

ФГБОУ ВО КрасГМУ им.проф В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: д.м.н.,

Шестерня Павел Анатольевич

Проверил: к.м.н.,

Пелипецкая Елена Юрьевна

**Реферат на тему: Болезнь Вильсона-Коновалова**

Выполнинла: врач-ординатор

1 года обучения,

специальности терапия

Савинова Я.В.

Красноярск, 2023

**Содержание**

1. Определение
2. Эпидемиология
3. Этиология болезни Вильсона-Коновалова
4. Патогенез БВК
5. Патологическая анатомия
6. Классификация БВК
7. Клиника БВК
8. Диагностика БВК
9. Дифференциальный диагноз
10. Лечение БВК
11. Прогноз и профилактика
12. Список используемой литературы

**1.Определение**

Болезнь Вильсона-Коновалова – редкое тяжелое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях.

**2.Эпидемиология**

Болезнь Вильсона является редким (орфанным) заболеванием, хотя показатели распространенности варьируют в зависимости от исследования. По данным ряда исследований, ее распространенность составляет около 1 случая на 7000-10000 населения, в то время как частота гетерозиготного носительства патогенных вариантов в ATP7B составляет около 1:40. Наиболее часто указывается распространенность 1:30,000. По данным анализа федерального регистра орфанных заболеваний, в России в 2014 и 2015 гг. было зарегистрировано всего 572 и 602 пациента с диагнозом БВК, что составило 0,39 и 0,41 на 100000 населения соответственно (из них детей 16,9%). Реальная распространенность заболевания предполагается более высокой.

**3.Этиология**

Болезнь Вильсона-Коновалова развивается при наличии у человека патогенных вариантов в компаундгетерозиготном (чаще) или гомозиготном (реже) состоянии в гене АТР7В, который располагается на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1) и состоит из 21 экзона и 20 интронов (общая геномная длина гена составляет около 80 тысяч пар оснований). Ген ATP7B кодирует одноименный медь-транспортирующий белок из группы АТФаз Ртипа, который располагается в транс-Гольджи аппарате, обеспечивает транспорт меди через мембраны органелл гепатоцитов, способствуя выведению ее с желчью, а также включению в молекулу апоцерулоплазмина (церулоплазмин без меди) с образованием голоцерулоплазмина (церулоплазмин с 6 молекулами меди). Наиболее высокая экспрессия гена ATP7B наблюдается в печени, однако он также экспрессируется в почках, плаценте, молочных железах, головном мозге и легких. Тип наследования БВ аутосомно-рецессивный. К настоящему времени в гене АТР7В описано более 700 патогенных вариантов.

**4.Патогенез**

Снижение функции медь-транспортирующей АТФазы в результате патогенных вариантов в гене АТР7В в компаунд-гетерозиготном или гомозиготном состоянии приводит к нарушению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению ее встраивания в церулоплазмин. Поскольку период полужизни апоцерулоплазмина значительно короче такового у церулоплазмина, нагруженного медью (5 ч против 5,5 сут), при БВК, как правило, в крови наблюдется снижение содержания церулоплазмина. Вместе с тем примерно у трети пациентов с БВК уровень церулоплазмина в крови может быть в пределах нормальных значений. Основным следствием дефицита медь-транспортирующей АТФазы является накопление меди в различных органах и тканях: первоначально – в печени, а по мере прогрессирования заболевания и при отсутствии лечения, когда способность печени аккумулировать медь исчерпывается, – в головном мозге, роговице глаз и почках. Это обусловливает полиморфизм клинических появлений БВК. Накопление меди в паренхиматозных органах сопровождается снижением содержания общей меди в сыворотке, т.к. в норме около 90% общей меди составляет медь, связанная с церулоплазмином.

Несмотря на важнейшую роль меди во многих физиологических процессах, ее избыток является губительным для организма. Патогенные эффекты избытка меди в клетке опосредованы образованием свободных радикалов с развитием перекисного окисления липидов, повреждением белков, нуклеиновых кислот, митохондрий в сочетании с истощением антиоксидантных систем. Медь может также ингибировать функции многих белков, напрямую связываясь с их тиоловыми и аминогруппами. Кроме того, избыток меди активирует проапоптотические механизмы. Все это в конечном счете приводит к разрушению перегруженных медью клеток, преимущественно гепатоцитов. Лизис таких гепатоцитов обусловливает повышение содержания свободной меди в сыворотке и, следовательно, компенсаторному повышению ее суточной экскреции с мочой и накоплению в других органах-мишенях. Помимо этого, избыток свободной меди в сыворотке может приводить к гемолитическим кризам.

**5.Патоморфология**

Морфологические изменения печени при болезни Вильсона-Коновалова не являются патогномоничными и включают в себя на ранних стадиях заболевания признаки жировой инфильтрации гепатоцитов (крупнокапельной и мелкокапельной), гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз, а также преобладание минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса, нередко в сочетании с выраженными фибротическими изменениями.

