

АО « Медицинский университет Астана ».

# Болезнь Вильсона- Коновалова.

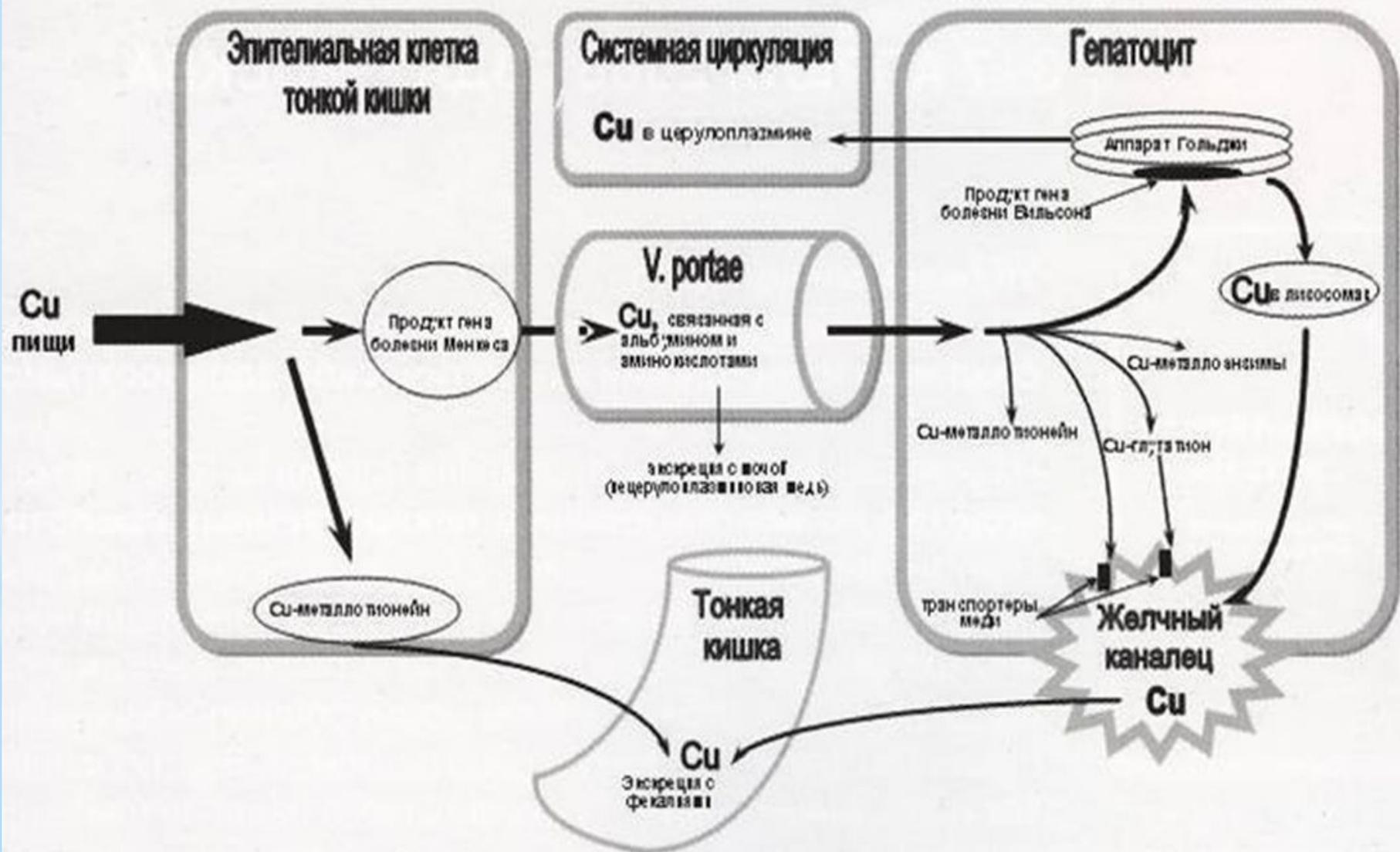


Астана-2012г.

**Болезнь Вильсона-Коновалова** - (гепатоцеллюлярная дистрофия, болезнь Вильсона, гепатолентикулярная дегенерация) - редкое наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме.



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



Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром с-оксидаза, дофамин бета гидроксилаза, супероксиддисмутаза и тирозиназа.

Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки СМТ1 перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином, а другая – перемещается в сеть Гольджи с помощью транспортного белка АТОХ1. В аппарате Гольджи в ответ на повышение концентрации меди фермент АТР7А высвобождает этот элемент через воротную вену в печень. В печёночных клетках белок АТР7В связывает медь с церулоплазмином и высвобождает его в кровь, а также удаляет избыток меди с выделяющейся жёлчью. Обе функции АТР7В нарушены при болезни Вильсона. Медь накапливается в ткани печени; церулоплазмин продолжает выделяться, но с недостатком меди (апоцерулоплазмин) и быстро разрушается в кровотоке.

Когда меди в печени становится больше, чем белков её связывающих, происходит их окислительное повреждение за счёт реакции Фентона. Это приводит к воспалению печени, её фиброзу и в итоге к циррозу. Также из печени в кровоток выделяется медь, которая не связана с церулоплазмином. Эта свободная медь оседает по всему организму, особенно в почках, глазах и головном мозге.

# Эпидемиология:

- 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.
- Высокая заболеваемость отмечается в регионах, где существуют 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.

-Болезнь манифестирует в возрасте 8-16 лет, однако неврологические симптомы появляются только к 19-20 годам. У детей младше 5 лет проявления болезни Вильсона нередко могут отсутствовать, хотя заболевание иногда диагностируется как у пациентов в возрасте до 3 лет, так и у людей, которым уже за 50.

-Без лечения болезнь Вильсона-Коновалова приводит к летальному исходу (примерно в возрасте 30 лет) в результате печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений.

-Показатель смертности среди больных с возникшей фульминантной печеночной недостаточностью составляет 70%. Течение болезни Вильсона-Коновалова с развитием фульминантной печеночной недостаточности чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (4:1).

# Классификация:

В соответствии с клинической симптоматикой выделяются три формы заболевания:

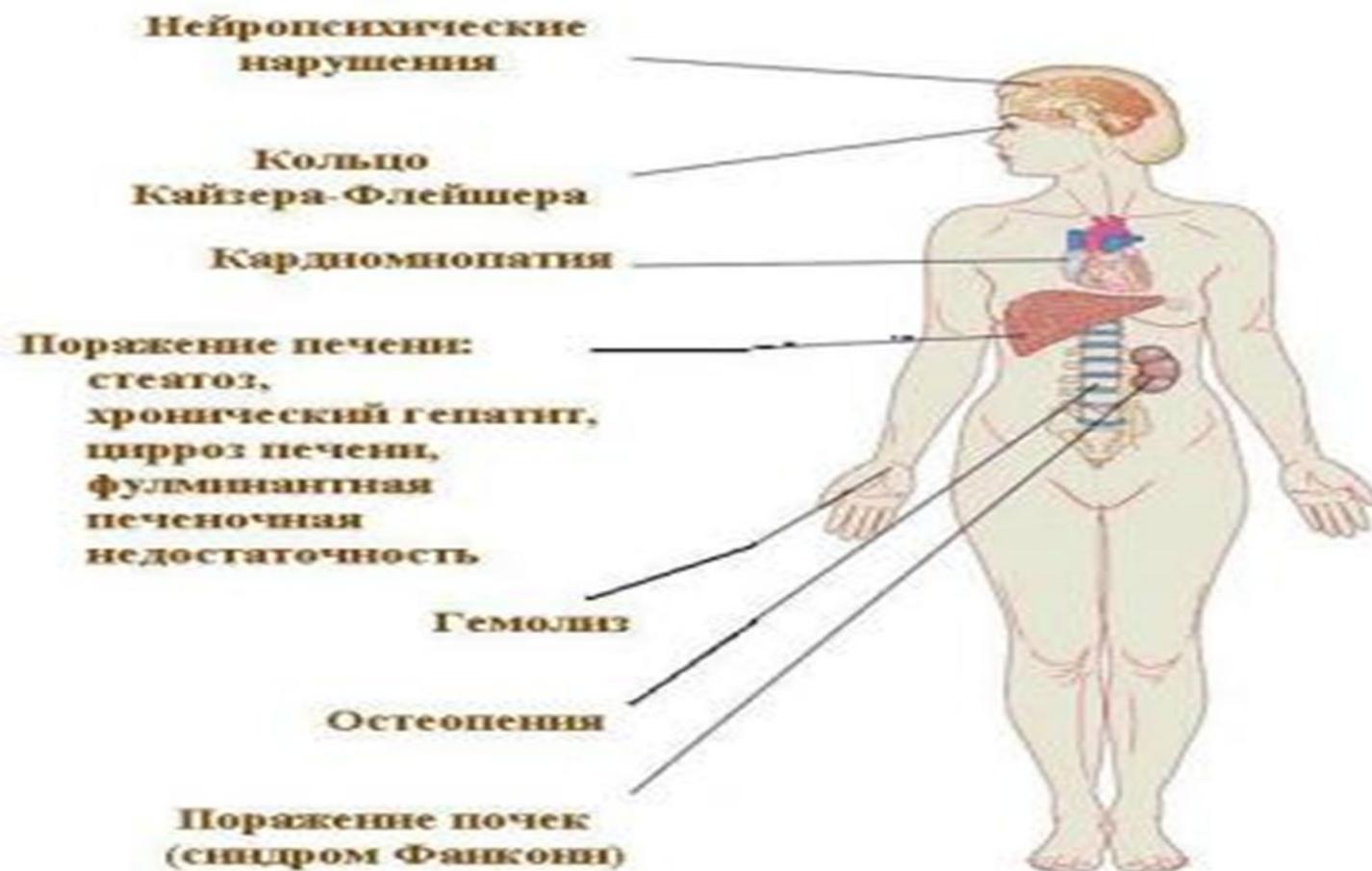
Болезнь Вильсона-Коновалова протекающая с преимущественным поражением ЦНС.

