

Гепатолентикулярн ая дегенерация



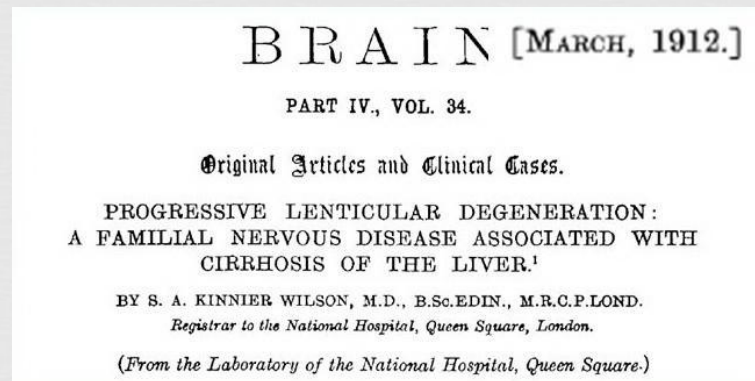
Болезнь Вильсона-Коновалова

Гепатолентикулярная дегенерация

- Болезнь Вильсона-Коновалова – это наследственное прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание в основе которого лежит нарушение экскреции меди, приводящее к поражению паренхиматозных органов.



Samuel Alexander Kinnier
Wilson
(1878-1937)



Николай Васильевич Коновалов
(1900 – 1966)

Манифестация



- Диапазон от 5 – 45 лет. Чаще всего 8-16 лет.
- Крайние варианты – 2,5 года и 60 лет
- Ранняя индукция (гепатоинфекции, ЧМТ, токсические воздействия, дополнительная интоксикация меди,

Эпидемиология



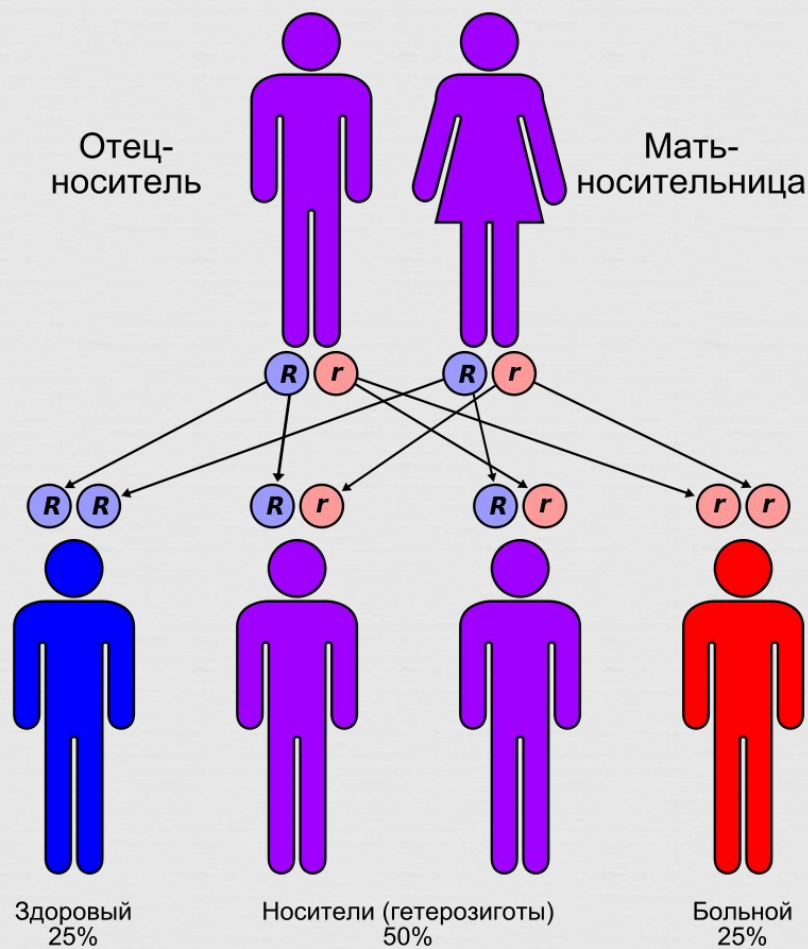
- 1-9 : 100 000
- Дефектный аллель имеют каждый 90-100 человек (1%).

