

# Гепатолентикулярн ая дегенерация



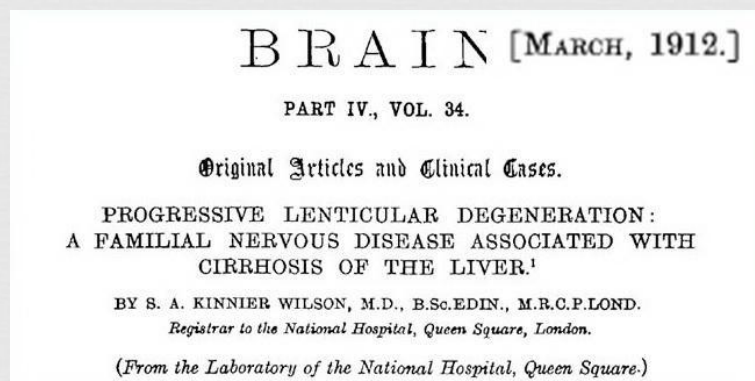
Болезнь Вильсона-Коновалова

# 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%).

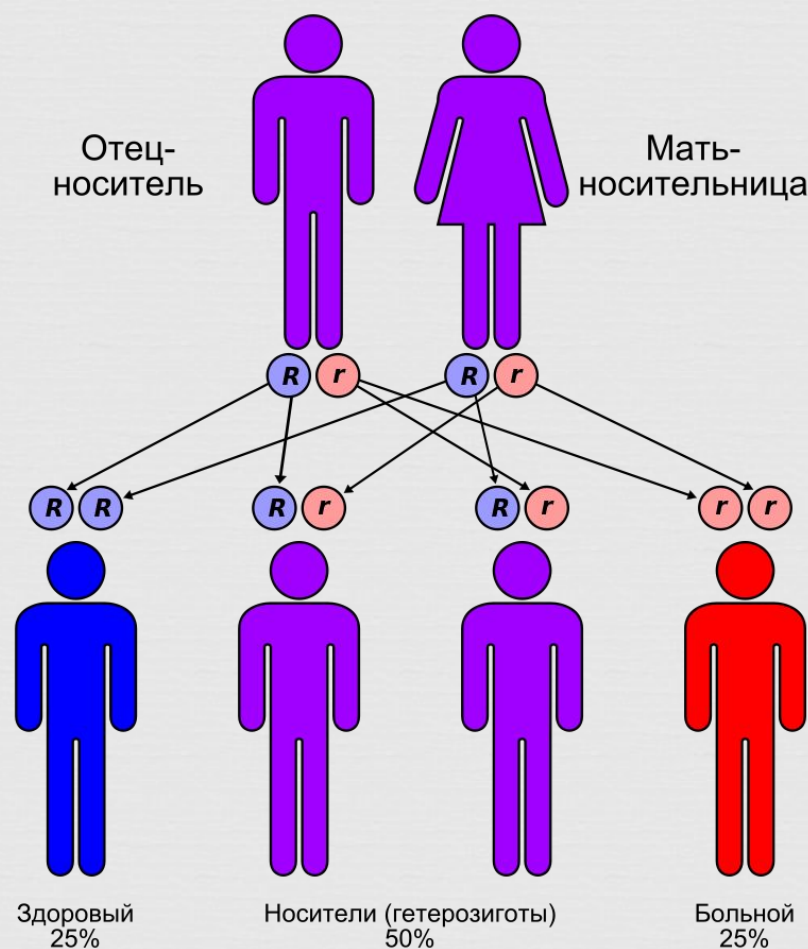


# Генетика

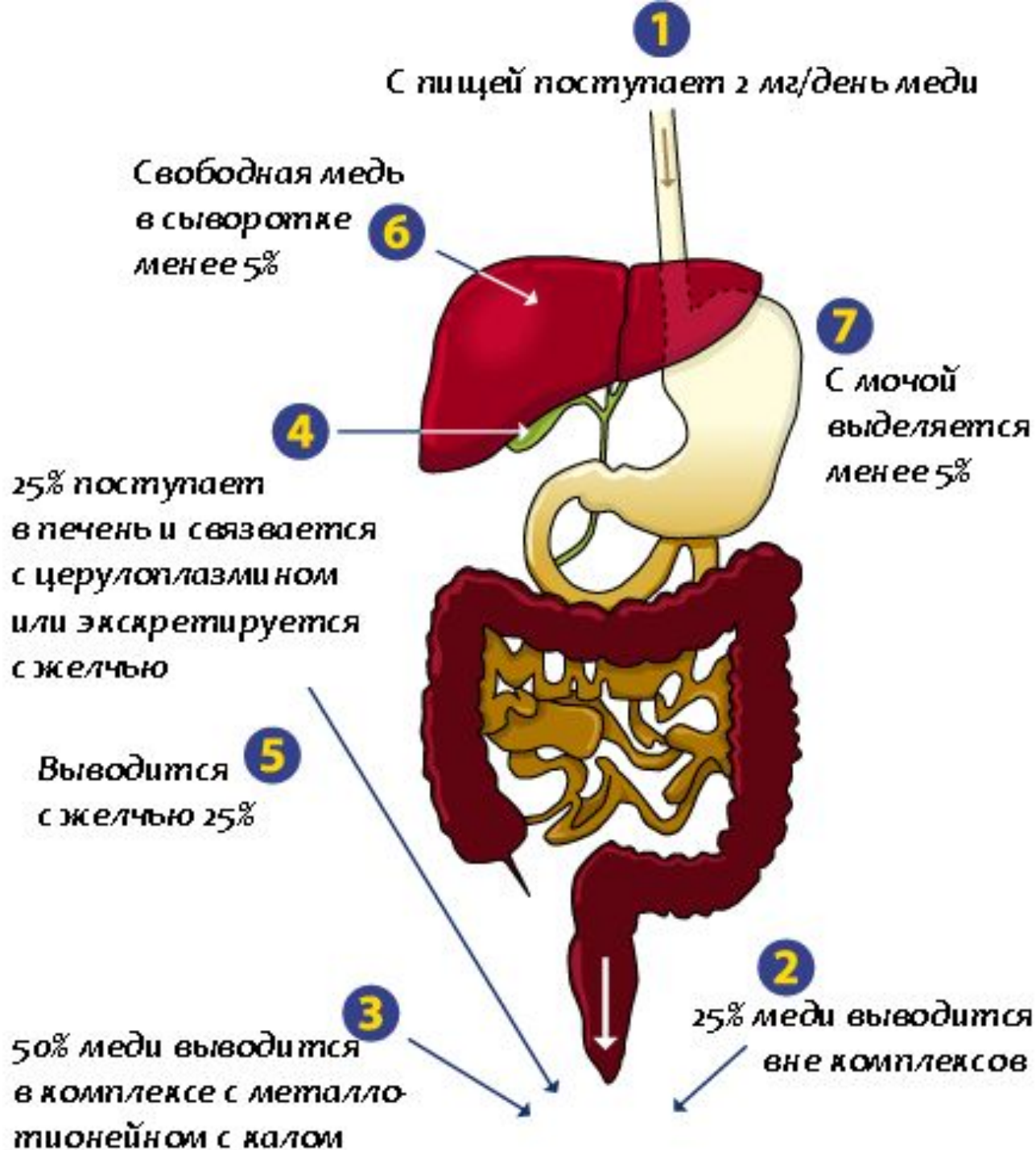


- ❑ Мутация гена ATR7B, локализован на 13q14.3
- ❑ Ген кодирует медь-транспортующий белок АТФ-аза Р-типа, обеспечивает включение Си в церулоплазмин, с последующим выведением с желчью.
- ❑ Выявлено 600 мутаций, в основном миссенс типа.
- ❑ Среднеевропейский изолят: западная Украина, Беларусь, восточная 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.

