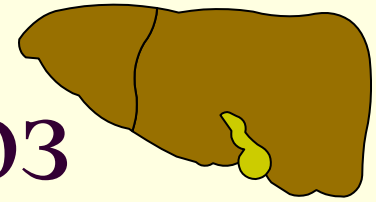
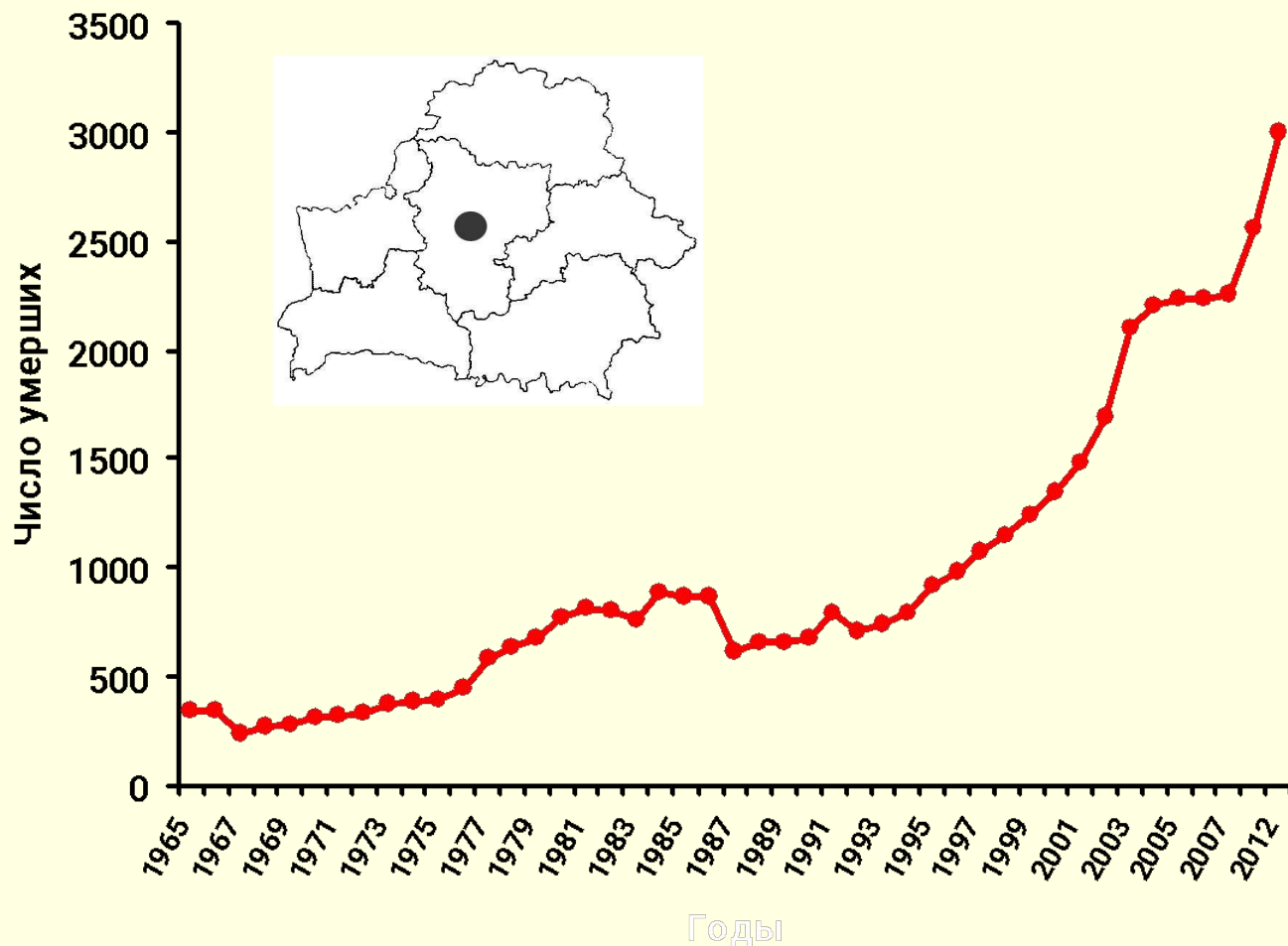


Фиброз и цирроз печени. Гемахроматоз. Болезнь Вильсона.



Адаменко Е.И.
3-я кафедра внутренних болезней
БГМУ

СМЕРТНОСТЬ ОТ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (включая алкогольный) в БССР и Республике Беларусь в 1965–2012 гг.



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Хроническое диффузное заболевание печени, характеризующееся развитием фиброза и перестройкой нормальной архитектоники печени, вследствие некроза гепатоцитов и формированием узлов-регенератов, состоящих из соединительной ткани

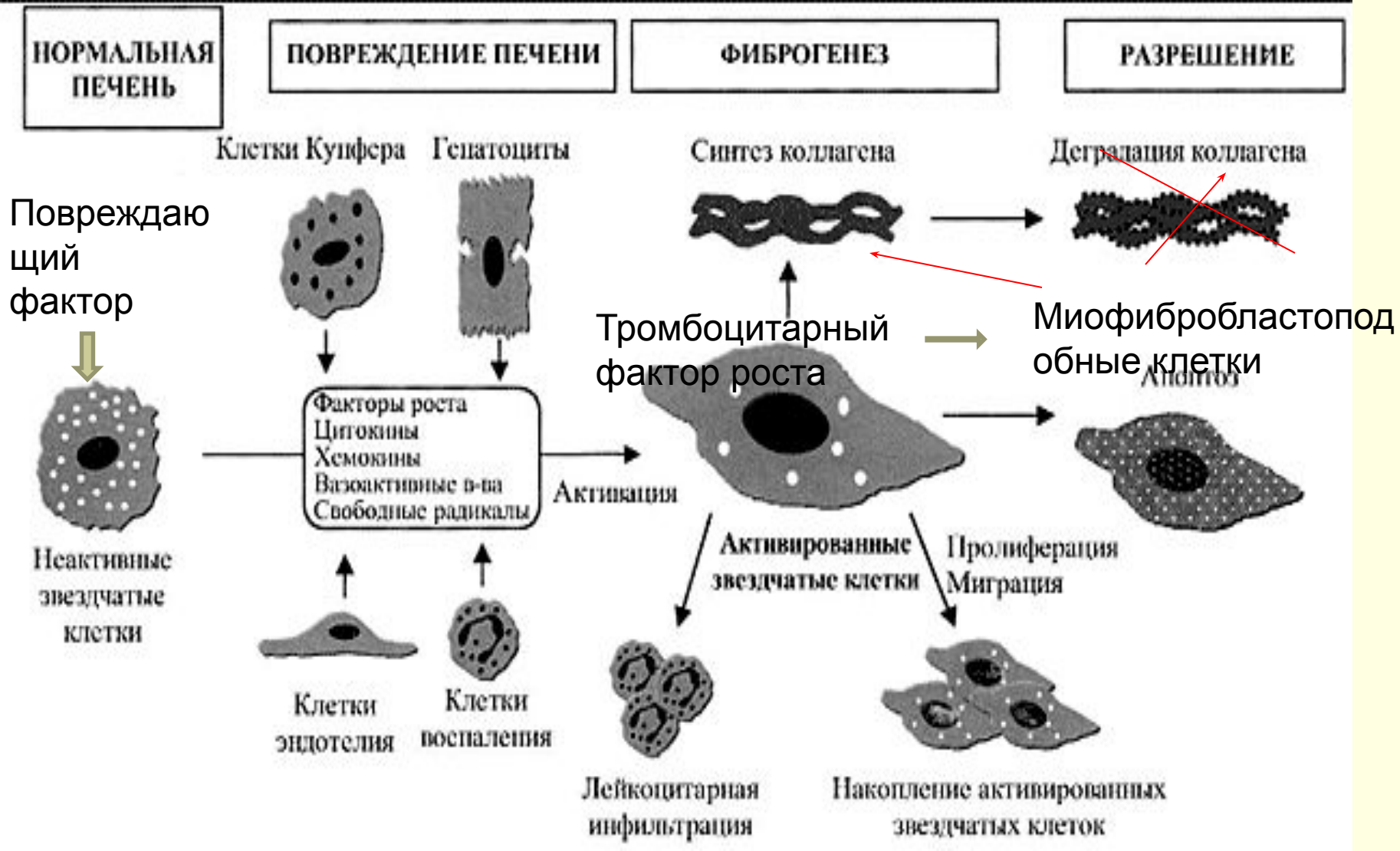


ФОРМИРОВАНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

- Рассматривается как конечная стадия поражения печени, крайняя степень фиброза
- Формирование происходит через некрозы гепатоцитов, коллапс долек, развитие фиброза, трансформацию сосудистого аппарата, узловую регенерацию паренхимы
- Процесс считается диффузным, т.е. вовлекается весь орган

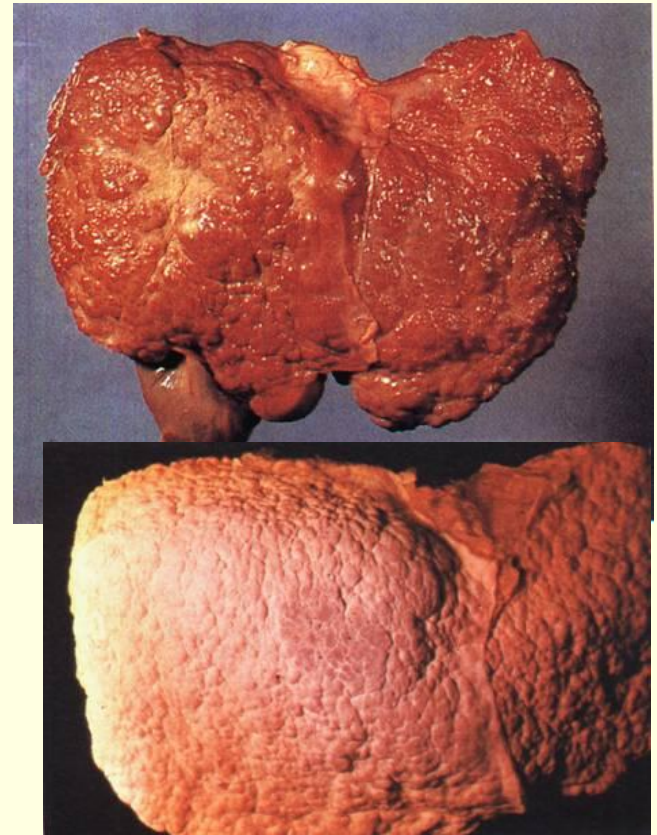
ФОРМИРОВАНИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

- Узлы регенерации не имеют нормальной дольковой структуры и окружены фиброзной тканью
- Формируются постепенно и не одновременно во всех участках печени
- Точный момент их появления определить невозможно
- Граница между прецирротическими поражениями и самим циррозом не всегда является четкой



КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПО МОРФОЛОГИИ

- **КРУПНОУЗЛОВОЙ**
(диаметр узлов более 3 мм)
- **МЕЛКОУЗЛОВОЙ**
(до 3 мм)
- **СМЕШАННЫЙ**



МКБ-10

Болезни печени (K70-K77)

- K70 Алкогольная болезнь печени
- K71 Токсическое поражение печени
- K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках
- K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках
- K74 Фиброз и цирроз печени
- K75 Другие воспалительные заболевания печени
- K76 Другие болезни печени

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПО ЭТИОЛОГИИ (Лос-Анджелес, 1994)

- Аутоиммунный гепатит
- Хронические гепатиты В,С,Д
- Хронический вирусный гепатит (не характеризуемый другим образом)
- Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный
- Хронический лекарственный гепатит
- Первичный билиарный цирроз
- Первичный склерозирующий холангит
- Заболевание печени Вильсона
- Болезнь недостаточности альфа-1-антитрипсина
- Др.: алкоголь, инфекции, саркоидоз, токсические вещества, нарушение питания, вторичный билиарный цирроз...