Генетика

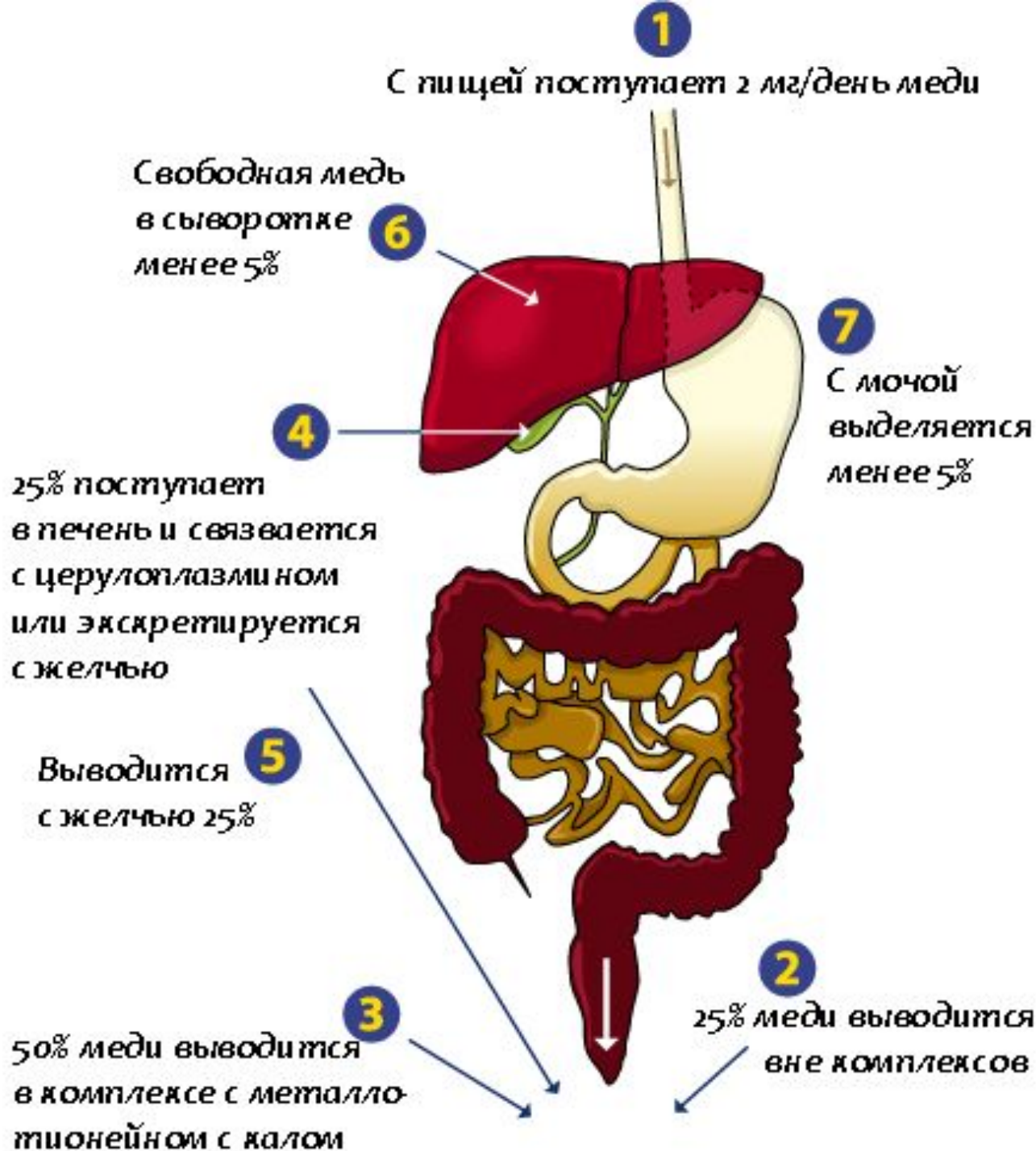


- Мутация гена АТР7В, локализован на 13q14.3
- Ген кодирует медь-транспортующий белок АТФ-аза Р-типа, обеспечивает включение Си в церулоплазмин, с последующим выведением с желчью.
- Выявлено 600 мутаций, в основном миссенс типа.
- Среднеевропейский изолят: западная Украина, Беларусь, восточная Польша.
- Самая частая европейская мутация: с.3207С>А в 14 экзоне (His1069Glu). В России данная мутация занимает 31% и предполагает более позднее начало заболевания.
- Наиболее яркая клиническая картина при одинаковых гомозиготных мутациях.
- Гетерозиготы не имеют клинических проявлений.

Наследование



Распределение меди



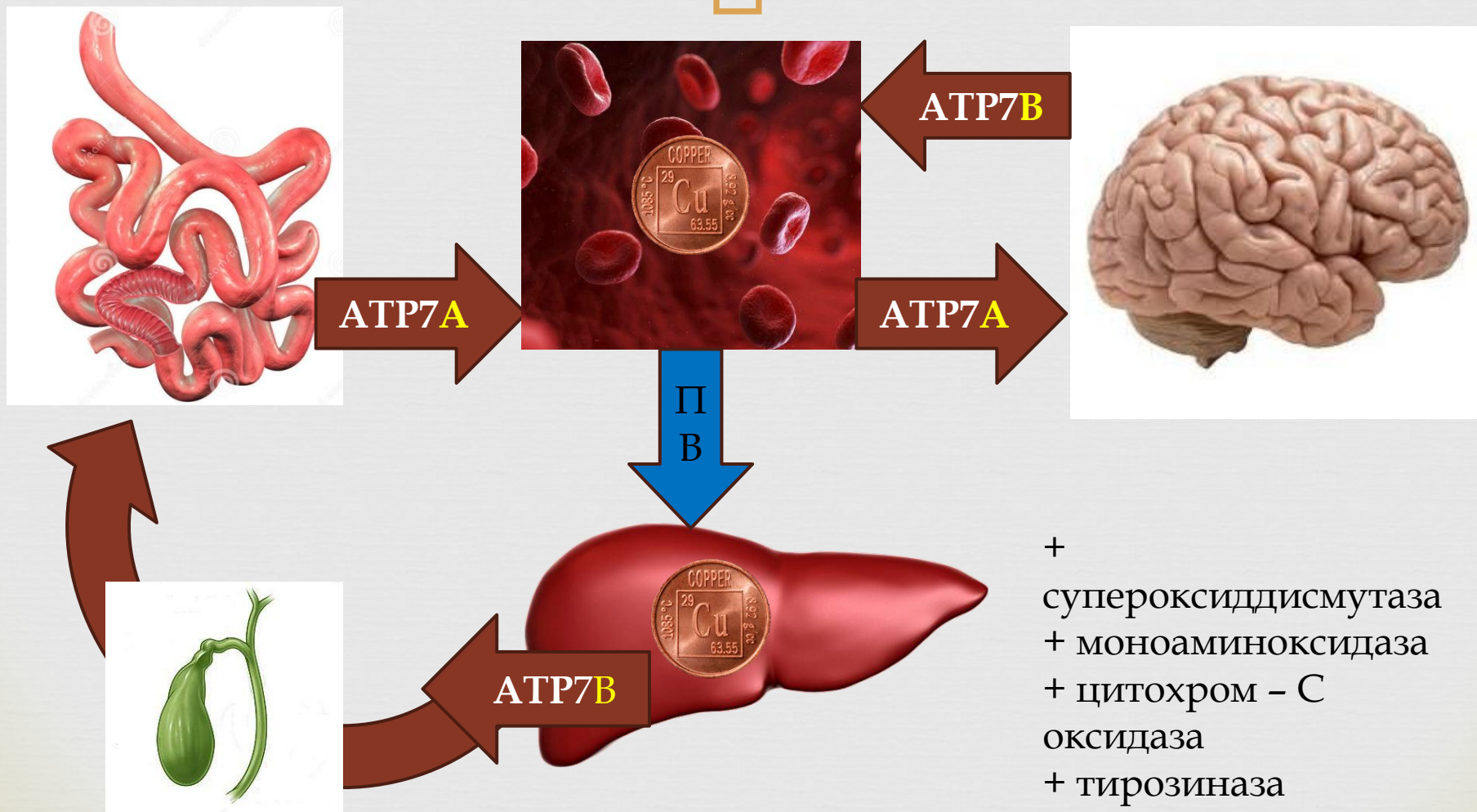
+ Поступление с пищей 2-5 мг.