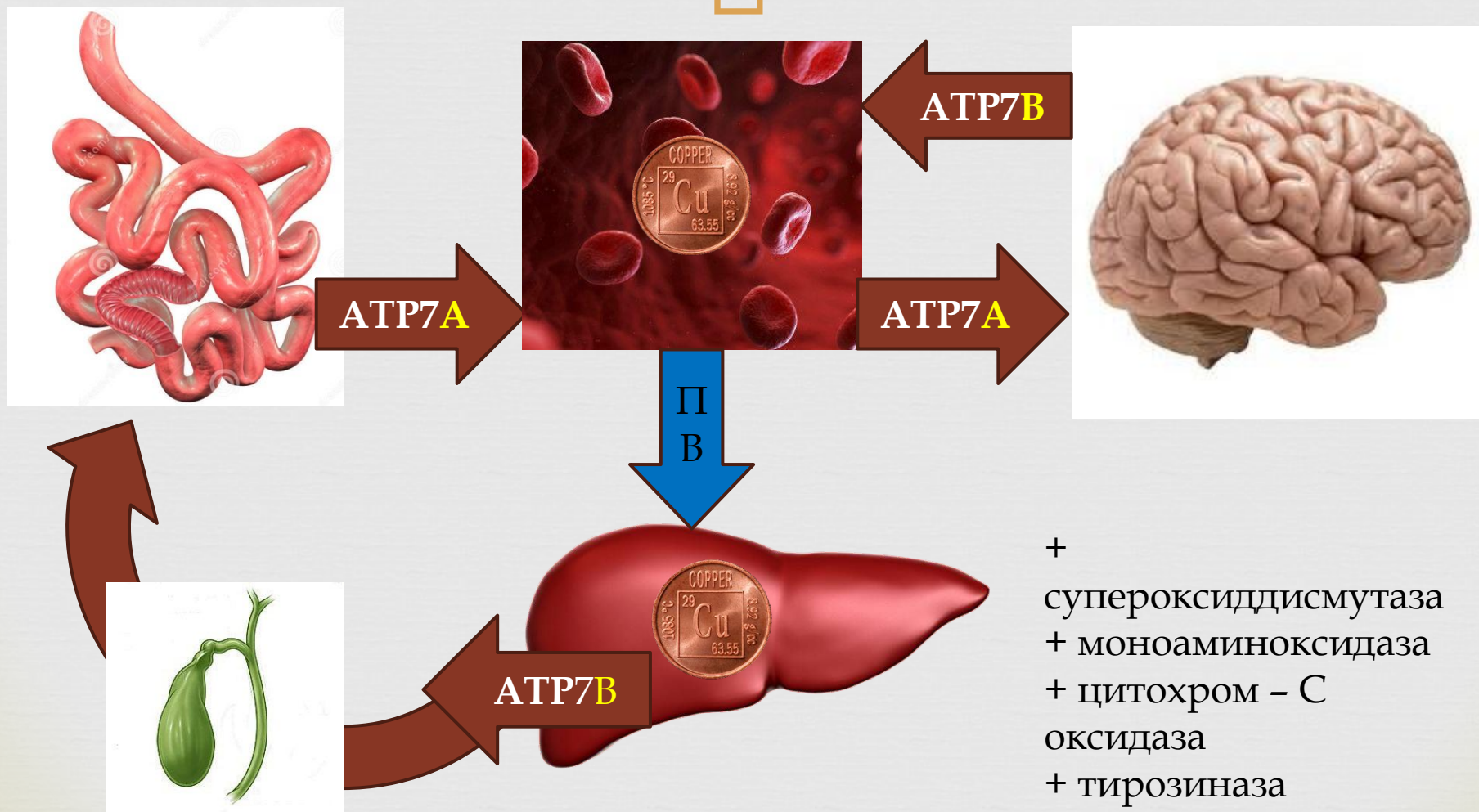
+ Потребность 1,5 мг/сут

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

**Выделение:**

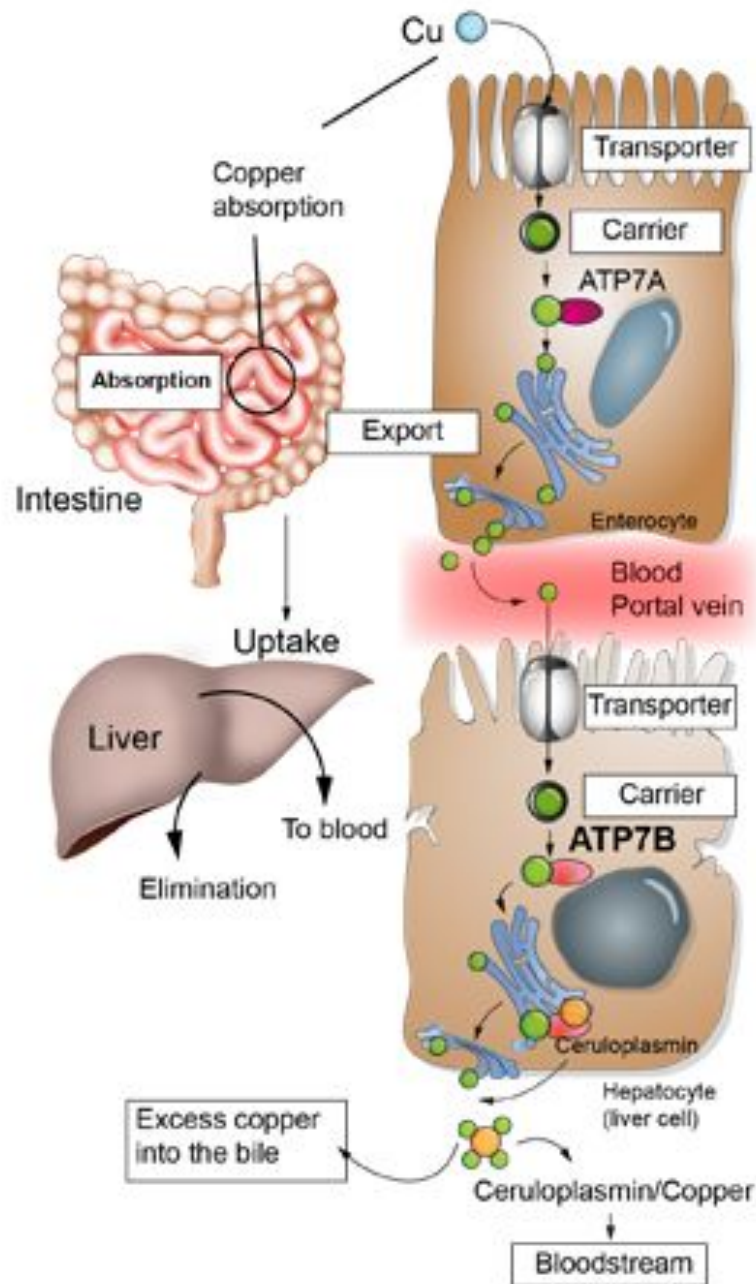
кишечник, желчь-кишечник, моча

# Транспортеры меди

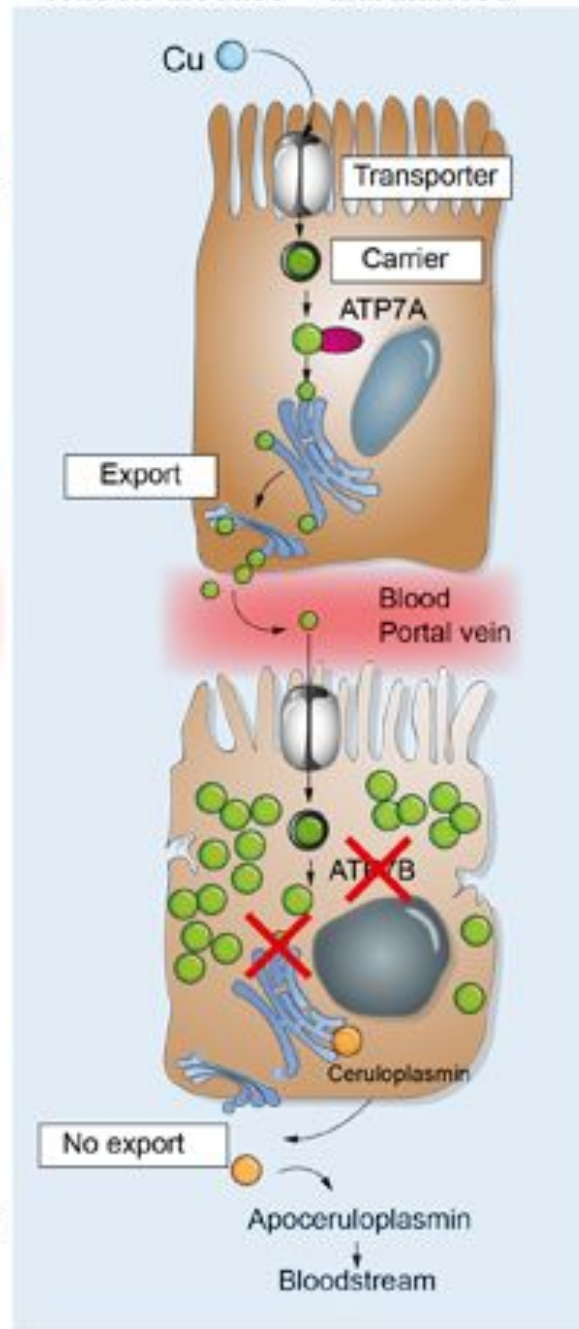




## Copper homeostasis = balance



## Wilson disease = unbalanced



# Клинические формы

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

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



# Хронический гепатит

---



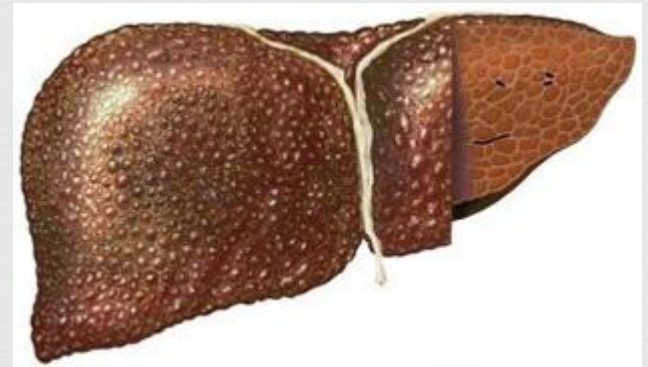
- Синдром неспецифических проявлений.
- Желтушный синдром
- Внепеченочные знаки (пальмарная эритема, телеангиоэктазии).