Механизмы формирования клинических проявлений

Механизмы	Основные клинические проявления
Уменьшение массы функционирующих гепатоцитов	Печеночно-клеточная недостаточность: Снижение уровня альбумина (нарушение статуса питания, асцит, отеки) Снижение факторов свертывания (геморрагический синдром) Снижение синтеза мочевины, нарушение метаболизма токсинов (печеночная энцефалопатия)
Портальная гипертензия	спленомегалия Варикозные коллатерали асцит
Порто-системное шунтирование	Порто-системная энцефалопатия

Стадии цирроза: компенсация

- Клинические проявления часто отсутствуют или выражены слабо и не отличаются специфичностью
- Часто диагностируется при обследовании пациентов, обратившихся с другими заболеваниями
- Основные жалобы: слабость, похудание, абдоминальный дискомфорт
- Объективные признаки ограничиваются увеличенной плотной печенью, умеренной спленомегалией – находят случайно
- Дополнительную роль играют внешние проявления: телеангиоэктазии, эритема ладоней, красный язык, гинекомастия, дисменорея, нарушение оволосения

Стадии цирроза: декомпенсация

- Развитие любого осложнения рассматривается как декомпенсация
- Проявления декомпенсации принципиально не зависят от этиологии цирроза
- Значительная часть больных впервые обращается к врачу при появлении признаков декомпенсации: увеличении живота, кровотечениях, лихорадке, анемии и т.д.

Основные осложнения цирроза печени

- Кровотечение из варикозных вен
- Асцит, спонтанный бактериальный перитонит
- Печеночный гидроторакс
- Печеночная энцефалопатия
- Гепато-ренальный синдром
- Портальная гипертензивная гастро- и колопатия
- Нарушение статуса питания
- Гепатоцеллюлярный рак
- Острый алкогольный гепатит

диагноз

- Цирроз печени алиментарно-токсического генеза, класс тяжести С, стадия декомпенсации (напряженный асцит, печеночная энцефалопатия 2 ст, носовые кровотечения, мальнутриция 2 ст). Варикозные вены пищевода 1 ст.

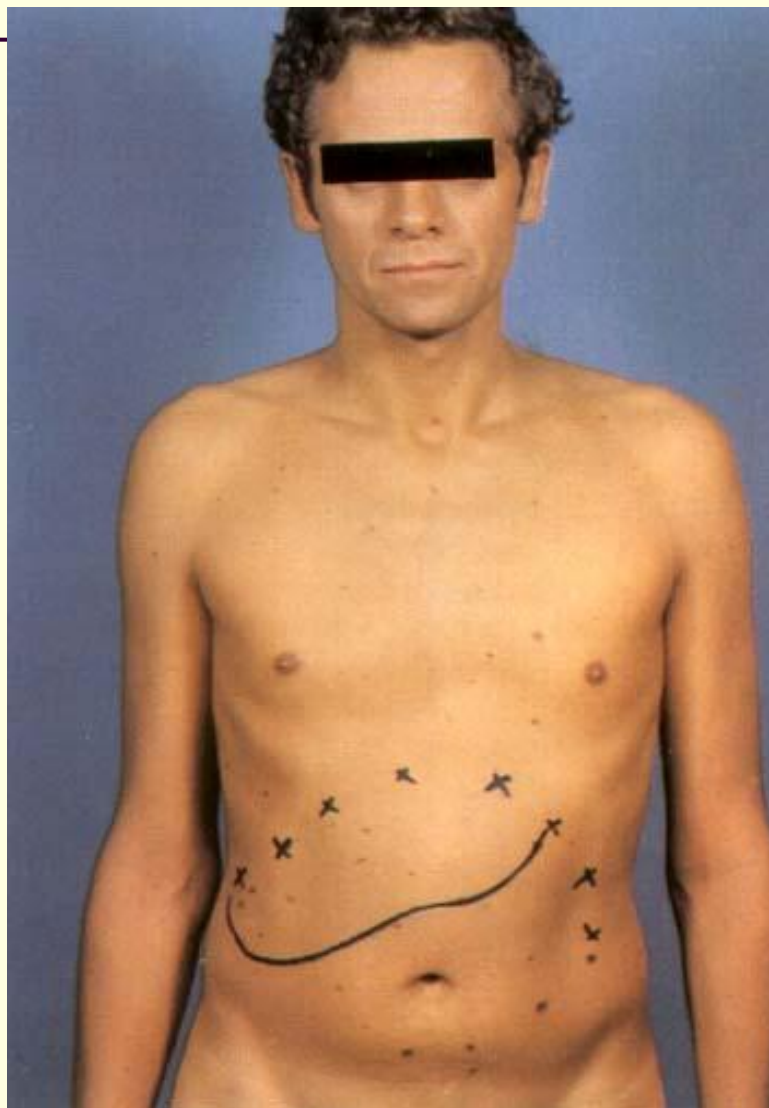
Диагностика цирроза печени: общие принципы

- Цирроз - понятие морфологическое
- Главный критерий цирроза – узлы регенерации
- Прямая визуализация узлов проводится крайне редко (лапароскопия, лапаротомия)
- В клинической практике используются косвенные методы (изменение структуры печени, признаки портальной гипертензии)
- Параллельно проводится дифференциальный диагноз

Диагностика цирроза печени

- Жалобы
- Анамнез
- Объективные данные
- Данные лабораторно-инструментальных методов обследования
- ГИСТОЛОГИЯ

ГЕПАТОМЕГАЛИЯ



ЖЕЛТУХА



СОСУДИСТАЯ ЗВЕЗДОЧКА



АСЦИТ



ГИНЕКОМАСТИЯ



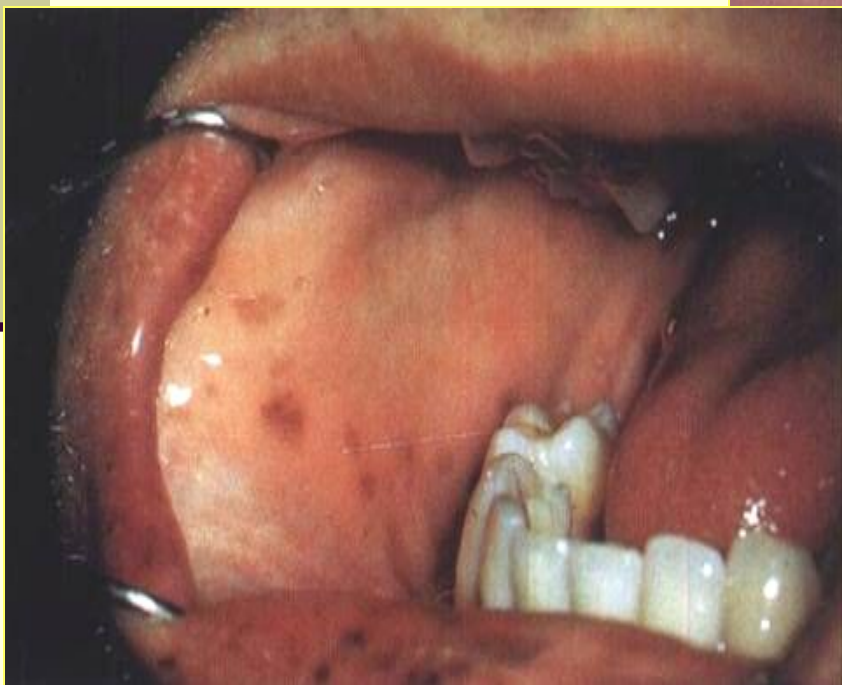
«ПЕЧЕНОЧНЫЕ» ЛАДОНИ



КОНТРАКТУРА ДИПЮИТРЕНА



ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЯ



Лабораторные методы

- Общий анализ крови – гиперспленизм
- ПТИ
- Биохимический анализ крови (синдром цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительный синдром, функция почек – мочевины, креатинин, электролиты; протеинограмма)
- Антитела к вирусным гепатитам

Аутоантитела

- Антинуклеарные (ANA)
- Антимитохондриальные (AMA)
- К гладкой мускулатуре ()
- К микросомам печени (LKM)

Полимеразная цепная реакция

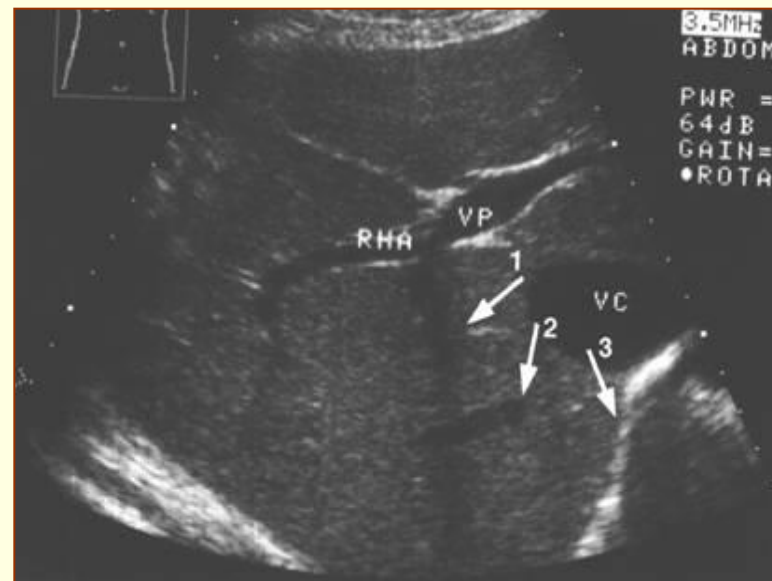
Инструментальные методы

- Сцинтиграфия – снижение поглощения и неравномерное накопление печенью изотопа
- Не позволяет визуализировать узлы



Инструментальные методы

- УЗИ ОБП: дает представление о неравномерной и повышенной плотности ткани печени
- Предоставляет информацию о сосудах печени, размерах селезенки, наличие асцита – т.е. признаки портальной гипертензии



