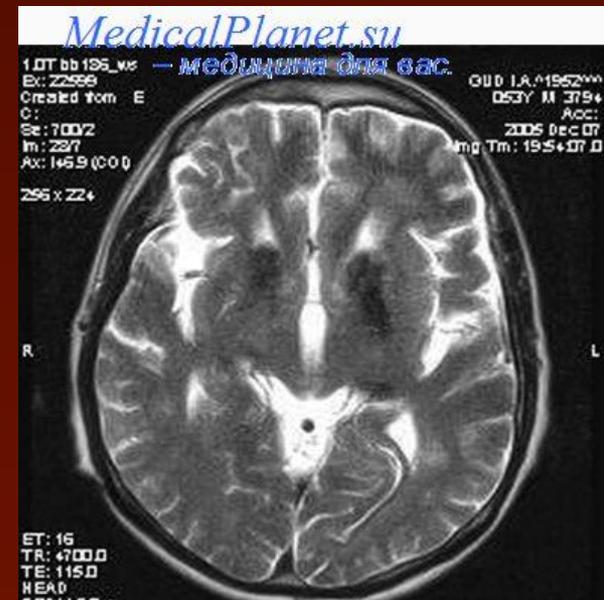
Диагностика

Из инструментальных методов обследования при болезни Вильсона-Коновалова используют:

- ультразвуковое исследование и компьютерную томографию органов брюшной полости



- магнитно-резонансную томографию головного мозга



- осмотр роговицы с помощью щелевой лампы



Критерии диагностики болезни Вильсона-Коновалова

- 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

* Патогенетическое

Триентин 1-1,5 мг/сут в три приема

Тетратиомолибдат 120 мг/сут

Препараты цинка (сульфат и ацетат цинка): 200 мг сульфата 3-4 раза/сут и 50 мг ацетата 3 раза/сут

- Гепатопротекторы
- Эссенциальные фосфолипиды
- Витаминотерапия
- Дезинтоксикационная терапия
- Купирование гемолитического криза (ГКС, препараты крови, нуклеонат натрия)
- Спленэктомия
- Пересадка печени

Весь период лечения можно разбить на 2 фазы: начальную фазу и фазу поддерживающей терапии. Критерием перехода на поддерживающую терапию является нормализация показателей обмена меди при 2-х последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 мес.: снижение уровня свободной меди ($< 1,6$ мкмоль/л) и отрицательная проба с d-пеницилламином (повышение экскреции меди с мочой на фоне приема тестовой дозы (500 мг ~ 7 мг/кг массы тела) d-пеницилламина < 500 мкг/сут. $\times 1,73\text{м}^2$ или < 8 мкМ/сут. $\times 1,73\text{м}^2$). Нормализация показателей обмена меди свидетельствует об истощении запасов меди в организме (за исключением ЦНС). Обычно сопровождается нормализацией активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), что является признаком восстановления целостности клеток печени.

Диета. Рекомендуется исключение продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100г, таких как грибы, ракообразные, моллюски, орехи, шоколад, печень и другие субпродукты, особенно в начальной фазе терапии (суточное потребление меди в этот период не должно превышать 1 мг/сут). Крайне осторожно нужно относиться к поливитаминным препаратам, содержащим микроэлементы, пищевым добавкам, средствам искусственного питания. Многие из них содержат суточную норму потребления меди взрослым человеком (2 мг/сут.) и, по существу, являются токсичными для пациентов с БВК. Имеются сообщения о том, что у вегетарианцев наблюдаются более поздний дебют заболевания и медленное прогрессирование.

На данный момент в мире для лечения ГЛД (болезни Вильсона-Коновалова) используются следующие комплексообразующие препараты: d-пеницилламин, триентин, Цинктерал, тетратиомолибдат и унитиол.

В начальной фазе терапии d-пеницилламин обычно назначается в дозе 750-1500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема. У детей доза рассчитывается на кг массы тела и составляет 20 мг/кг массы тела в сутки.

В начальной фазе терапии триентин обычно назначается в дозе 750-1500 мг/сут., в фазе поддерживающей терапии – в дозе 250-500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема. У детей доза рассчитывается на кг массы тела и составляет 20 мг/кг массы тела в сутки.

Оценка эффективности лечения

- Оценка эффективности лечения
- В начале лечения пеницилламином экскреция меди с мочой может составлять 2000-5000 мкг/сут.
- В дальнейшем рекомендуется ежегодное выявление колец Кайзера-Флейшера - при эффективном лечении они исчезают у 80% пациентов в течение 5 лет.

Спасибо за внимание