- Повышенная кровоточивость.
- Волнообразное течение при котором в период обострений отмечается усиление всех проявлений.
- Диссоциация между умеренным повышением аминотрасфераз и наличием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

# Цирроз печени

---



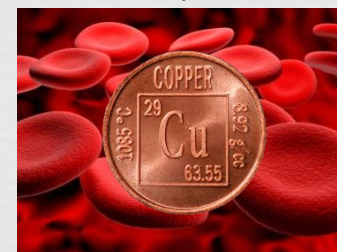
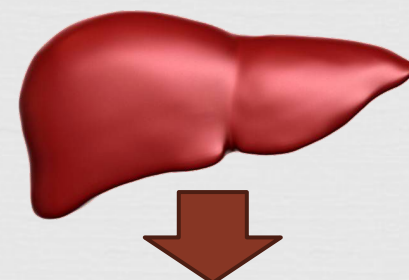
- ❑ Синдром неспецифических проявлений.
- ❑ Желтушный синдром
- ❑ Внепеченочные знаки (пальмарная эритема, телеангиоэктазии).
- ❑ Повышенная кровоточивость, асцит, расширение вен передней брюшной стенки.
- ❑ Гепатоспленомегалия,
- ❑ Гипоальбуминемия
- ❑ Печеночная энцефалопатия.