+ Потребность 1,5 мг/сут

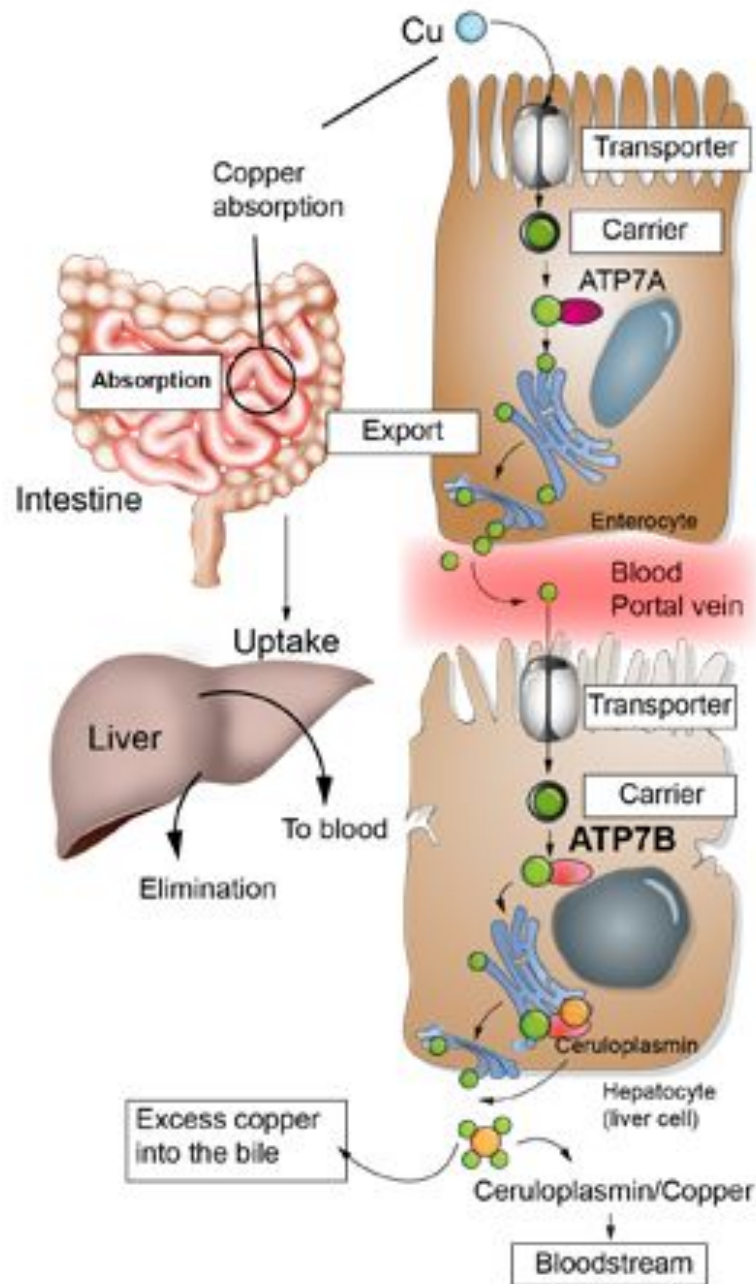
+ Всасывание меди: желудок, 12-пк; проксимальный отдел тощей кишки.

Выделение: кишечник, желчь-кишечник, моча

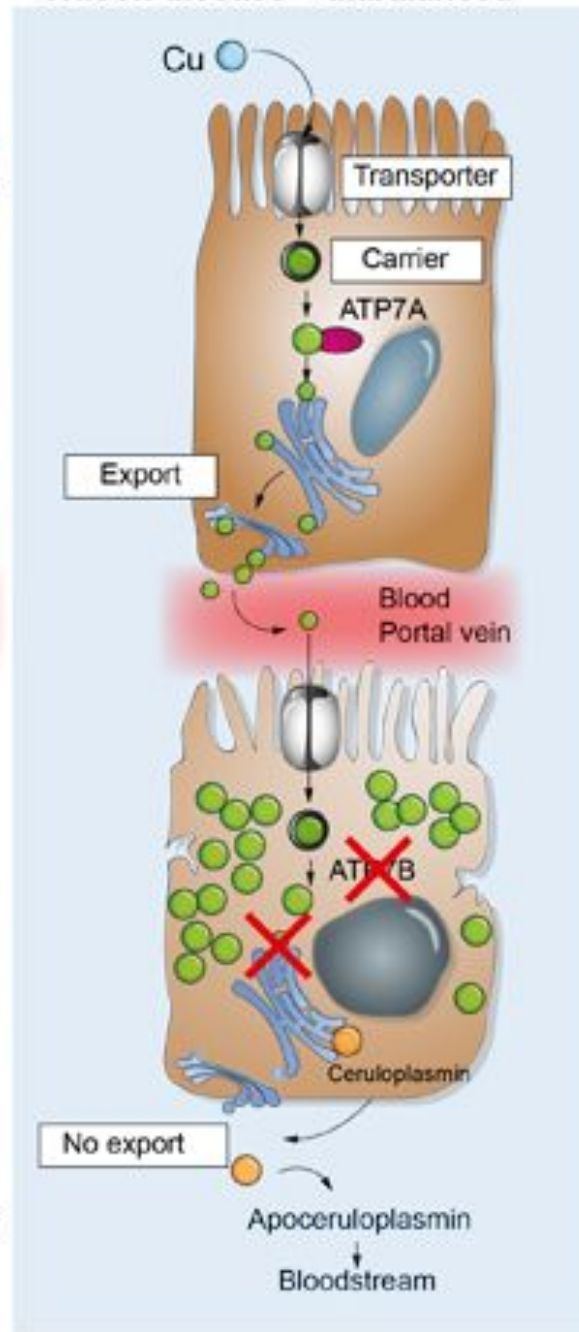
Транспортеры меди



Copper homeostasis = balance



Wilson disease = unbalanced



Клинические формы

(Н.В. Коновалов, 1960; О.Ю. Корягина с соавт., 2005,
с изменениями)

		Дебют, лет	Сред. прод. жизни без лечения
Абдоминальная форма	Острый гепатит		
	Хронический гепатит		
	Цирроз печени		
	Фульминантная печеночная недостаточность		
Церебральная форма	Аритмогиперкинетическая	7-15	2-3
	Дрожательно-ригидная	15-25	5-6
	Дрожательная	20-30	10-15
	Экстрапирамидно-корковая	Финал	6-8
Смешанная форма и др. синдромы	Острый гемолиз Тубулярный нефрит		

Частоты манифестаций

- Абдоминальные проявления – 50%
 - Неврологические проявления – 35%
 - Психиатрические проявления – 10%
 - Гемолитические анемии – 15%
-
- С рождения у пациентов может наблюдаться эпизоды повышения уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ).

Острый гепатит



- 25% случаев манифестации абдоминальной формы.
- Клинические проявления:
 - **Неспецифические проявления:** астения, снижение аппетита (анорексия), тошнота, рвота, умеренные боли в правом подреберье, повышение температуры тела.
 - **Желтушный синдром:** иктеричность склер, желтушность кожного покрова.
 - **Лабораторные данные:** лейкопения, лимфоцитоз, гипербилирубинемия, повышение АЛТ, АСТ.
 - **После приступа острого гепатита:** астенизация, повышение трансаминаз, увеличение печени.
 - Переходит в хроническую, реже в фульминантную форму.
 - Гемолиз и снижение уровня мочевины.