Инструментальные методы

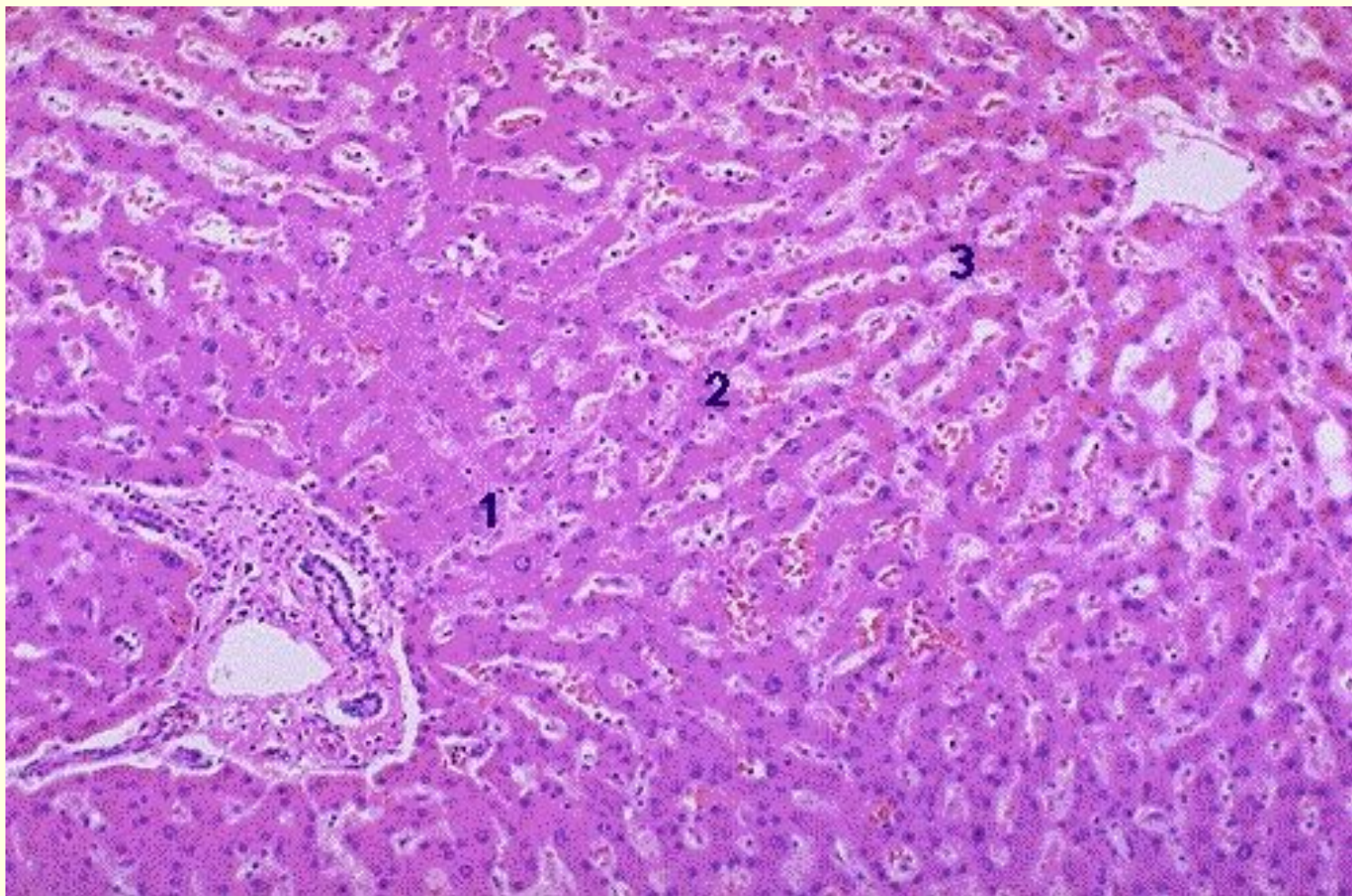
- КТ – позволяет оценить размеры печени, выявить неровность паренхимы, создаваемую узлами, с контрастированием – коллатеральные сосуды
- ФГДС –варикозно расширенные вены пищевода и/или портальная гипертензивная гастропатия
- РХПГ
- МРТ



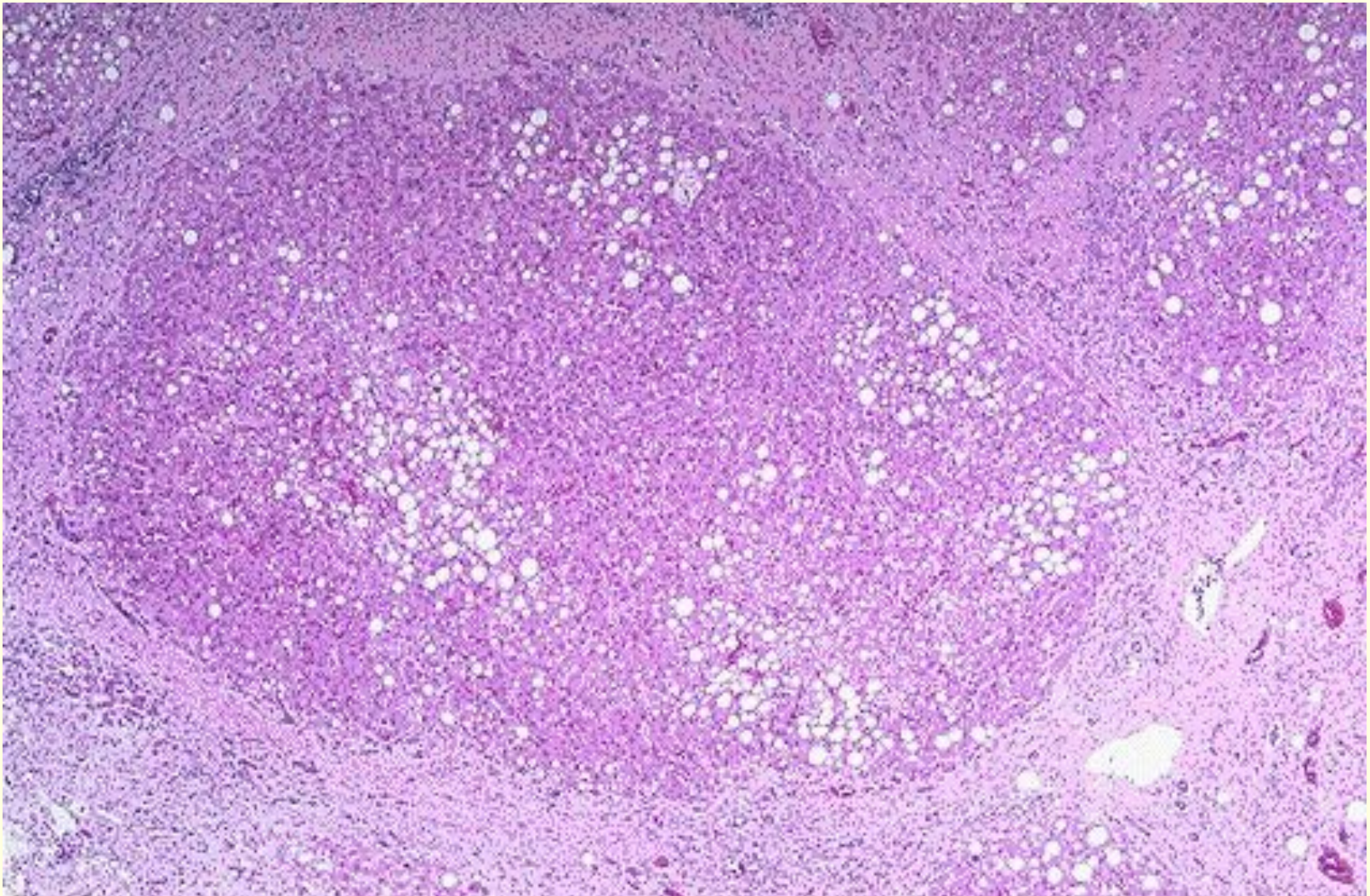
биопсия

- Выполняется только в тех случаях, если есть возможность получить полезную для пациента информацию и эта информация не может быть получена другим способом, а ценность информации превосходит опасность самой процедуры

Биопсия норма



Биопсия мелкоузловой цирроз



КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА

КЛИНИЧЕСКАЯ по Чайльд - Пью

Пункты

	1	2	3
■ Асцит	нет	умеренный	выр.
■ ПСЭ (ст.)	0	I-II	III-IV
■ Билирубин (мкм/л)	< 34	34-51	> 51
■ Альбумин (г/л)	>35	28-35	< 28
■ ПТИ (%)	>70	70-40	< 40

- **Класс А 5-6 пунктов**
- **Класс В 7-9 пунктов**
- **Класс С 10-12 пунктов**

ПРОГНОЗ

СОБЫТИЕ	А	В	С
Смертность при ЖКТ кровотечении	< 10%	30-40 %	>70%
Смертность при варикозном кровотечении	5%	18%	68%
Риск рецидива варикозного кровотечения	25%	50%	75%
Средняя продолжительность жизни при лечении	6,4 г.		2мес.
Печеночные причины смерти	43%	72%	85%

Лечение

- Симптоматическое, направлено на лечение и профилактику осложнений
- Оперативное - трансплантация