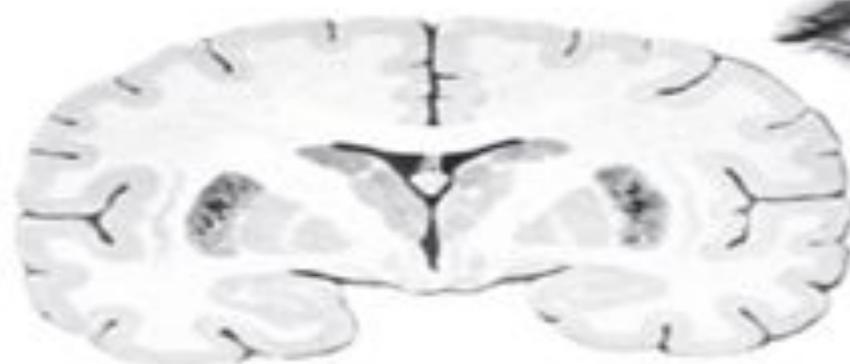
Болезнь Вильсона протекающая с преимущественным поражением печени

Смешанная форма болезни Вильсона-Коновалова.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА:**

# Клиническая манифестация болезни Вильсона-Коновалова





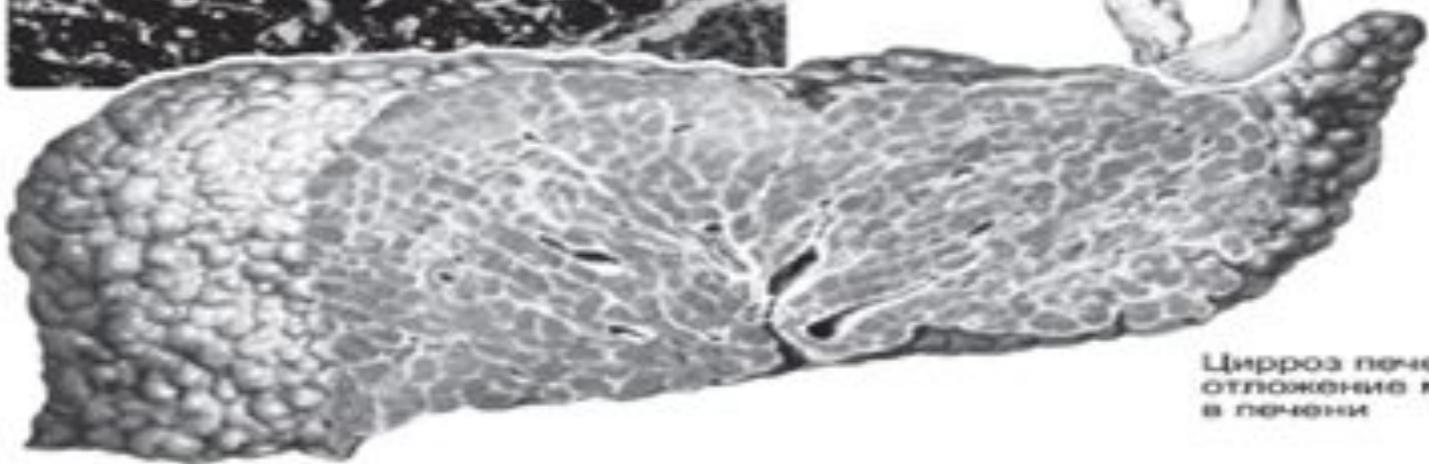
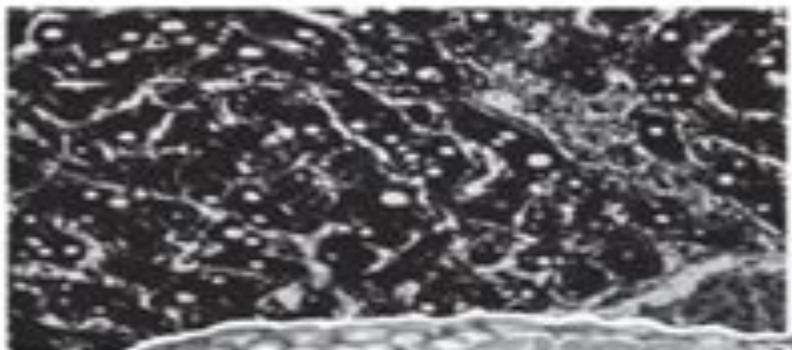
Дегенеративные изменения хвостатых ядер