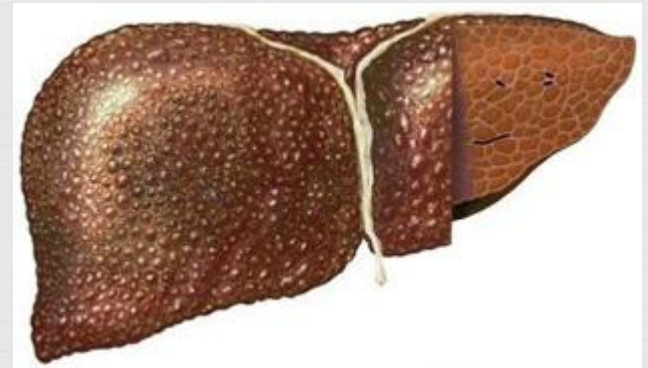
Хронический гепатит



- Синдром неспецифических проявлений.
- Желтушный синдром
- Внепеченочные знаки (пальмарная эритема, телеангиоэктазии).
- Повышенная кровоточивость.
- Волнообразное течение при котором в период обострений отмечается усиление всех проявлений.
- Диссоциация между умеренным повышением аминотрасфераз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов (Надинская М.Ю., 2005).

Цирроз печени

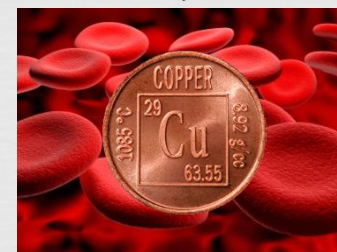
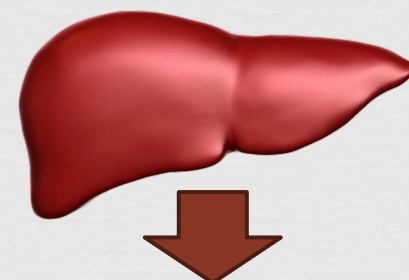
- Синдром неспецифических проявлений.
- Желтушный синдром
- Внепеченочные знаки (пальмарная эритема, телеангиоэктазии).
- Повышенная кровоточивость, асцит, расширение вен передней брюшной стенки.
- Гепатоспленомегалия,
- Гипоальбуминемия
- Печеночная энцефалопатия.



«Вильсоновский криз»

Фульминантная печеночная несостоятельность

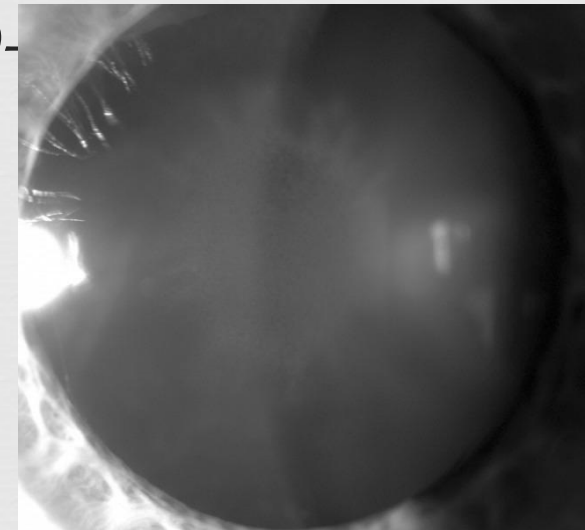
- Летальность 50-60%
 - Триггеры: инфекции или острые интоксикации.
 - Чаще всего наблюдается у пациентов прекративших хелатирующую терапию.
 - Признаки обострения гепатита с прогрессивным нарастанием интоксикации, печеночной энцефалопатии (с развитием печеночной комы I, II ст.).
 - Коагулопатия
 - Размер печени уменьшается
 - Выраженная бледность кожного покрова
 - Билирубин-трансаминазная диссоциация.
 - Финал: полиорганная недостаточность.
- Лечение:** экстракорпоральные методы или трансплантация печени. **Хелатирование не показано.**



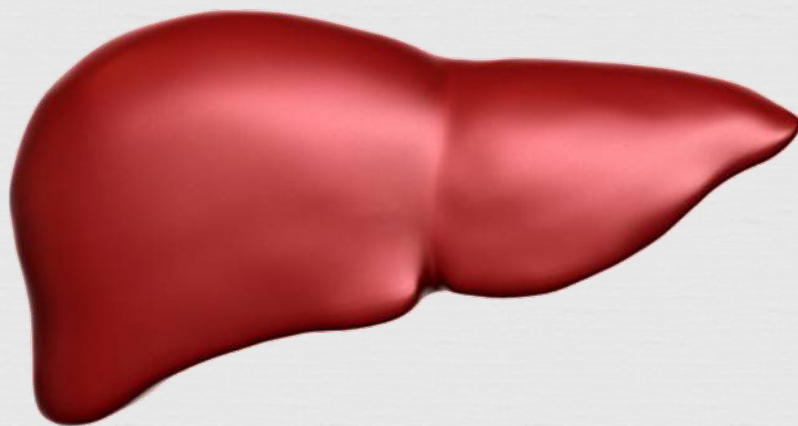
Гемоли

Кольцо Кайзера-Флейшера и катаракта по «типу подсолнечника»

- В 90% церебральной формы и 50% абдоминальной;
- Коричневая или желтовато-зеленая пигментация по периферии роговицы (отложения меди в десцементовой мембране);
- При лечении исчезают в 80-90% в течение 3-5 лет.
- Катаракта по «типу подсолнечника» - 1 9-



Кровяной пул меди



- + супероксиддисмутаза
- + моноаминоксидаза
- + цитохром - С оксидаза
- + тирозиназа