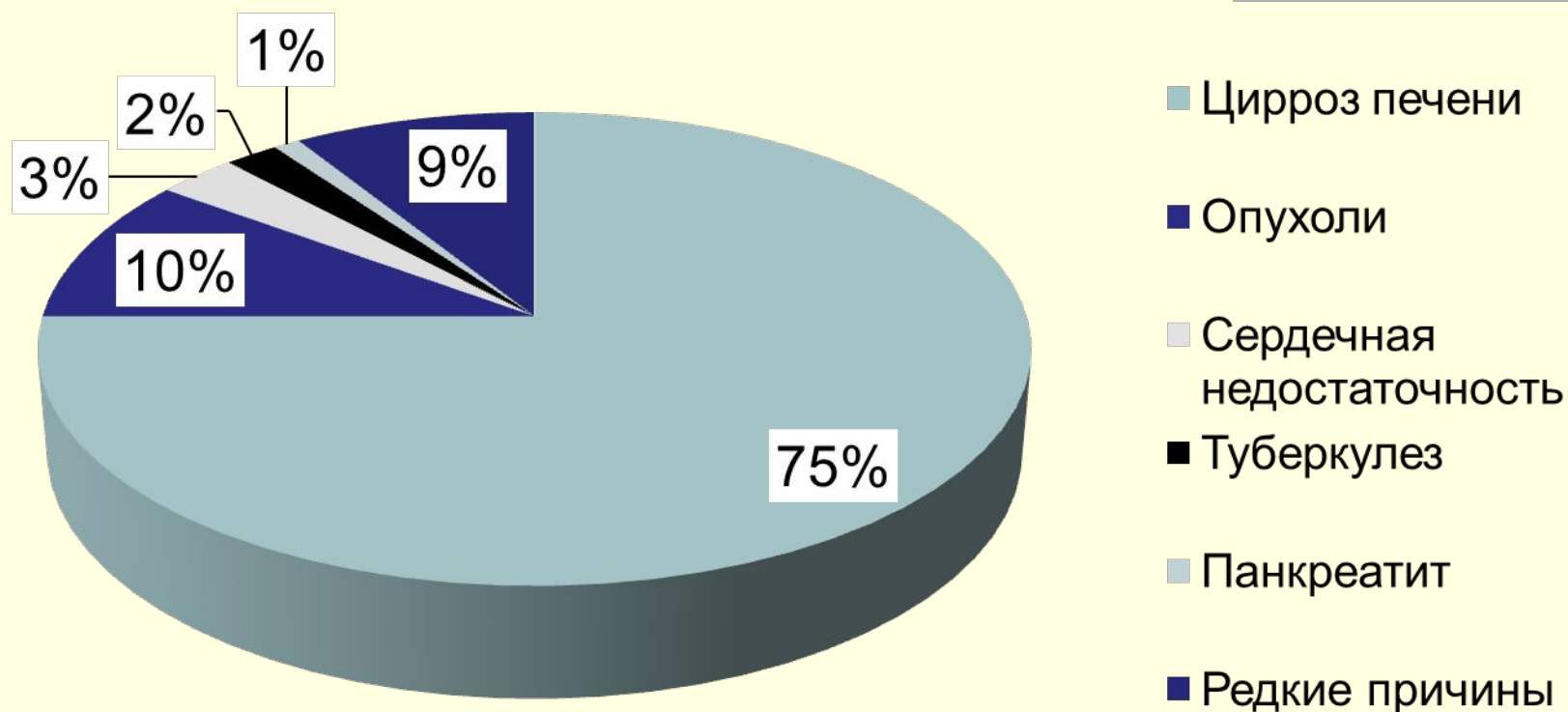


ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ АСЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Регламентирующие документы по ведению пациентов с асцитом

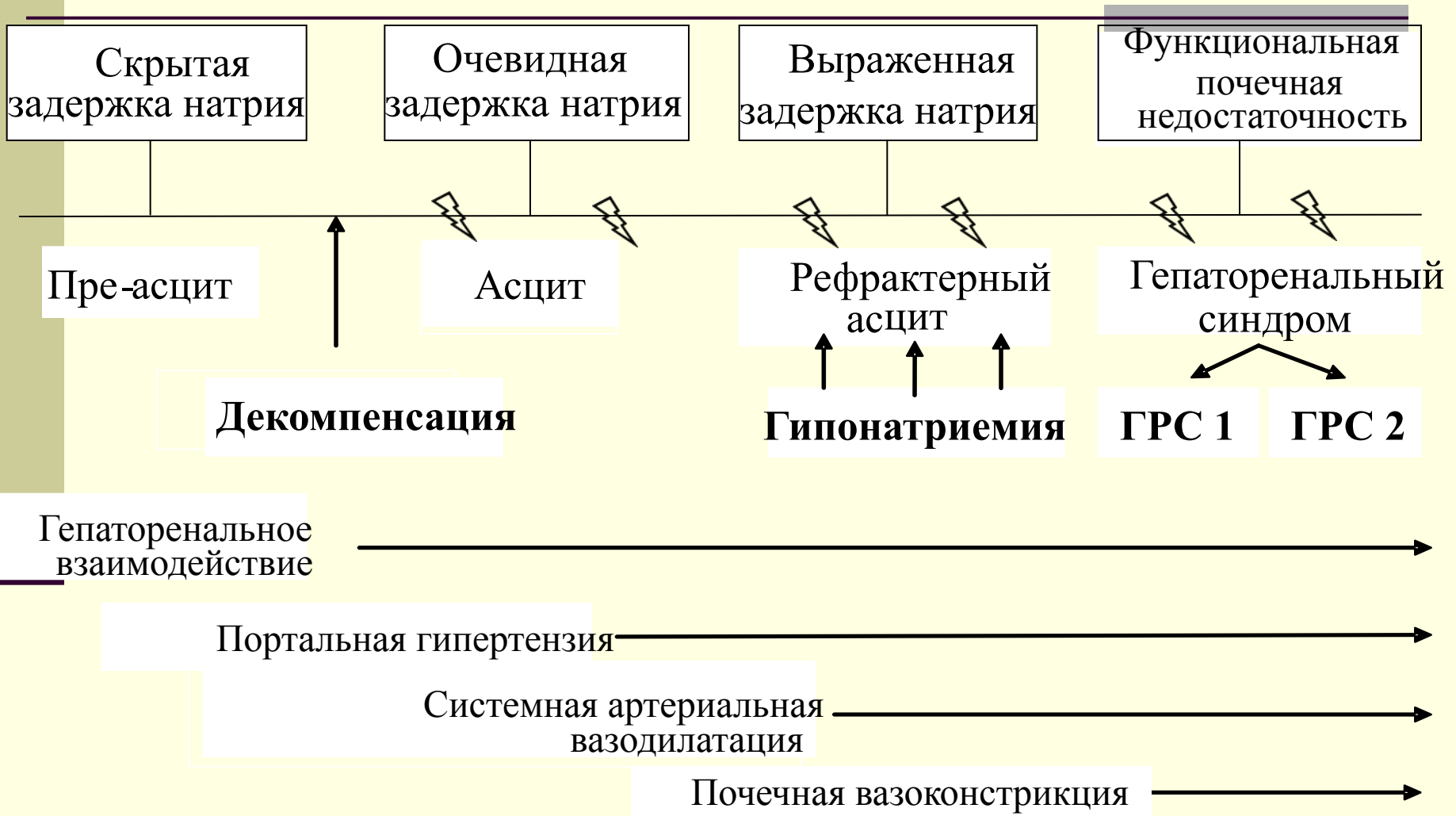
- Всемирной организации гастроэнтерологов — WGO-OMGE
- Европейской ассоциации по изучению печени — EASL
- Американской ассоциации по изучению болезней печени — AASLD
- Международного общества по изучению асцита — International Ascites Club

Этиология асцита



Риск развития асцита у пациента с циррозом печени составляет 60% в течение 10 лет после установления диагноза

Стадии асцита при циррозе печени



Классификация асцита

Неосложненный асцит - который не инфицирован и не сопровождается развитием гепаторенального синдрома

Степени асцита

1 степень – определяется только при ультрасонографии

2 степень - асцит вызывает умеренное симметричное растяжение живота

3 степень – асцит вызывает выраженное растяжение живота (напряженный асцит)

Классификация асцита

Рефрактерный асцит – который не может быть устранен, или ранний рецидив которого не может быть адекватно предотвращен лечением

Подтипы рефрактерного асцита:

- Асцит, резистентный к диуретикам
- Асцит, не контролируемый диуретиками

Диагностика асцита

- Клинические данные
- Ультрасонография
(более 100 мл жидкости)
- Диагностический парацентез и анализ
асцитической жидкости

Диагностический парацентез

- Должен быть выполнен пациентам с признаками недавно появившегося асцита 2-3 степени, а также пациентам с ухудшением общего состояния (перитонит, инфекция, желудочно-кишечное кровотечение, усугубление портосистемной энцефалопатии, ухудшение функции почек)
- Перед проведением нет необходимости проводить инфузии свежемороженой плазмы или тромбоцитов с профилактической целью

Анализ асцитической жидкости

- Уровень нейтрофилов ≥ 250 в 1 мм^3 ($0,25 \times 10^9/\text{л}$) свидетельствует в пользу спонтанного бактериального перитонита
- СААГ (сывороточно-асцитический альбуминовый градиент) $> 11 \text{ г/л}$ – признак появления асцита в результате портальной гипертензии

Тактика ведения пациентов с неосложненным асцитом

	Асцит 1 ст	Асцит 2 ст	Асцит 3 ст
Недиуретическая терапия	+	+	+
Диуретики		+	+
Парацентез (LVP)			+
Трансплантация печени		+	+

Недиуретическая терапия

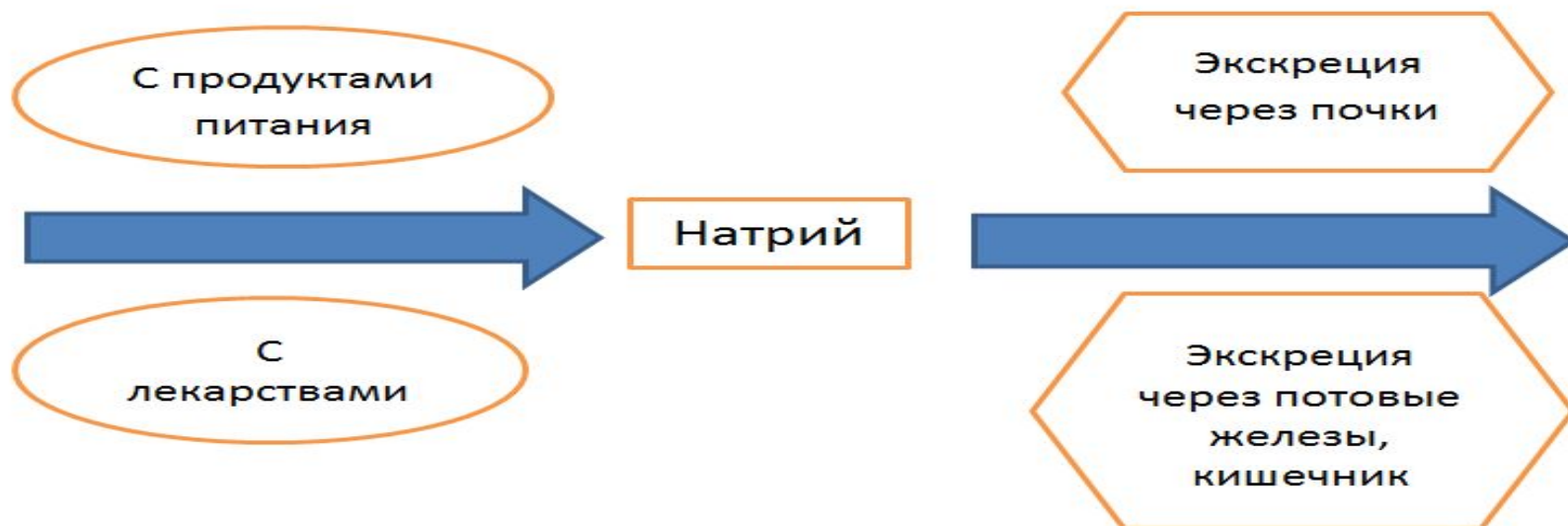
- Образ жизни
- Ограничение поступления натрия хлорида
- Дополнительное введение альбумина
- Назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартаны)
- Назначение антагонистов рецепторов антидиуретического гормона (ваптаны)
- Назначение агонистов каппа-опиоидных рецепторов