# «Вильсоновский криз»

Фульминантная печеночная несостоятельность

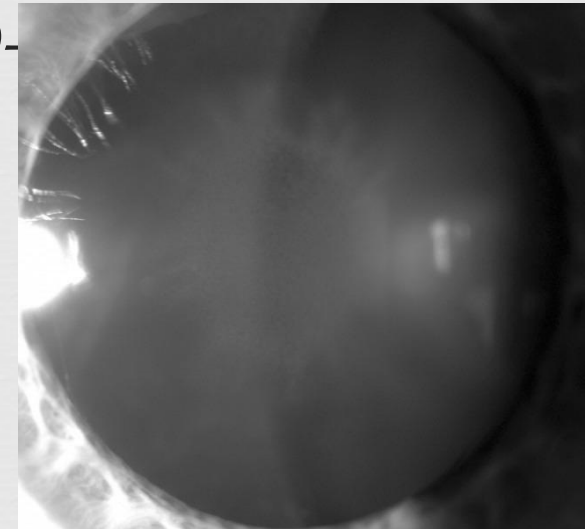
- ❑ Летальность 50-60%
  - ❑ Триггеры: инфекции или острые интоксикации.
  - ❑ Чаще всего наблюдается у пациентов прекративших хелатирующую терапию.
  - ❑ Признаки обострения гепатита с прогрессивным нарастанием интоксикации, печеночной энцефалопатии (с развитием печеночной комы I, II ст.).
  - ❑ Коагулопатия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



**Гемоли**

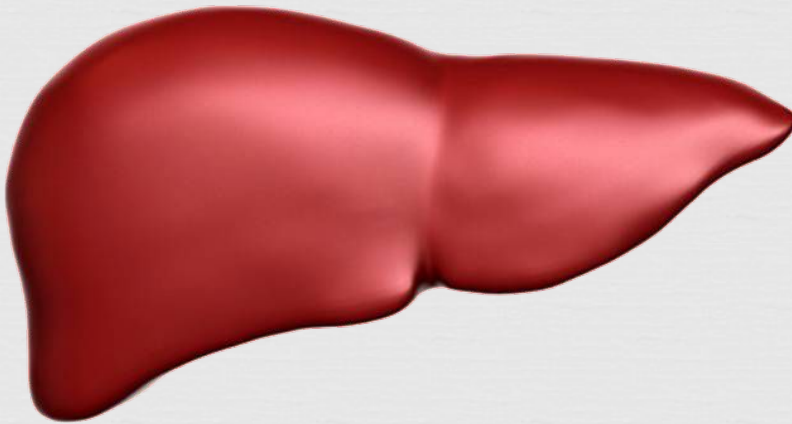
# Кольцо Кайзера-Флейшера и катаракта по «типу подсолнечника»

- 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» - 19-





# Кровяной пул меди



+  
супероксиддисмутаза  
+ моноаминоксидаза  
+ цитохром – С  
оксидаза  
+ тирозиназа  
  
+  
церулоплазмин

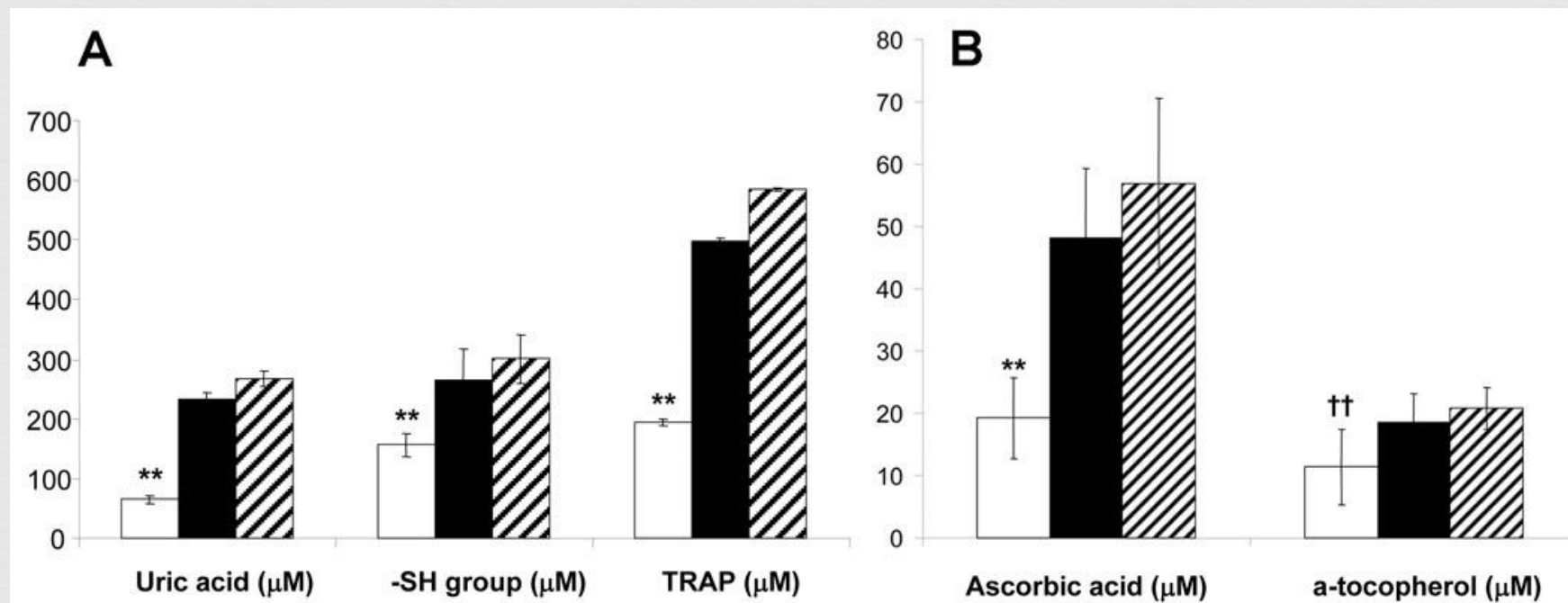
# Гемолитическая анемия

---

- 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 мкг/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