Кольцо Кайзера — Флейшера



Спастика, непроизвольные движения, бессмысленная улыбка, слюнотечение



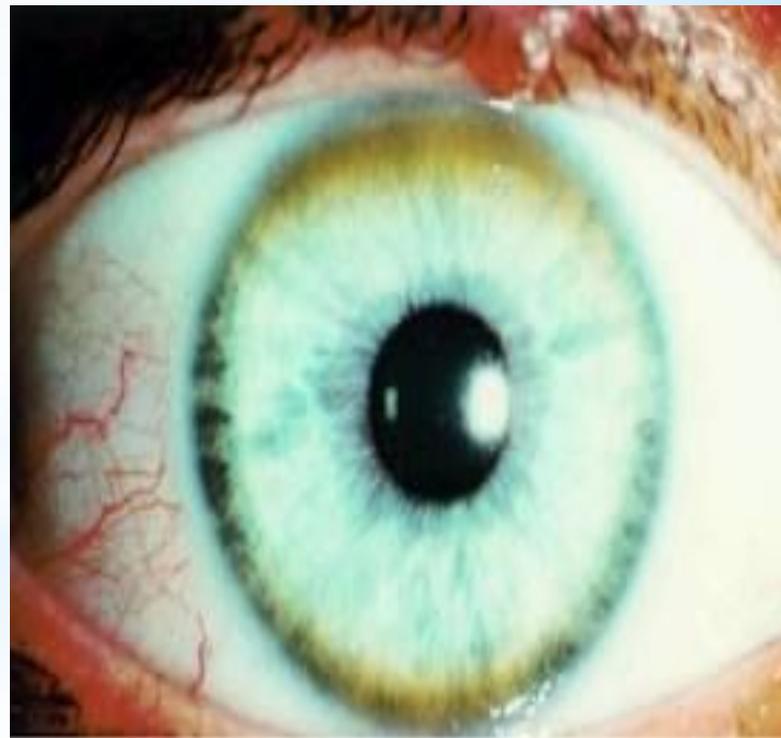
Цирроз печени, отложение меди в печени

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

## Ранние неврологические проявления болезни у взрослых :



Типичным симптомом болезни является кольцо Кайзера-Флейшера — отложение по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента; оно более выражено при поздних формах заболевания.



# Поражение печени:

У большинства больных определяют гепатомегалию и более чем у 50% - спленомегалию. 5% больных моложе 35 лет с картиной ХАГ неясной этиологии страдают болезнью Вильсона-Коновалова. Поэтому у всех молодых больных ХАГ целесообразно определение показателей обмена меди. Гепатит может протекать с астенизацией, желтухой, болью в животе и диспепсическими явлениями, гипераминотрансфераземией, гипоальбуминемией и умеренной гипергаммаглобулинемией.

Конечная стадия болезни Вильсона-Коновалова - стадия сформированного цирроза печени, чаще макронодулярного, с накоплением меди в перипортальных пространствах и вдоль фиброзных септ. Цирроз часто сопровождается гиперспленизмом с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом.

-Иногда отмечается желтовато-коричневая пигментация кожи туловища и лица.

-Часты геморрагические явления (кровоточивость дёсен, носовые кровотечения, положительная проба жгута), мраморность кожи, акроцианоз. Капилляроскопия обнаруживает атонию капилляров и застойность кровотока.