Образ жизни

- Воздержание от алкоголя уменьшает повреждение гепатоцитов, позволяет улучшить течение обратимых процессов при алкогольной болезни печени, у алкоголиков может уменьшить портальную гипертензию
- В клинических исследованиях не доказаны повышение эффективности диуреза и сокращение сроков госпитализации при постельном режиме. Строгий постельный режим не рекомендован для ведения пациентов с неосложненным асцитом

Недиуретическая терапия

Цель лечения у пациента с асцитом – достижение отрицательного баланса натрия



Недиуретическая терапия

- По рекомендации экспертов суточное потребление натрия должно быть снижено до 88 ммоль (2000 мг)
- Более строгие ограничения приема натрия приводят к снижению веса, но не рекомендуются в связи с усугублением нарушений статуса питания
- Ограничение жидкости показано только пациентам с уровнем натрия сыворотки <120 ммоль/л

Недиуретическая терапия

Диуретики + альбумин 25 г/неделю

- Значительно лучшая динамика асцита по сравнению с изолированным приемом диуретиков
- Сокращение сроков госпитализации
- Меньшая вероятность повторного накопления жидкости

Диуретики + альбумин 25 г/неделю в течение 1 года, затем 25 г/2 недели в течение 1 года

- Увеличение 16-месячной выживаемости
- Снижение вероятности повторного накопления жидкости у пациентов с впервые возникшим асцитом

Диуретическая терапия

Монотерапия

- Спиронолактон 100 мг утром
- Или амилорид 5-10 мг

Комбинированная терапия

- Спиронолактон 100 мг (200, 400)
- И фуросемид 40 мг (80, 160)

Диуретическая терапия

- Ежедневное снижение веса у пациентов с периферическими отеками и асцитом не должно превышать 1 кг, без отеков – 0,5 кг [EASL]
- Ежедневное снижение веса у пациентов с периферическими отеками и асцитом не ограничено, без отеков – 0,5 кг [WGO-OMGE]

Диуретическая терапия

Показания к отмене диуретиков

1. Энцефалопатия
2. Содержание натрия в сыворотке < 120 ммоль/л, несмотря на ограничение жидкости
3. Креатинин сыворотки $> 2,0$ мг/дл
4. Клинически значимые побочные эффекты диуретиков
5. Гипер- и гипокалиемия и метаболический ацидоз

Парацентез с удалением большого объема асцитической жидкости (LVP)

- При эвакуации жидкости объемом менее 4–6 литров нет необходимости сопутствующего переливания коллоидных растворов
- При удалении более 6 л асцитической жидкости рекомендуется внутривенная инфузия альбумина из расчета 6–8 г на литр удаляемой жидкости

Рефрактерный асцит: диагностические критерии

1. Длительность лечения: интенсивная терапия максимальными дозами диуретиков в течение 1 нед при соблюдении диеты с содержанием соли до 5,2 г/сут
2. Отсутствие ответа на лечение: снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня или менее 1,5 кг в неделю
3. Ранний рецидив асцита: возврат асцита 2–3-й степени в течение 4 нед от начала лечения
4. Осложнения, связанные с приемом диуретических препаратов

Тактика ведения пациентов с рефрактерным асцитом

- Трансплантация печени
- парацентез
- Наложение трансюгулярного внутрипеченочного порто-системного стент-шунта (TIPSS)
- Перитонео-венозные шунты
- Перитонео-мочепузырный шунт

Парацентез с удалением большого объема асцитической жидкости (LVP)

- Повторные парацентезы с удалением большого количества жидкости (6–10 л) являются безопасным и эффективным средством контроля рефрактерных асцитов
- У пациентов, потребляющих менее 88 ммоль натрия в сутки и низким уровнем экскреции натрия с мочой частота парацентезов составляет 1 раз в 2 недели
- Пациенты, которым производят удаление более 10 литров жидкости чаще, чем один раз в две недели, не нуждаются в соблюдении диеты с низким содержанием натрия

ВАРИКОЗНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

СТАНДАРТЫ ПРОФИЛАКТИКИ

- У 90% в течение 10-12 лет
- Пропранолол
- 80-320 мг/сут.
пожизненно
(м.б. комбинация с
нитратами)
- При противопоказаниях
- эндоскопическое
лигирование



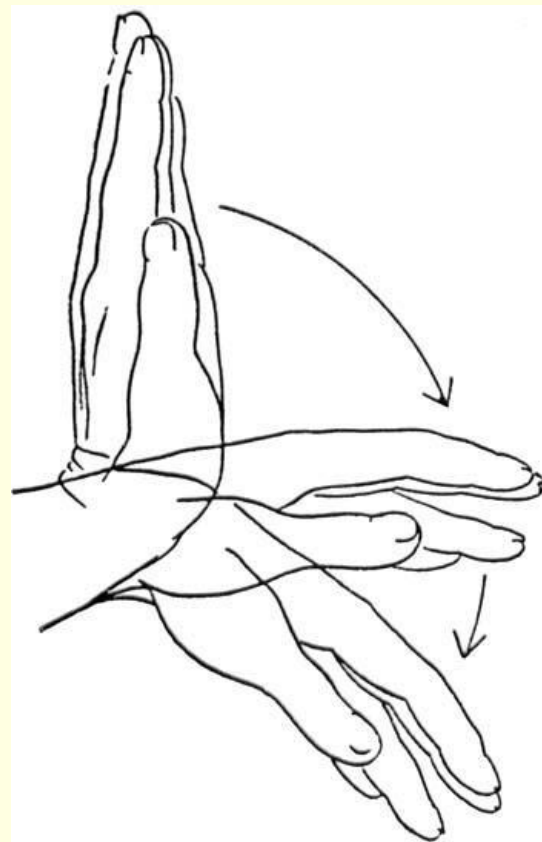
печеночная энцефалопатия

комплекс потенциально обратимых
нервно-психических
нарушений, возникающих
при печеночно-клеточной
недостаточности и/или
портосистемном
шунтировании крови



Диагностика печеночной энцефалопатии

- Расстройства психики (сознания, интеллекта, личности, поведения)
- Неврологические симптомы
- Печеночный запах
- Гипервентиляция
- ЭЭГ

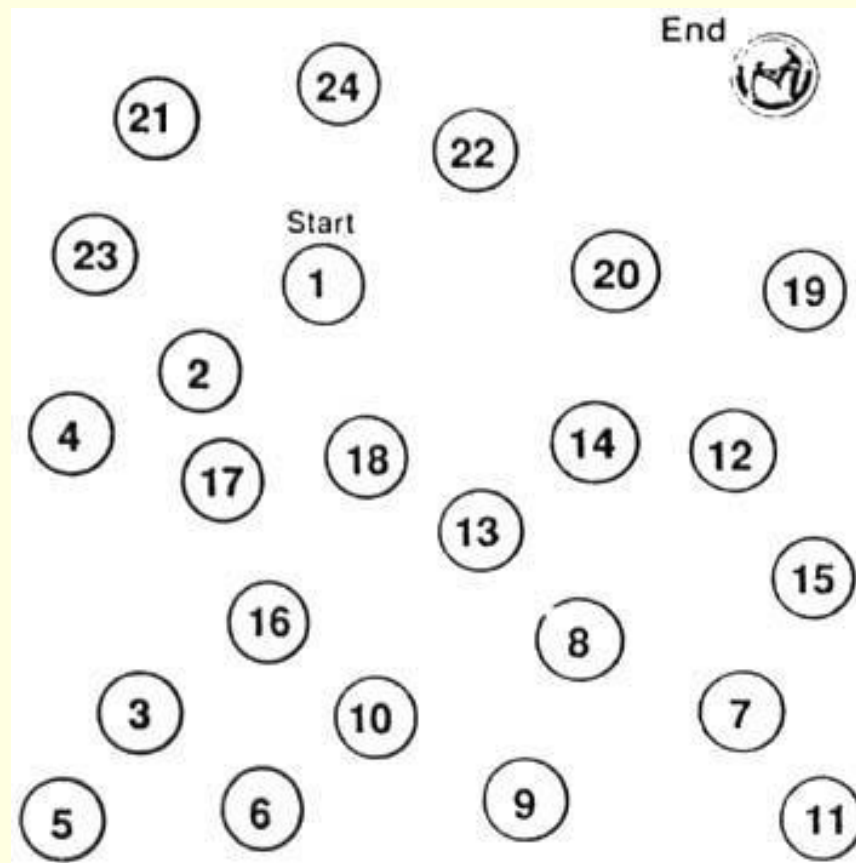


Диагностика печеночной энцефалопатии

- Отклонение психометрических тестов
- Повышенный уровень аммиака в сыворотке крови

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

- Магниторезонансная спектроскопия
- Позитронно-эмиссионная томография



градация

0

Латентная
МАНИФЕСТНА
Я

Отклонения только психометрических тестов



I

Нарушение ритма сна, ухудшение
памяти, астериक्सис, изменение
подчерка



II

Медленные ответы, дезориентация во
времени, неадекватное поведение,
астериक्सис, дизартрия



III

Сомноленция, дезориентация в месте,
патологические рефлексy



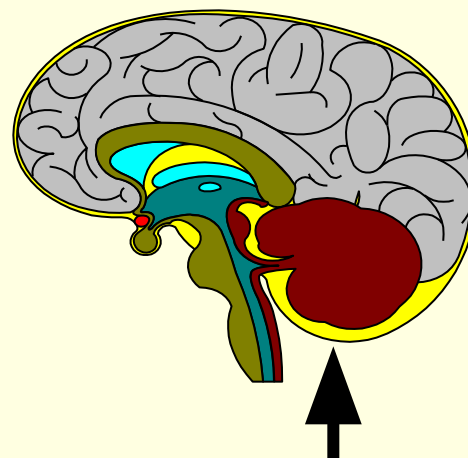
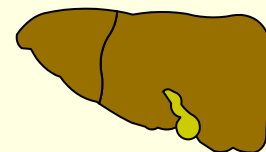
IV

кома

ПОРТОСИСТЕМНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ

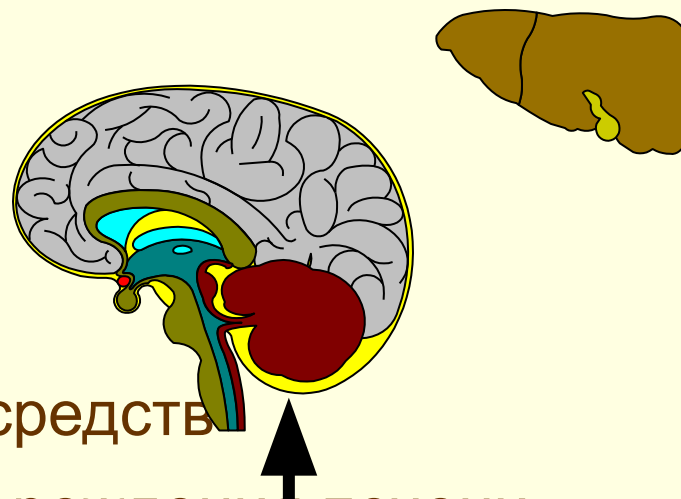
- Устранение провоцирующих факторов
- Оптимизация потребления белка
- Нутритивная поддержка
- Фармакотерапия



ПОРТОСИСТЕМНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

- Желудочно-кишечное кровотечение
- Избыточное потребление белка
- Запор
- Анемия
- Гипокалиемиия
- Алкалоз
- Дегидратация
- Прием психотропных средств
- Прогрессирование повреждения печени



ПОРТОСИСТЕМНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

СТАНДАРТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Лактулоза под контролем стула

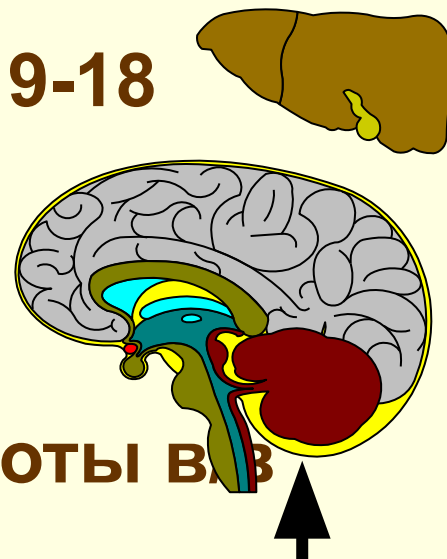
Орнитин 5-20 г/сут. в/в или 9-18

г/сут. внутрь

Метронидазол 750 мг/сут

Разветвленные аминокислоты в/в

или внутрь



Фиброз печени

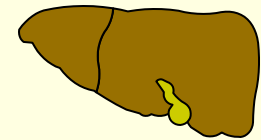
- Наличие избыточного коллагена в результате образования новых волокон
- Как ноозологическая единица исключает наличие цирроза и хронического гепатита
- Является скорее компонентом многих форм поражения печени, чем самостоятельной болезнью

Фиброз печени

этиологические факторы

- Врожденный
- Метаболический (при муковисцидозе)
- Воспалительный (при саркоидозе, ТБЦ)
- Паразитарный (при шистоматозе)
- Токсический (винил хлорид, метатрексат)
- Сосудистый (гепатопортальный склероз)
- Физический (радиация)

ПЕЧЕНЬ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

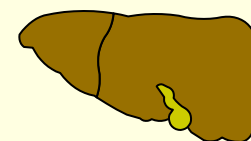


Патогенез

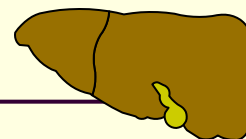
- Гипоксия
- Некроз гепатоцитов вследствие уменьшения сердечного выброса
- Тромбозы в синусоидах распространяются на воротную вену

ПЕЧЕНЬ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Клинические проявления



- Легкая желтуха (выраженная - редко) с повышением конъюгированного и неконъюгированного билирубина
- Боли в правом подреберье
- одышка



K76.1 Хроническое пассивное полнокровие печени

Кардиальный:

- цирроз (так называемый) печени
- склероз печени

K76.2 Центрилобулярный геморрагический некроз печени

ОБУЧАЮЩАЯ ЗАДАЧА

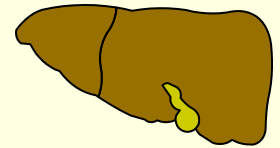
Общие сведения о пациенте

Пациент мужчина 62 лет, пенсионер, в прошлом военнослужащий

Поступил в стационар с жалобами на увеличение живота с выпячиванием в области пупка, отеки на нижних конечностях, желтушность склер, слабость



Анамнестические сведения



Увеличение живота началось 2 месяца назад, вначале не обращал внимания, расценивал как вздутие. Когда живот увеличился сильно, обратился к врачу (2 недели назад)

В поликлинике выполнены общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, УЗИ, ФГДС, ЭГК

Какие вопросы следует задать пациенту?

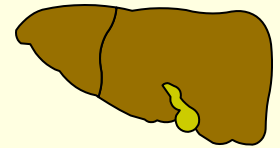
Уточняющие вопросы

 Были ли переломы в анамнезе неверно !!!

 Были ли заболевания печени в анамнезе верно!!!

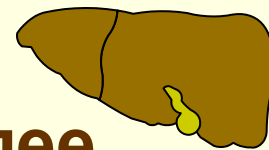
 Любит ли сладкое неверно !!!

Вопросы



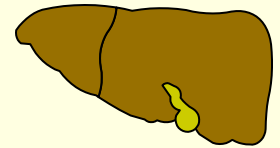
- Сколько мочи Вы выделяете?
- Принимали ли Вы дома мочегонные?
- Что еще Вас беспокоит?
- Похудели ли Вы и на сколько за последние 6 месяцев?
- Чем Вы болели в своей жизни?
- С какими профессиональными вредностями Вы работали?
- Говорили ли Вам раньше о том, что у Вас увеличена печень?
- Принимаете ли Вы какие-либо препараты?
- Сколько алкоголя Вы употребляете?

Ответы



- Последние 2 месяца мочи мало - не более 1 литра в сутки.
- Принимал фуросемид 2 таблетки утром 2 недели.
- Больше ничего не беспокоит.
- Не взвешивался. Но заметил, что похудели плечи, лицо.
- Перенес «болезнь Боткина» в детстве. Немного повышается давление крови.
- Имело место нерегулярное питание.
- Об увеличении печени впервые больному сказали 2 года назад после УЗИ.
- Регулярно лекарственных препаратов не применяет.
- Алкоголь последние 2 месяца не употреблял. Раньше - как все.

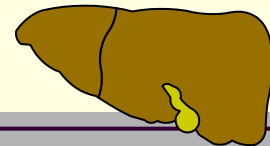
Результаты амбулаторного обследования



Анализ крови общий

Эритроциты	$3 \times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	101 г/л
Лейкоциты	$4 \times 10^9/\text{л}$
пал.	2%
сегм.	58%
лимф.	30%
мон.	10%
Тромбоциты	$138 \times 10^9/\text{л}$
СОЭ	43 мм/час

Результаты амбулаторного обследования



Анализ крови биохимический

Билирубин общий 78 мкмоль/л

Прямой 43 мкмоль/л

Непрямой 35 мкмоль/л

АЛТ 59 ED

АСТ 75 ED

Щелочная фосфатаза 220 ED

ГГТП 320 ED

Холестерин 3,4 ммоль/л

Мочевина 11,5 ммоль/л

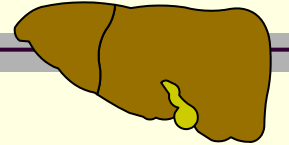
Креатинин 0,113 ммоль/л

Общий белок 65 г/л

К 3,5 ммоль/л

Na 125 ммоль/л

Результаты амбулаторного обследования



Анализ мочи общий

Цвет	желтый
Реакция	кислая
Уд. вес	1018
Лейкоциты	1-2
Эритроциты	1-2

Результаты амбулаторного обследования

УЗИ

Размеры печени

увеличены

Ткань повышенной
эхогенности

Сосудистый

рисунок обеднен

Диаметр v. portae

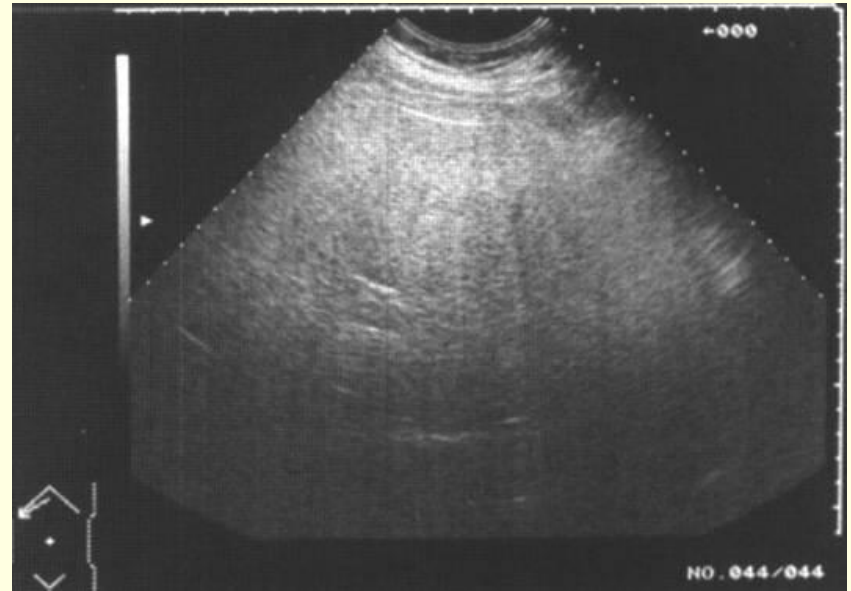
15 мм

Селезенка увеличена

Диаметр v. lienalis 12 мм.

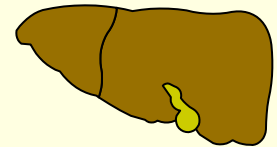
В брюшной полости визуализируется

большое количество свободной жидкости



Результаты амбулаторного обследования

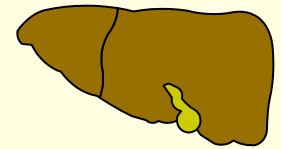
Фиброгастродуоденоскопия



Пищевод свободно проходим. Розетка кардии смыкается. Слизистая желудка очагово гиперемирована, имеет мозаичный рисунок. Отмечаются подслизистые геморрагии. Привратник проходим. Луковица правильной формы, залуковичный отдел без особенностей. Фатеров сосок не изменен.

Результаты амбулаторного обследования

ЭКГ



Ритм синусовый, 88 в 1 минуту. Нарушение процессов реполяризации в области передней стенки левого желудочка.

Сформулируйте предварительный диагноз



Инфекционный
эндокардит

неверно
!!!



Цирроз печени

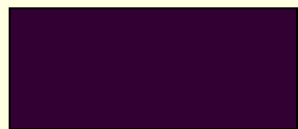
верно!!!



ХОБЛ

неверно
!!!

Спланируйте обследование



**Анализ крови на
маркеры вирусных
гепатитов
ПТИ или МНО**

верно!!!



УЗИ ОБП

верно!!!



ЭхоКГ

верно!!!

Назначьте лечение



Диета с низким
содержанием
натрия

верно!!!



Аминокислоты

верно!!!

Спиронолактон 100
мг/сут. +
фуросемид 40
мг/сут

верно!!!