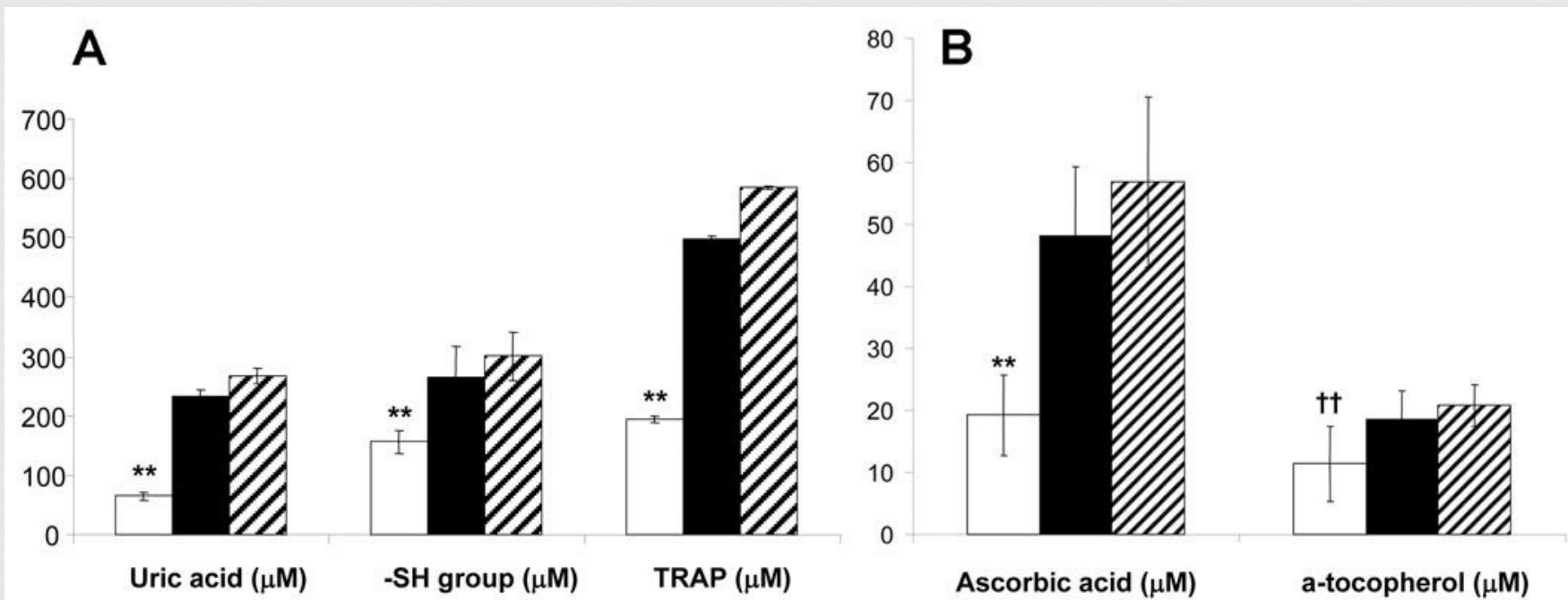
- + церулоплазмин

Гемолитическая анемия

- В 15% случаев первичные синдром манифестации.
- В большинстве случаев наблюдается периодически и самопроизвольно завершается.
- Течение эпизодическое или хроническое.
- Гемолиз – следствие токсического воздействия на меди на мембраны эритроцитов.
- Высокий уровень свободной меди (более 300 мг/100 мл) в первую очередь приводит к повреждению фосфолипидов мембран эритроцитов окислительным воздействием, меньшей степени определяет ингибирование гексокиназы эритроцитов (за счет взаимодействия меди с оксигемоглобином), а также подавляет все антиоксидантные механизмы эритроцитов.

Hemolytic anemia in Wilson disease: clinical findings and biochemical mechanisms [Am J Hematol](#). 1980;9(3):269-75.

Гемолитическая анемия

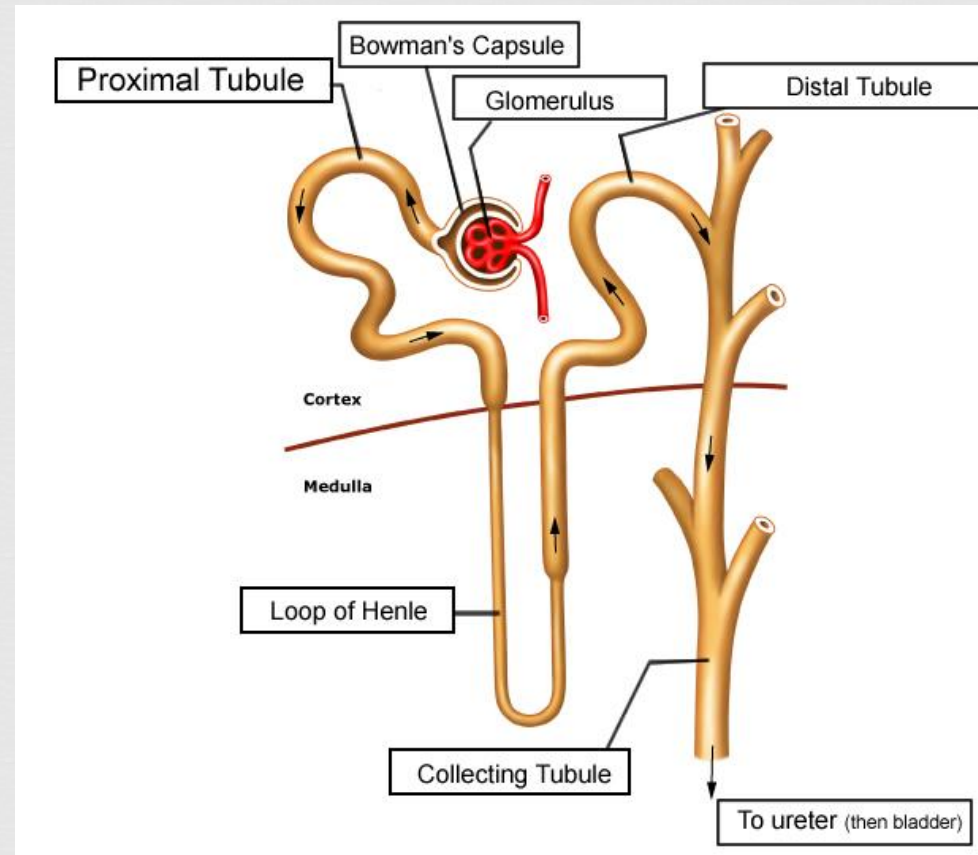


Hemolytic anemia in Wilson disease: clinical findings and biochemical mechanisms [Am J Hematol.](#) 1980;9(3):269-75.

Поэтому целесообразно использовать витамин Е 200 мг 2 раза в сутки, циклами по 2 мес

Поражение почек

- Почечный канальцевый ацидоз (щелочная реакция мочи, метаболический ацидоз, повышение выделения калия, кальция, полиурия).
- Синдром Фанкони (+ гипокальциемия, гипофосфатемия, глюкозурия, протеинурия)
- Нефритический синдром (протеинурия, микрогематурия, периферические отеки, АГ).



Другие проявления



- Остеомаляция, остеоратроз, спонтанные переломы, рахит взрослых, остеопороз, хондрокальциноз, образование субхондральных кист.
- Наиболее часто поражены коленные и фасеточные суставы позвоночника.
- Миокардиопатии (миокардиодистрофии) и аритмии наблюдаются редко.
- Гипопаратиреоз, замедление полового созревания, гиникомастия, аменорея.
- Бесплодие, невынашивание,
- Холелитиаз
- Медь-индуцированный рабдомиолиз
- Гиперпигментация кожи и *acantosis nigrans*

Ключевые аспекты диагностики

Показатель	Значение	Ложно «отрицательный»	Ложно «положительный»
Церулоплазмин	Снижение более чем на 50% от нижней границы нормы	<ul style="list-style-type: none">- системная воспалительная реакция при воспалительных процессах в печени или другой локализации;- определение иммунологическими методами;- беременность;- терапия эстрогенами	<ul style="list-style-type: none">- Мальабсорбция- Аутоиммунный гепатит- Печеночная недостат.- Наследств. ацерулоплазминемия- Гетерозиготы

Иммунологические методы (РИА, ИД, ИТД) – определяется совокупное количество голоЦП и апоЦП (норма **300-580 мг/л**);

Энзиматические методы (на основе определения медь-зависимой оксидазной активности) – определяется только голоЦП (норма **150-480 мг/л**).