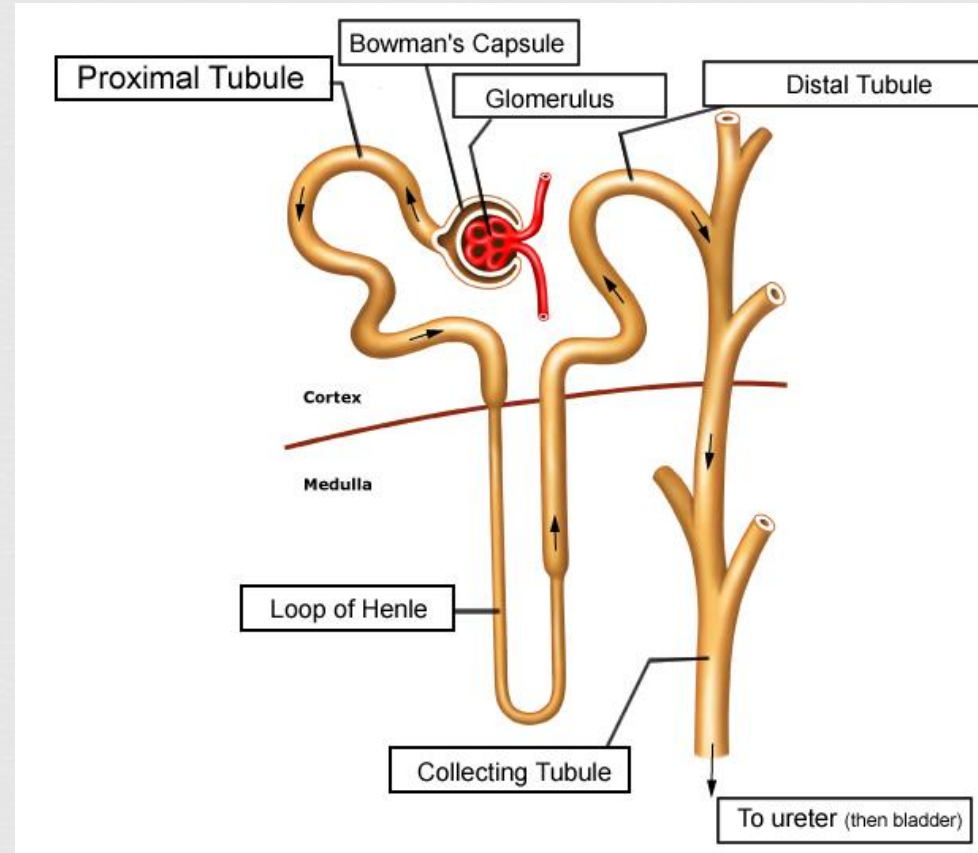


**Hemolytic anemia in Wilson disease: clinical findings and biochemical mechanisms** [Am J Hematol.](#) 1980;9(3):269-75.

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"> <li>- системная воспалительная реакция при воспалительных процессах в печени или другой локализации;</li> <li>- определение иммунологическими методами;</li> <li>- беременность;</li> <li>- терапия эстрогенами</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Мальабсорбция</li> <li>- Аутоиммунный гепатит</li> <li>- Печеночная недостат.</li> <li>- Наследств. ацерулоплазминемия</li> <li>- Гетерозиготы</li> </ul> |