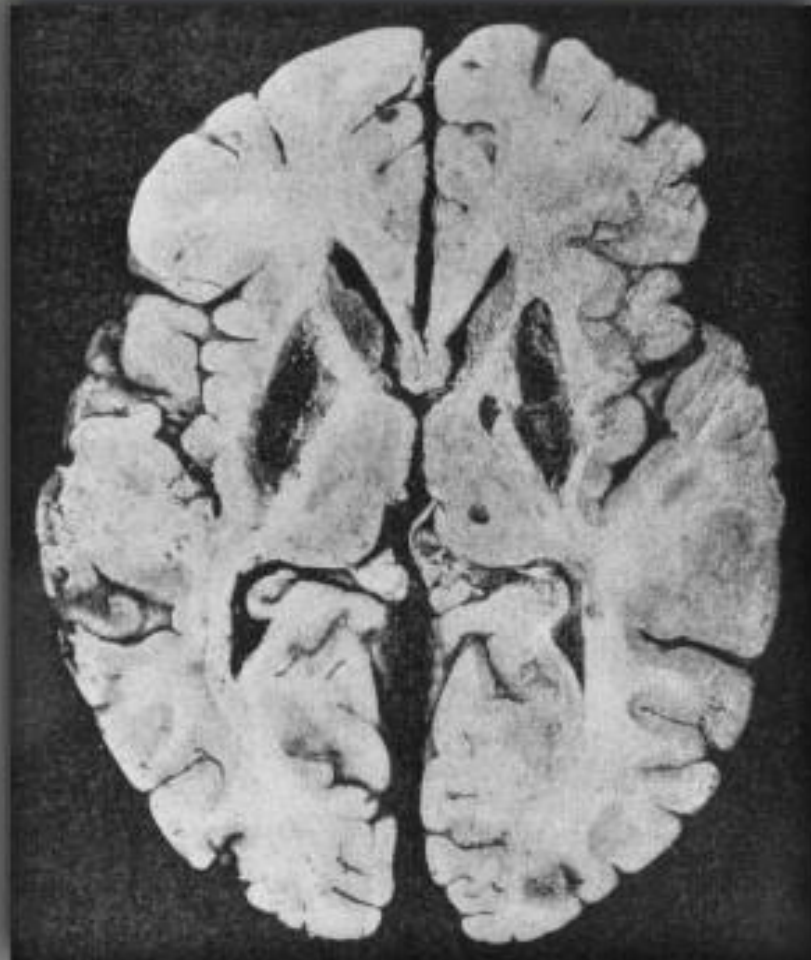
Болезнь Вильсона-Коновалова

(синонимы: гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация) – тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся сочетанным поражением печени и головного мозга, и обусловленное нарушением внутриклеточного транспорта меди и накоплением ее в организме.

Dr. Samuel A. K. Wilson

(1878-1937)



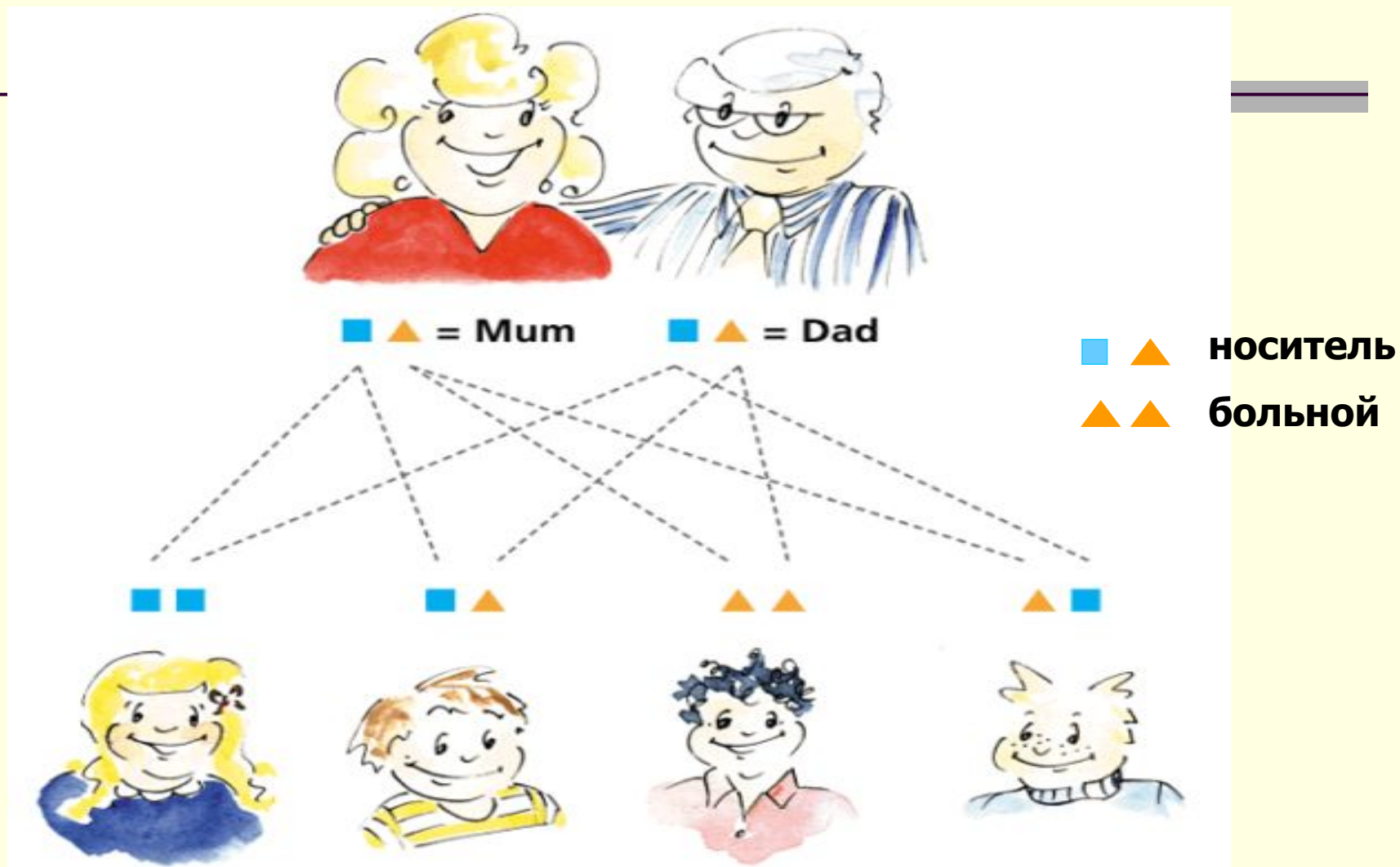


1913 г.

ЭТИОЛОГИЯ

- ген болезни Вильсона (БВ) был впервые изолирован в 1993 г
- расположен в 13-й хромосоме
- кодирует структуру медьтранспортирующей АТФазы Р-типа (АТР7В)
- АТР7В локализуется в транспортной сети аппарата Гольджи и мембранах митохондрий
- его роль в транспорте меди в печени к настоящему времени точно не установлена. Вероятно, он участвует в транспорте меди из аппарата Гольджи к каналикулярной мембране
- Известно более 200 мутаций, затрагивающих этот ген. Наиболее распространенная из них в европейских популяциях - мутация Н1069Gln (мутация, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту)

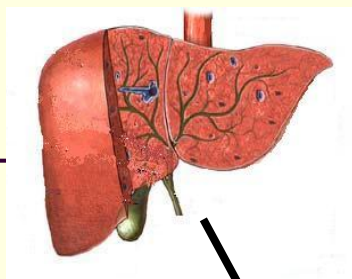
Тип наследования – аутосомно-рецессивный



Распространенность: 1:30000

Частота носительства: 1:90

Клинические манифестации



Острый гепатит
Хронический гепатит
~~Фульминантная печеночная~~
недостаточность
Цирроз печени

Гемолиз

Кр
ОВ
Ь



Кольцо Кайзера- Флейшера



Неврологические изменения
Психические изменения

Кост
и

Остеопения
артропатия

Почки

Синдром Фалькони
Хронический
гломерулонефрит
Мочекаменная болезнь



БВ

Неврологические изменения

- манифестация – у 34%
- чаще встречаются на 2-3 десятилетия жизни
- проявления: дизартрия, неуклюжесть, повышенная саливация, маскообразное лицо, эпилептические припадки
- на поздних стадиях – сгибательные контрактуры, паркинсонизм, мышечная спастичность
- уменьшаются при адекватной терапии



Психические изменения

- манифестация – у 10%
- Проявления: изменение поведения, снижение работоспособности и способности к обучению, лабильность настроения, повышенная эмоциональность, импульсивное поведение, депрессия
- Разрешаются при лечении

Кольца Кайзера - Флейшера

- Появляются после насыщения печени медью, поэтому редко встречаются у детей
- Встречаются у 90% пациентов, имеющих неврологическую симптоматику и у 50% пациентов с явными признаками поражения печени



Скрининг на БВ

- **проводят пациентам в возрасте до 45 лет, имеющим следующие признаки и симптомы:**
- **необъяснимое повышение активности aminотрансфераз,**
- **невыявленная этиология ФПН, хронического гепатита, цирроза печени;**
- **неврологические изменения неустановленной этиологии: нарушение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия;**
- **психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени, а также рефрактерность к традиционной терапии;**
- **кольца Кайзера-Флейшера, определяемые при обычном исследовании;**
- **необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия;**
- **семейный анамнез по БВ.**

Диагностика

- Анамнез и физикальное обследование
- Скрининговые диагностические тесты

тест	норма	БВ
Сывороточный церулоплазмин	>200 мг/л	Снижение <200 мг/л
Суточная экскреция меди с мочой	20-50 мкг/сут	Повышение >100 мкг/сут
Обнаружение кольца Кайзера-Флейшера с помощью щелевой лампы	нет	выявление 55-70%

Дополнительные диагностические тесты

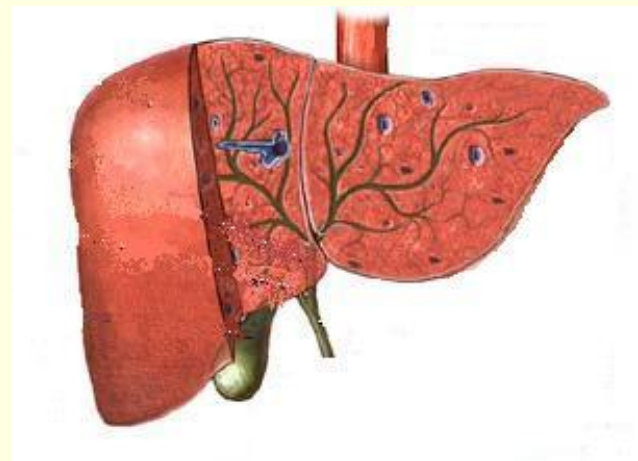
тест	норма	БВ
Содержание меди в паренхиме печени	15-60 мкг/г сух. остатка	Повышение >250 мкг/г сух. остатка
Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия	-	+
Свободная медь в сыворотке крови	<150 мкг/л	Повышение > 150 мкг/л
Д-пеницилламиновый тест	Увеличение суточной экскреции меди с мочой не наблюдается	Увеличение суточной экскреции меди с мочой >1500 мкг