Ключевые аспекты диагностики



$$Cu(\text{свободная}) = Cu(\text{общ.}) - ЦП(\text{г/л}) \times 49,4$$

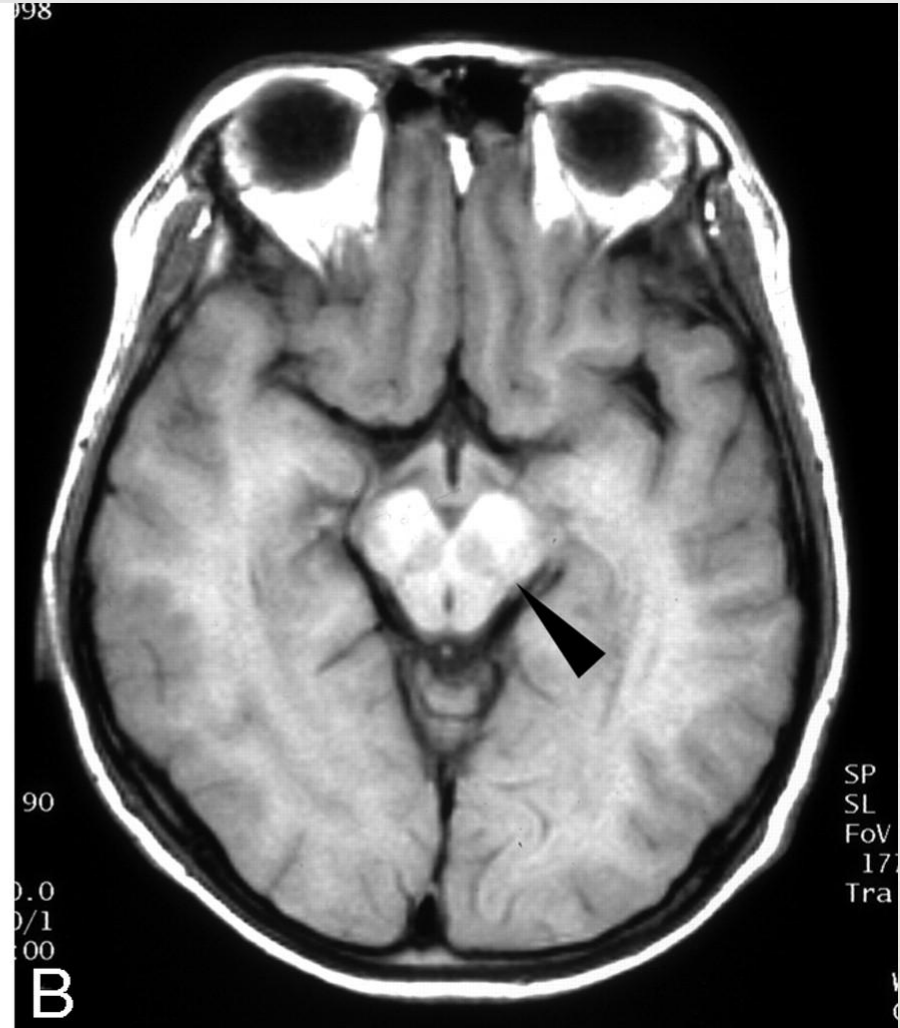
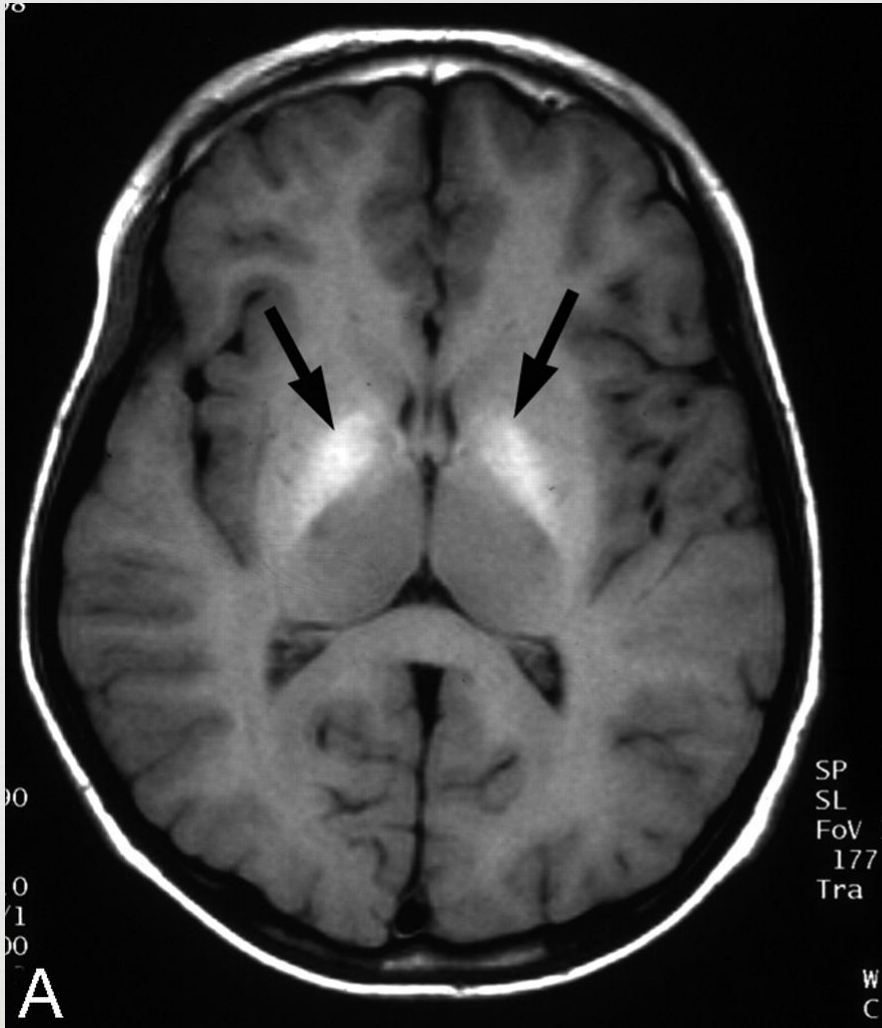
Ключевые аспекты диагностики

Показатель	Значение	
Суточная экскреция меди с мочой (манифестные случаи)	> 1,6 мкмоль/сут; > 100 мкг/сут;	
Суточная экскреция меди с мочой (латентные случаи)	> 0,64 мкмоль/сут; > 40 мкг/сут;	
Суточная экскреция меди с мочой (проба с D-пеницилламином 7 мг/кг массы тела)	> 8 мкмоль/сут; > 500 мкг/сут;	1/2 дозы с начала сбора (утро), вторая часть через 12 часов (вечер)

Стандартизированная суточная экскреция меди = (Суточная экс. Cu / S м²)^{1,73} м²

ППТ: формула Дюбуа и Дюбуа (модиф.) = вес (кг)^{0,425} x рост (см)^{0,725} / 139,2

MPT



Эластометрия



Таблица 4а.