-Отмечаются суставные боли, профузные поты, остеопороз, ломкость костей.



## -Поражение почек ( синдром Фанкони )

редкое нарушение функции канальцев почек, которое приводит к появлению в моче глюкозы, аминокислот, избытка бикарбоната, фосфатов и некоторых других веществ.

Синдром Фанкони может быть наследственным, а может возникать в результате отравления тяжелыми металлами или другими химическими агентами, дефицитом витамина D, трансплантации почки, множественной миеломы или амилоидоза. Прием просроченного тетрациклина может также вызвать синдром Фанкони.

При врожденной форме синдрома Фанкони симптомы обычно проявляются уже в грудном возрасте. Образуется повышенное количество мочи, возникают боли в костях и слабость.

# 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 , печеночная недостаточность .

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

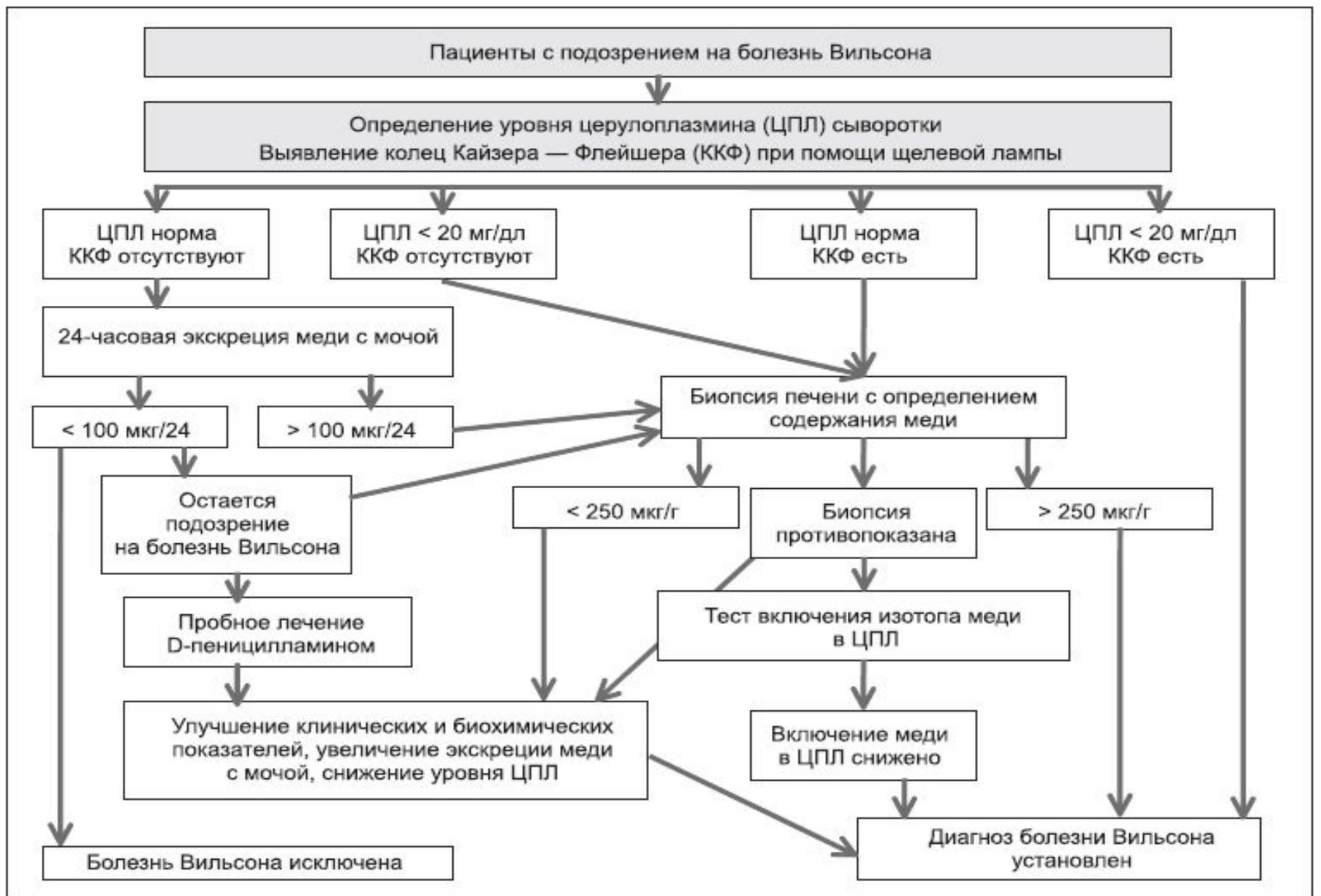
**Диагностика:**

Основой диагностики является картина болезни. 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