Дополнительные диагностические тесты

тест	норма	БВ
Включение изотопа меди в церулоплазмин	2 пика повышения концентрации меди: через 2 и 48 ч.	1 пик повышения концентрации меди: через 2 ч.
Неврологическое и радиологическое визуализирующее магниторезонансное исследование мозга (magnetic resonance imaging - MRI)		
Молекулярно-генетическое тестирование: выявление мутаций гена <i>ATP7B</i> - При обнаружении генотипа <i>H1069G/H1069G</i> или <i>H1069G/?</i> выставляется диагноз болезни Вильсона-Коновалова		

Лечение

- *Диета*
- *Лекарственная терапия*
- *Трансплантация печени*
- *Генная терапия*

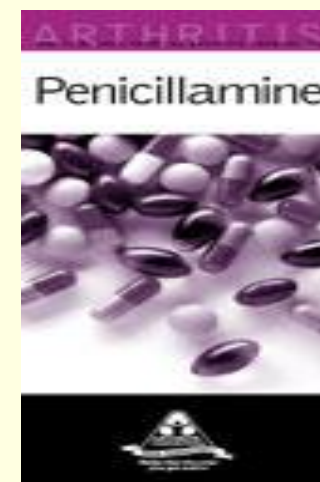


Диета



D-пеницилламин

- Используется в лечении БВ с середины 50-х годов
- До сих пор этот препарат остается **средством выбора и золотым стандартом в лечении БВ**
- Механизм действия: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние

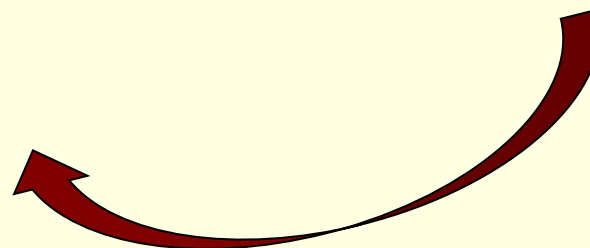
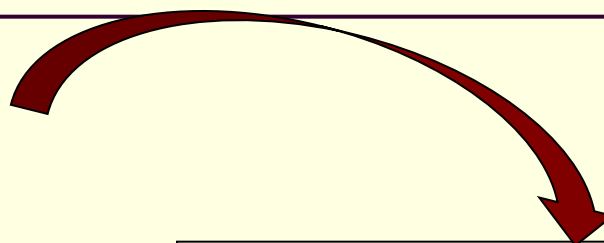


D-пеницилламин

Начальная доза
1,5-2 г/сут

Доза насыщения - до 12 г/сут (каждые 7 дней на 250 мг), пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000 - 5000 мкг/сут.

Поддерживающая доза
0,75-1,25 г/сут



Триентин

- Используется с 1969 г. как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, интолерантных к D-пеницилламину.
 - При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает.
 - Дозы триентина составляют 12 г в день, разделенных на 3 приема.
- Препарат принимают натошак
- Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.



Цинк

- Использование основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах, что препятствует абсорбции меди из ЖКТ и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние.
- *доза сульфата или ацетата цинка 150 мг в день, два -три приема, между приемами пищи*
- Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны ЖКТ и головная боль.
- Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами.
- Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется.



Тетратиомолибдат

- Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в ЖКТ и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D-пеницилламин и триентин.
- В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата.
- Суточная доза составляет 120-200 мг.
- В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.



■ **Трансплантация печени**

Показания к трансплантации печени:

- ФПН, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией.
- Прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 80%.

■ **Генная терапия**

Гемохроматоз

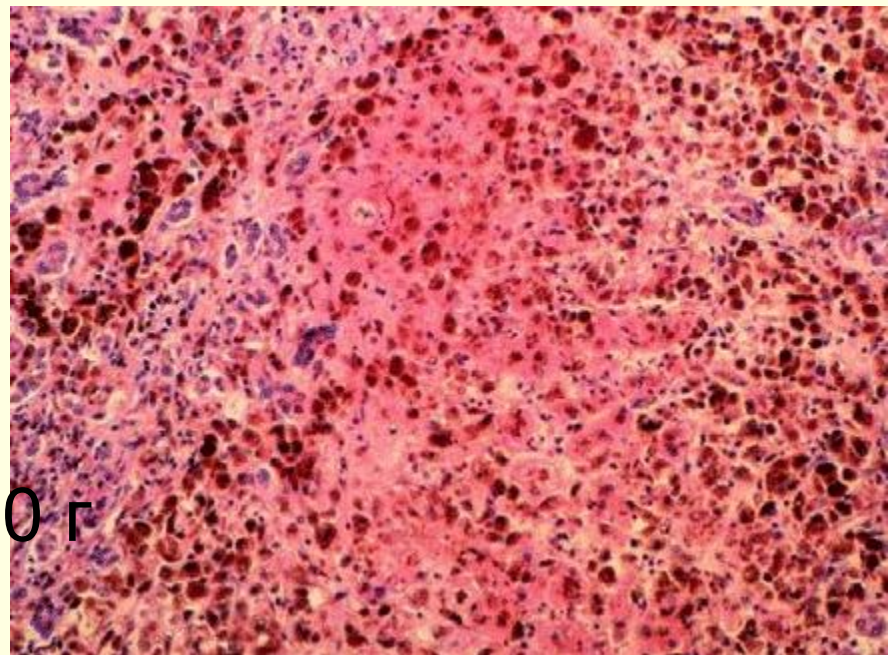
- HLA – ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, обусловленное дефектом HFE – гена 6-й хромосомы, и связанное с чрезвычайно высокой абсорбцией железа и его избыточным накоплением в печени, сердце, поджелудочной железе, гипофизе и др. органах, результатом которого является повреждение клеток и тканей, фиброз и развитие функциональной недостаточности органов

Гемохроматоз -
отложение
железа в ткани
печени



Гемохроматоз

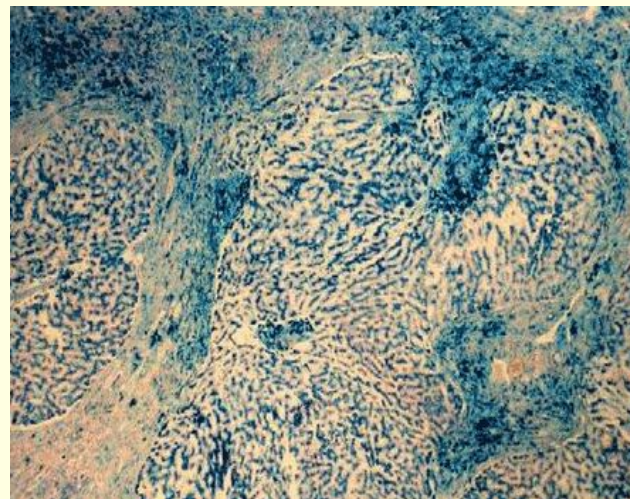
- Распространенность 1:200- 1:300 (в европейской популяции, в кавказской – выше)
- Гетерозиготное носительство – 10-13% населения
- Чаще болеют
- мужчины в 40-60 лет
- В норме запасы
- железа – 4-5 г, при
- гемохроматозе – 20-60 г



Гемохроматоз

клиническая картина

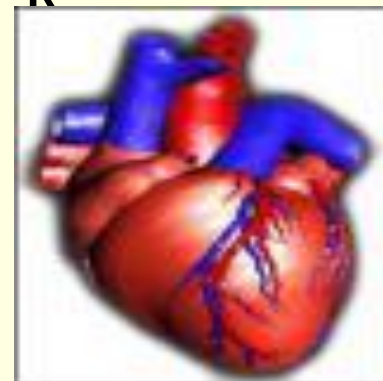
- Длительное бессимптомное течение
- Поражение печени: гепатомегалия, увеличение уровня печеночных ферментов, билирубина, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак (риск увеличивается в 200 раз)



Гемохроматоз

клиническая картина

- Поражение **сердечно-сосудистой системы**:
- дилатационная, реже рестриктивная кардиомиопатия
- Нарушение ритма и проводимости
- Тенденция к артериальной гипертензии
- Прогрессирующая, рефрактерная к лечению сердечно-сосудистая недостаточность



Гемохроматоз

клиническая картина

- **Эндокринная система:** сахарный диабет с инсулинорезистентностью; гипофизарный гипогонадизм; гипотиреоз
- **Суставы:** артралгия, отек, деформация
- **Кожа:** меланодермия – диффузная пигментация кожи (отложение гемосидерина и меланина)



Вторичная перегрузка железом

- Анемии с неэффективным эритропоэзом
- Болезни печени: алкогольная болезнь печени, вирусный гепатит С, цирроз печени
- Парентеральная перегрузка железом (гемотрансфузии, длительный гемодиализ)



Гемохроматоз

диагностика

- Признаки, которые могут указывать на гемохроматоз:
 - Гепомегалия неясного генеза
 - Нелокализованные упорные боли в животе
 - Сахарный диабет
 - Артропатия
 - Гипогонадизм неясной этиологии
 - Пигментация кожи

Гемохроматоз

диагностика

- **Сывороточное железо** (клиническая значимость невысокая) **высокое содержание только у 20% пациентов)**
- **Увеличение коэффициента насыщения трансферина железом $>70\%$ (норма 20-40%)**
- **Высокий уровень сывороточного ферритина (норма 10-200 мкг/л)**
- **«Золотой стандарт» - биопсия печени со специальной окраской , количественным определением содержания железа (норма – 100 мг) и расчетом печеночного индекса железа (норма $< 1,9$)**
- **Выявление мутаций *HFE*- гена (ПЦР-диагностика)**

Оценка, комментарии и действия

- Вариант 1: НТЖ < 45 % и СФ < 250 мкг/л у мужчин или СФ < 200 мкг/л у женщин - ПЖ отсутствует
- Вариант 2: НТЖ > 45% при СФ > 250 мкг/л у мужчин или СФ > 200 мкг/л у женщин – косвенный признак ПЖ; тесты следует повторить по крайней мере 1 раз. Направление пациента на медико-генетическое консультирование.
- Вариант 3: При положительной реакции на гемосидерин по методу Перлса - направление пациента на медико-генетическое консультирование.

Диагностические мероприятия

- ПЦР-диагностика мутаций *HFE* гена
- Вариант 1: При выявлении генотипа *C282Y/C282Y* и наличии ПЖ выставляется диагноз ГХ.
- Вариант 2: Выявление генотипов *D63H/D63H* или *C282Y/D63H* требует :
 - 1) выяснения наличия ПЖ и
 - 2) исключения вторичной ПЖ

Гемохроматоз

лечение

- Диетические ограничения не имеют принципиального значения
- Флеботомии 300-500 мл 1-2 раза/нед. С измерением гематокрита перед каждой процедурой (падение не более 20%)
- Ограничение флеботомий при достижении уровня ферритина 50 мкг/л, прекращение - 25 мкг/л
- Ограничение потребления Витамина С
- Экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмоферез)
- Железокомплексоны-дефероксамин 1г/сут

Мониторинг по ГЦР