**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



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

# Ключевые аспекты диагностики

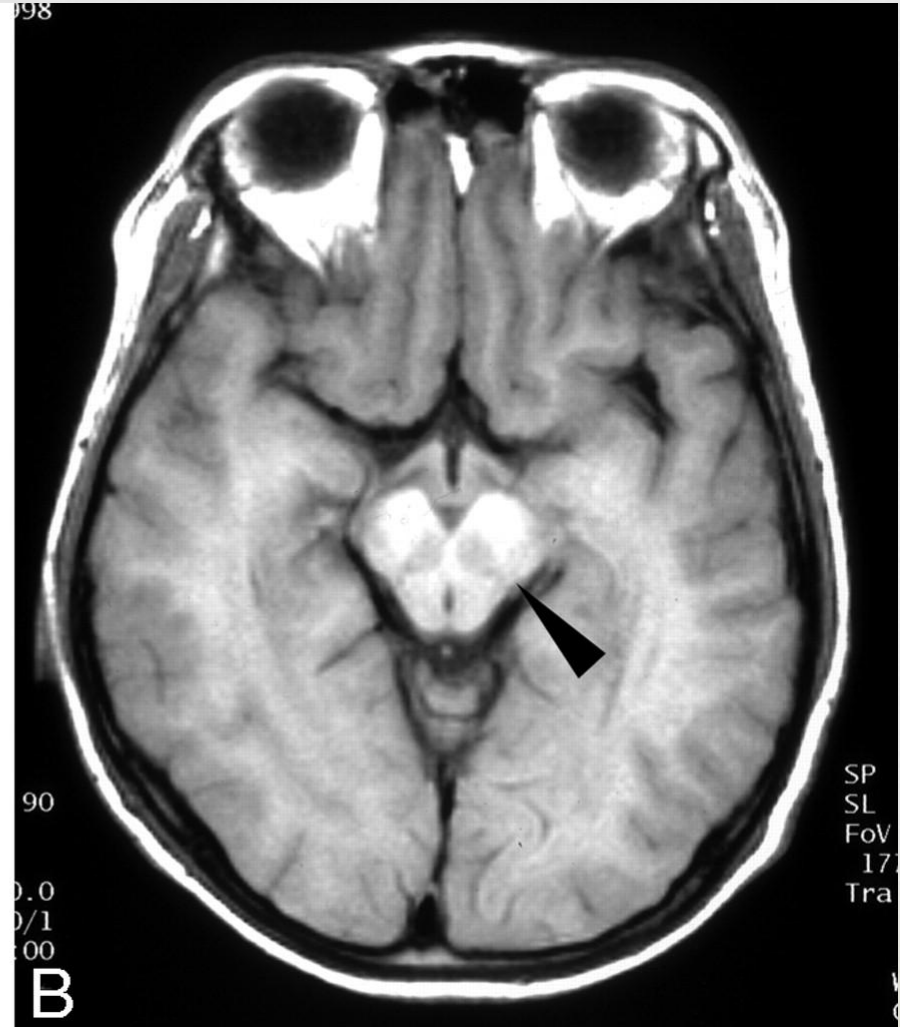
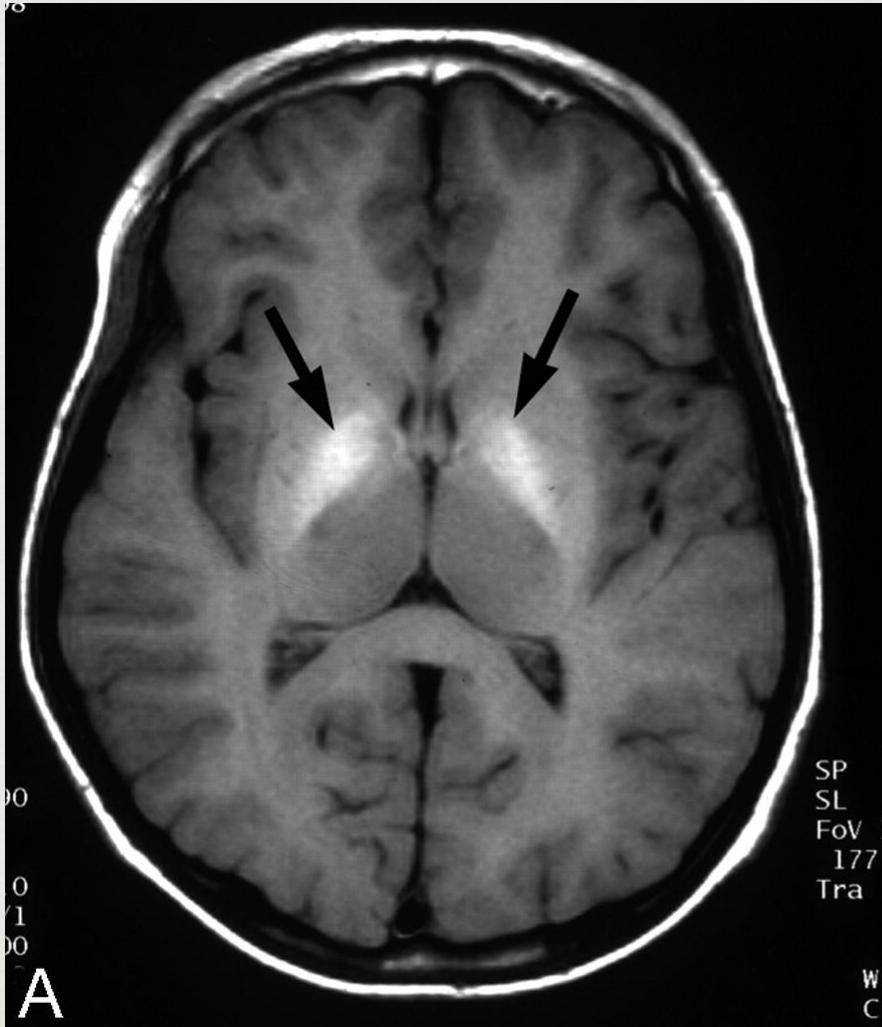
| Показатель                                                                    | Значение                            |                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------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