Для диагностики используют:

- осмотр с помощью щелевой лампы (зелёное кольцо Кайзера-Флейшера на роговице у лимба)
- определение уровня церулоплазмينا (типично снижение менее 1 мкмоль\л)
- определение уровня меди в сыворотке крови (снижение менее 9,4 мкмоль\л)
- определение меди в суточной моче (повышение более 1,6 мкмоль или 50 мкг в сутки)



**Рисунок 4. Алгоритм ведения больных с подозрением на болезнь Вильсона — Коновалова (по В.Т. Ивашкину с соавт., 2002)**

# Лечение:

Диета № 5 — с ограничением меди до 1 мг в сутки — исключение шоколада, орехов, сухофруктов, раков, печени, цельной пшеницы.

Препаратом выбора является купренил (пеницилламин), который эффективен в 90 % случаев. Д-пеницилламин или унитиол.

Унитиол

Витамин В6

Патогенетическое лечение при гепатолентикулярной дегенерации направлено на увеличение выведения меди из организма. Для этого применяются комплексоны (тиоловые соединения). Наиболее эффективным оказался пеницилламин. Его следует принимать постоянно по 1,5-2 г внутрь ежедневно.

Лечение пеницилламином сопровождается заметным улучшением состояния больных или даже приводит к полной ликвидации симптомов. Вполне удовлетворительные результаты получены и при применении унитиола.

## Унитиол:

Комплексообразующее средство, оказывает дезинтоксикационное действие. Активные сульфгидрильные группы, взаимодействуя с тиоловыми ядами и образуя с ними нетоксичные соединения, восстанавливают функции ферментных систем организма, пораженных ядом. Увеличивает выведение некоторых катионов (особенно  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ ) из металлосодержащих ферментов клеток. При диабетической полиневропатии уменьшает ирритативный болевой синдром, улучшает состояние периферической нервной системы и нормализует проницаемость капилляров.

### Побочные действия:

Тошнота, головокружение, тахикардия, бледность кожных покровов

### Противопоказания:

Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, артериальная гипертензия

Форма выпуска: 5% 5 мл.

## Д-пеницилламин :

Представляет собой аналог аминокислот цистеина и валина и является одним из продуктов распада пенициллина. Его биологические свойства весьма разнообразны: торможение синтеза коллагена, повышение диссоциации крупномолекулярных комплексов, связывание ионов металлов. Неизвестно, однако, насколько эти свойства связаны с лечебным действием препарата. Одни авторы считают этот препарат иммунодепрессантом, другие – иммуностимулятором, но ни одно из этих положений не доказано.

Д-Пеницилламин успешно используется при лечении болезни Вильсона, цистинурии, отравлений препаратами золота и свинца.

Побочные реакции наблюдаются в 20–25 % случаев и бывают весьма значительны. К ним относятся аллергические зудящие сыпи и поражения слизистых оболочек, тошнота, рвота, потери аппетита, расстройства вкусовых ощущений, признаки гиповитаминоза В6, симптомы поражения почек (чаще протеинурия, реже микрогематурий), выраженные цитопении (до развития агранулоцитоза).

## Роль витамина В6

Как и остальные витамины группы В играет важную роль в обмене веществ, участвует в синтезе белка, ферментов, гемоглобина, гистамина, глютаминовой кислоты, ГАМК, снижает уровень холестерина и липидов в крови, улучшает использование ненасыщенных жирных кислот, улучшает сократимость мышц сердца, наряду с витамином В5 способствует превращению фолиевой кислоты в ее активную форму.

Кроме прочего витамин В6 отвечает за образование антител, участвует в синтезе нейромедиаторов (в том числе серотонина), необходим для нормального функционирования нервной системы, способствует усвоению белков и жиров, принимает участие в образовании эритроцитов, участвует в процессах усвоения нервными клетками глюкозы, оказывает липотропный эффект, необходим для нормального функционирования печени.

Также препятствует процессам старения, благодаря правильному синтезу нуклеиновых кислот, уменьшает спазмы и судороги мышц, онемение конечностей, действует как натуральное мочегонное средство, помогает предотвращать различные кожные расстройства.

**Спасибо за внимание!!!**