Индекс фиброза (F)

F0: портальный фиброз отсутствует

F1: портальный фиброз без септ

F2: портальный фиброз с небольшим количеством септ

F3: многочисленные септы без цирроза

F4: цирроз

Источник: Simmonds et al., 1996 (20) spidplus.dan.su

LB x 100

Probe

2.5 cm

Volume

1 cm Ø

4 cm

Генетическое исследование

Исследованы следующие мутации гена **ATP7B** (OMIM*606882):

	Позиция	Результат
1	c.3207C>A (p.H1069Q)	wt
2	c.1340_1443delAAAC (p.Gln447LeufsX50)	wt
3	c.1770insT	wt
4	c.2304insC (p.Met769HisfsX26)	wt
5	c.2532delA (p.Val845SerfsX28)	wt
6	c.3402delC (p.Ala1135GlnfsX13)	wt
7	c.3627_3630del4 (p.Gln1210AlafsX8)	wt
8	c.3649_3654del6 (p.Val1217_Leu1218del)	wt
9	c.3190G>A (p.Glu1064Lys)	wt

Пункт прейскуранта	Исследование	Цена	Срок исполнения (дней)
1.4	Поиск 12-ти наиболее частых мутаций в гене ATP7B	4 600	14
90.5	Поиск мутаций в гене ATP7B	33 000	30
4.7	Поиск выявленных в данной семье мутаций у родственника	4 000	21
11.6.2	Пренатальная ДНК-диагностика	8 100	14

В ООО «Центр Молекулярной Генетики» проводится поиск двенадцати наиболее частых мутаций гена ATP7B: c.1340_1343del4, c.1770incT, c.2304insC, c.2532delA, c.3026_3028delTCA, c.3029insT, c.3031insC, c.3207C>A, c.3402delC, c.3627_3630del4, c.3649_3654del6, c.[3942delAT;3947delG] – суммарная информативность данного диагностического протокола у российских больных превышает 60% от числа всех мутантных аллелей в гене ATP7B.

Лечение

- **Цель:** стабилизация или регресс клинических проявлений, нормализация или снижение лабораторных показателей.

Индукционная фаза

- Адекватные дозы хелатирующей терапии,
- Препараты цинка,
- Диета

Критерий: норма св. Cu и отр. тест с D-пеницилламином 2-хкратно через 3 мес.

- Суточная экскреция Cu через 2 дня после отмены D-пеницилламина (<100 мкг/сут; <1,6 мкмоль/сут)

- **Интерпретация:** истощение тканевых запасов Cu, за исключением ЦНС

Поддерживающая фаза

- Поддерживающая доза хелатирующих препаратов, либо монотерапия препаратами цинка.
- Диета
- Минеральные добавки и витамины (B6)

Диета



- Молочно-растительная
- Строгое исключение продуктов с высоким содержанием меди (более 0,5 мг/100 г).
- Суточное поступление с пищей должно быть менее 1 мг/сут.
- Самостоятельный контроль содержания всех лекарственных препаратов и поливитаминов.
- Хоть раз проверить содержание меди в питьевой воде.
- Обязательно определение содержания меди в индивидуальных источниках водоснабжения.
- Исключить использование медной посуды
- Бессолевая диета (либо использовать соль после приготовления пищи) (0,7 г%)

Хелаты

- D-пеницилламин*,
- Триентин
- Аммониевая соль тетратиомолибдата
- Унитиол



D-пеницилламин



- Прием ДО ЕДЫ (за 1-1,5 часа, либо через 2 часа после) иначе резорбция снижается на 50%.
- Начальная доза 750-1500 мг/сут в 2-3 приема (расчетная доза 20 мг/кг массы тела).
- Постепенное наращивание дозы (с 250 мг сут + 250 мг/еженедельно). Для детей: с 150 мг.
- Обязательное назначение пиридоксина (B6) 25-50 мг/сут.
- Обострение неврологических проявления в начала приема (10-30%).

Адекватность назначения: стандарт. суточная экскреция меди – 500-1000 мкг/сут (или 8-16 мкмоль/сут). Если > 1000, то поражение

D-пеницилламин



- Связывает свободную медь
- Повышает экспрессию металлотрионенов
- Восстанавливает редуцированный глутатион
- Уменьшает синтез коллагена
- Противовоспалительный эффект (и иммуносупрессивный).

Сопоставление побочных эффектов d-пенициллина с симптомами гипомикроэлементоза

Побочный эффект d-пенициллина	Элементы, с известными аналогичными симптомами гипомикроэлементоза
Анорексия	Mg, Zn
Тошнота, рвота	Mg
Диарея	Mg, Zn
Афтозный стоматит, глоссит	Zn
Дерматит, экзема, кожная сыпь	Zn, Mn, Se, Ni
Искажение вкуса	Zn
Невралгии, периферические невропатии	Cr
Иммунодефицит	Mg, Zn, Se
Анемия	Zn, Co, Ni
Аллергические реакции	Zn, Mn
Артралгии	Ca, Mn, Se
Миалгии, мышечные спазмы	Ca, Mg, Mn
Остеопороз	Ca, Mn

Тщательный контроль в период отрицательной пробы с D-п когда, тканевые запасы истощены, а ЦНС еще нет.

D-пеницилламин



- **Противопоказания:** агранулоцитоз, почечная недостаточность, тяжелые анемии, идиосинкразия.
- Возможно продолжение лечения при развитии изолированной протеинурии (не более 1 г/л).
- **Тщательный контроль при использовании гепатотоксических препаратов:** нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, ибупрофен); изониазид; вальпроевая кислота; эритромицин; амоксициллина/клавуланат; кетоконазол; хлорпромазин (Аминазин); эзетимиб; аминогликозиды; (амиодарон (Кордарон)); метотрексат ; метилдопа (Допегит); толбутамид.

D-пеницилламин

- **Реакции гиперчувствительности:** лихорадка, кожный зуд, сыпь, лимфаденопатия. При отмене препарата эти явления проходят. После купирования симптоматики терапию возобновляют в дозе 250 мг/сутки в комбинации с преднизолоном в дозе 20-30 мг/сутки. В течение месяца дозу D-пеницилламина увеличивают с постепенной отменой преднизолона.
- У 5-7% больных **поздние побочные эффекты терапии** развиваются после года лечения: прогерические изменения кожи, миастения, полимиозит, аутоиммунные расстройства (волчаночный синдром, синдром Гудпасчера). При развитии этих побочных реакций D-пеницилламин отменяется и назначается триентин.