Стандартизированная суточная экскреция меди = (Суточная экс. Cu / S м<sup>2</sup>)<sup>1,73</sup>

ППТ: формула Дюбуа и Дюбуа (модиф.) = вес (кг)<sup>0,425</sup> × рост (см)<sup>0,725</sup> / 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](http://spidplus.dan.su)

LB x 100

Probe

2.5 cm

Volume

1 cm Ø

4 cm

Sandrin et al. Ultrasound Med Biol 2003;29:1-8

# Генетическое исследование

Исследованы следующие мутации гена **АТР7В** (ОМIM\*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<br>прейскуранта | Исследование                                           | Цена   | Срок<br>исполнения<br>(дней) |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|--------|------------------------------|
| 1.4                   | Поиск 12-ти наиболее частых мутаций в гене АТР7В       | 4 600  | 14                           |
| 90.5                  | Поиск мутаций в гене АТР7В                             | 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 АТР7В: c.1340\_1343del4, c.1770insT, 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 АТР7В.

# Лечение

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

## Индукционная фаза

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

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

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

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

## Поддерживающая фаза

- Поддерживающая доза хелатирующих препаратов, либо монотерапия препаратами цинка.
- Диета
- Минеральные добавки и витамины (В6)



# 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 (В6) 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

почек

# D-пеницилламин



- Связывает свободную медь
- Повышает экспрессию металлотиионов
- 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-пенициллин



- 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 металлотионеинов 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).



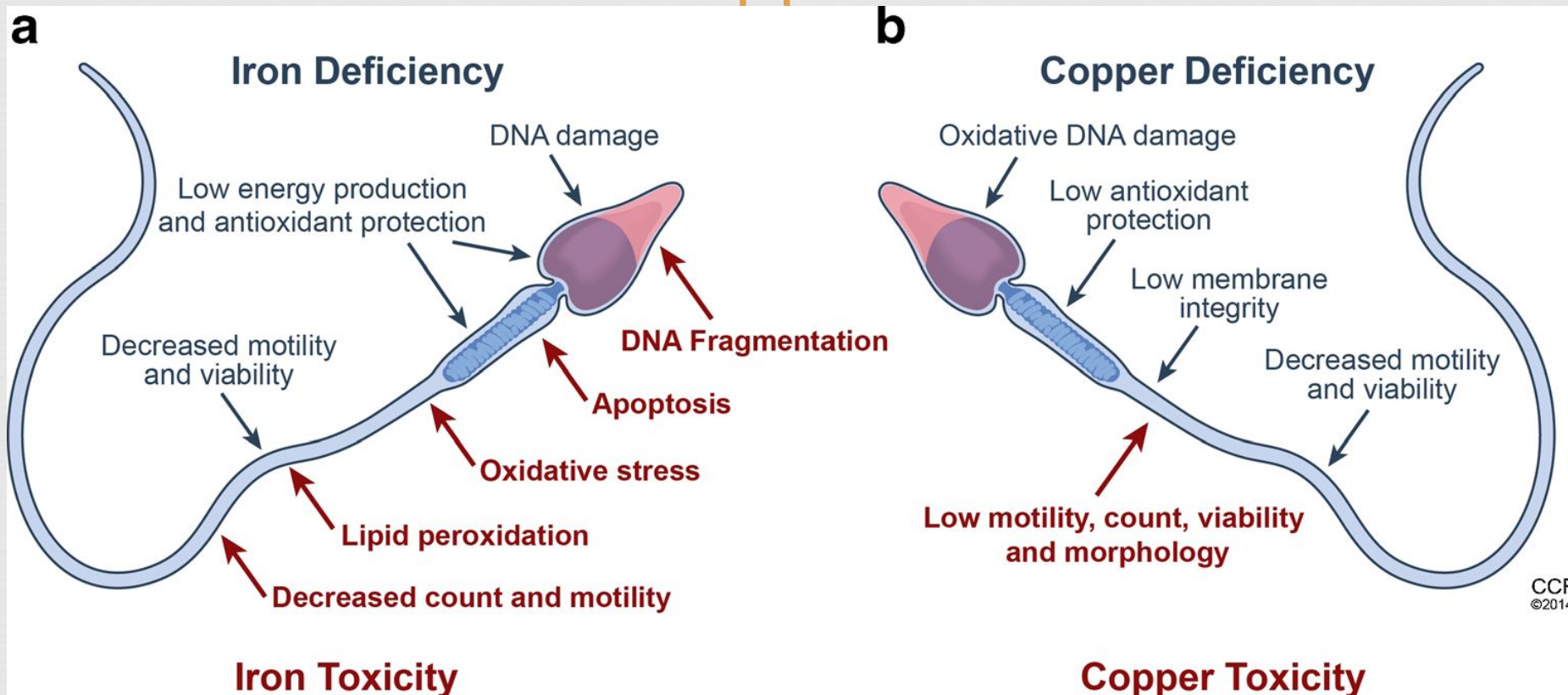
# Репродукция



- 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)