D-пеницилламин



- Снижение дозы при выполнении хирургических вмешательств для обеспечения нормального заживления ран.

Триентин, Ацетилтриен («Триен»)

- Показан при непереносимости пенициллина, а также больным с клиническими признаками потенциальной его интолерантности (при любом заболевании почек в анамнезе, застойной спленомегалии, вызвавшей тяжелую тромбоцитопению, тенденции к аутоиммунным процессам).
- Необходимо избегать совместного введения этого препарата и препаратов железа, так как их комплекс токсичен.
- Обычно применяемая доза – **750–1500** мг/сут, разделенная на 2–3 раза, поддерживающая – **750** или **1000** мг. У детей зависимость дозы от массы тела не установлена, но обычно это доза 20 мг/кг/сут, приближающаяся к 250 мг/сут, разделенная на 2–3 приема.
- Триентин вводится за 1 ч или через 2 ч после еды.
- Эффект его таблетированной формы может быть нестабилен при высокой температуре окружающей среды, что представляет проблему для лиц, путешествующих в страны с жарким климатом.

Препараты цинка



- Терапия латентных форм, в поддерживающую фазу терапии, для дополнения индукционной фазы в качестве средства снижения дозы D-пенициллина и компенсации удаляемого Zn.
- Расчет производится в мг простого Zn (150 мг/сут на 3 приема, возможно в 2 приема). Дети: 75 мг/сут в 3 приема.
- Вид соли не играет патогенетической роли, но имеет отношение к переносимости (ацетат и глюконат цинка лучше переносимы, чем сульфат, но у разных больных это может варьировать).
- **Основной эффект:** индукция металлотионейнов энтероцитов.
- **Побочный эффект:** гастрит, панкреатит, иммуносупрессия.

Комбинации с хелатами производится с небольшим

Контроль лечения



- Свободная медь сыворотки - отражает токсигенную фракцию меди.
- Суточная экскреция меди с мочой - отражает количество свободной меди (не применим при ХБП).
- Суточная экскреция цинка с мочой;
- Уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ), фракции билирубина, МНО (1 раз в 3 мес);
- Эластометрия (1 раз в год);
- Общий анализ крови и общий анализ мочи (первые 10 дней - раз в 3 дня; первый 1 мес. - еженедельно; 6 мес. - 1 раз в 2 недели; далее - ежемесячно).

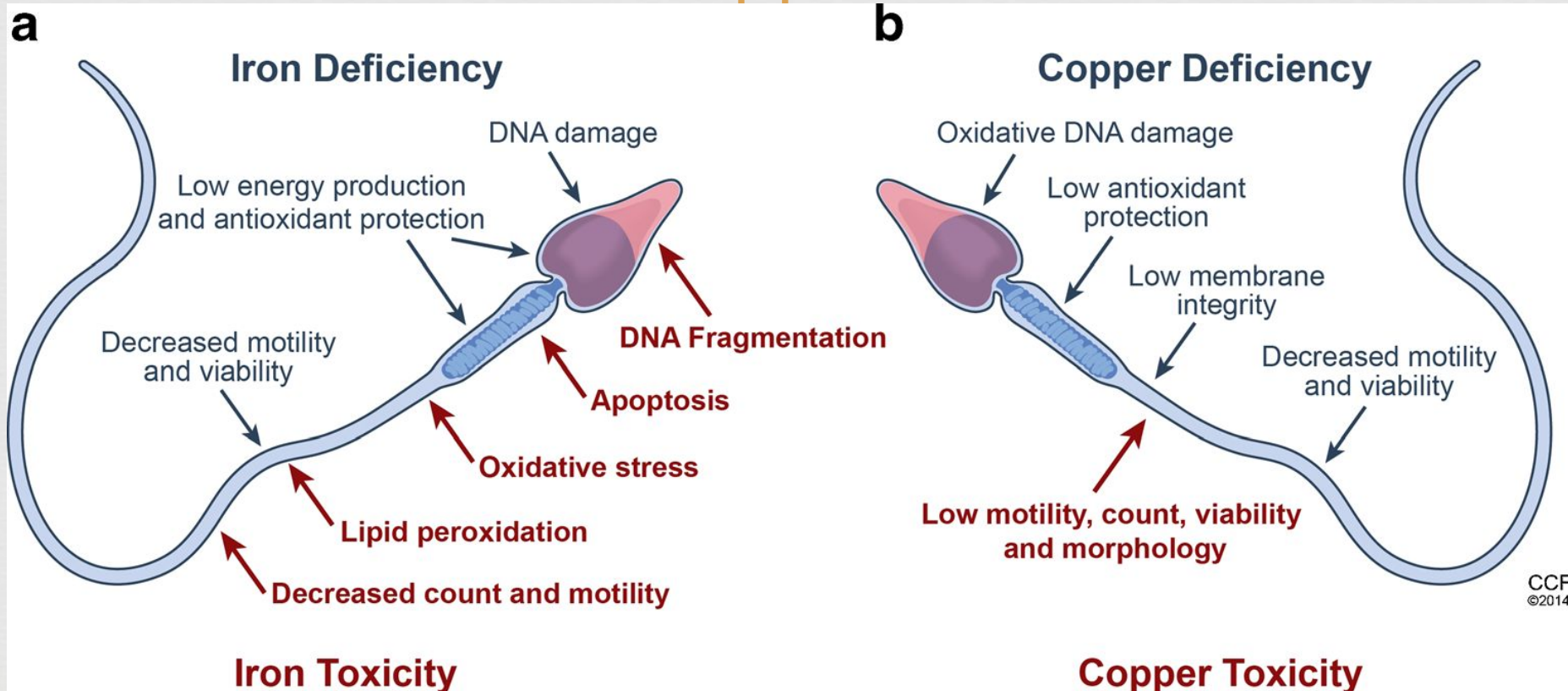
Репродукция



- Спонтанные аборты (у не леченных 26% и в 26.6% получавших лечение).
- В большинстве случаев роды самостоятельные.
- Во время беременности хелаты не снижать, за исключением третьего триместра при планировании кесарева сечения.
- Во время кормления грудью D-пеницилламин противопоказан.

«Iron and copper in male reproduction: a double-edged sword»

Eva Tvrda & Rohan Peer & Suresh C. Sikka & Ashok Agarwal



Кроме того Zn является важным микроэлементом для поддержания герминативных клеток, сперматогенеза и регуляции подвижности сперматозоидов (Sonoko Yamaguchia at al. 2009)