При макроскопическом исследовании головного мозга наиболее тяжелые изменения выявлены в базальных ядрах в виде спонгиозного состояния, четко выраженного в скорлупе и ограде, в меньшей степени — в бледном шаре и хвостатом ядре. При этом отмечалось уменьшение их размеров с обеих сторон, буроватая окраска и наличие в этих образованиях губчатой структуры ткани мозга. В некоторых наблюдениях в латеральных отделах скорлупы обоих полушарий мозга обнаружены крупные сформированные очаги распада ткани с образованием полостей. Наряду с поражением базальных ядер иногда выявлялись очаги микрокистозных изменений в белом веществе полушарий большого мозга. При отсутствии макроскопически видимых очаговых изменений имелись полнокровие сосудов мозга и отек мягких мозговых оболочек в сочетании со значительной степенью внутренней гидроцефалии, что является отражением уменьшения массы мозга при гепатолентикулярной дегенерации. При микроскопическом исследовании выявлено поражение различных областей мозга, заключающееся в определенных изменениях сосудов, нейронов и макроглии, свойственных ГЛД. Наблюдалась атония капиллярной сети и мелких вен, а также набухание эндотелия капилляров и прекапилляров, которое может механически затруднять кровоток.

**6.Классификация**

Клиническая картина болезни Вильсона-Коновалова характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Это нашло свое отражение в различных классификациях заболевании. В настоящее время чаще всего используется классификация БВК, в основе которой лежит клинико-патоморфологический принцип.

Выделяют следующие формы БВК:

- Бессимптомная форма (около 10% случаев): клинических проявлений нет, диагноз установлен до проявления симптомов.

- Абдоминальная (печеночная) форма (около 40% случаев): раннее начало, преимущественно с острой печеночной недостаточности или признаков хронической печеночной недостаточности; фульминантная печеночная недостаточность, цирроз печени.

- Церебральная (неврологическая) форма (около 40-50% случаев): характерны разнообразные экстрапирамидные нарушения (тремор конечностей и головы, дистония, мозжечковая атаксия, паркинсонизм, нарушение почерка, дизартрия, мышечная ригидность, хорея, атетоз), психические нарушения (депрессия, раздражительность, расторможенность поведения, психотические эпизоды).

- Смешанная форма: сочетание неврологических и печеночных проявлений.

**7.Клиническая картина**

**Изменения со стороны печени** выделяют среди первых симптомов заболевания (часто они проявляются в возрасте 4-5 лет). Иногда болезнь Вильсона — Коновалова проявляется острым или хроническим гепатитом, который можно принять за воспалительное бактериальное или вирусное поражение печени. Патологический процесс начинается с быстрого развития желтухи: кожные покровы и видимые слизистые, белок глаз приобретают жёлтый оттенок. К изменению цвета кожных покровов могут присоединиться симптомы интоксикации и астении (общей слабости, повышенной утомляемости, неустойчивости настроения). Также возможна анорексия — потеря аппетита, отвращение к пище.

Неврологическая симптоматика БВК манифестирует позже, чем поражение печени, в большинстве случаев на втором-третьем десятилетии жизни, но может проявляться и в детском возрасте до 10 лет . Наиболее часто клиническая картина включает в себя дистонию (до 69%), атаксию (до 30%), постурально-кинетический и интенционный тремор (до 90%), паркинсонизм (до 62%), сопровождающиеся на более поздних стадиях слюнотечением, дизартрией и дисфагией; реже наблюдаются хорея (16%), атетоз (14%), эпилепсия (6%) и др.

Психиатрические проявления включают расторможенное поведение, депрессию, тревожность, психотические симптомы. У детей снижается успеваемость в школе, появляется лабильное настроение, неадекватное, агрессивное поведение. У взрослых пациентов снижается скорость мыслительных процессов при сохранной памяти на прошлые события.

Поражение органа зрения. Патогномоничным симптомом БВК являются кольца Кайзера - Флейшера – отложение меди в десцеметовой мембране роговицы. У детей с бессимптомным и легким печеночным течением БВК они обычно не визуализируются. Кольца Кайзера-Флейшера выявляются у 95% пациентов с неврологическими симптомами и примерно у половины больных без неврологических нарушений. К другим возможным офтальмологическим проявлениям БВК относится передняя субкапсулярная катаракта (так называемая "медная катаракта") – она тоже выявляется при осмотре при помощи щелевой лампы.

Помимо неврологической и психиатрической симптоматики к другим внепеченочным проявлениям относятся: голубое окрашивание ногтевых лунок; гиперпигментация кожи ног; дисфункция почечных канальцев: урикозурия, глюкозурия, аминоацидурия, протеинурия, почечный тубулярный ацидоз; фосфатурия, кальцийурия, нефролитиаз; преждевременный остеопороз, артропатия, хондрокальциноз; кардиомиопатия, аритмии; лейкопения, тромбоцитопения (как вследствие гиперспленизма, так и на фоне терапии); панкреатит, желчнокаменная болезнь; миопатия; гипопаратиреоз; дисменорея, бесплодие или невынашивание беременности.

**8.Диагностика**

Скрининг на болезнь Вильсона-Коновалова должен проводиться у взрослых и детей старше 1 года, имеющих необъяснимое повышение сывороточных печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), проявления острой печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологических или психопатологических нарушений неустановленной этиологии, Кумбс-негативной гемолитической анемии, отягощенный семейный анамнез по БВ.

Физикальное обследование. При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления: желтушность склер, незначительная или умеренная гепатомегалия, спленомегалия; кольцо Кайзера-Флейшера; двигательные нарушения (тремор, паркинсонизм, хорея, дистония, атаксия), слюнотечение, дизартрия, дисфагия; психиатрические симптомы заболевания: депрессия, тревожные расстройства, расторможенное поведение, когнитивные нарушения, изменения личности, психоз.

Лабораторная диагностика. С целью своевременного выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении всем пациентам с подозрением на БВК рекомендуется проведение общего анализа крови . Так же рекомендуется проведение биохимического анализа крови: определение АЛТ, АСТ, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного в крови, анализ крови по оценке нарушений липидного обмена - холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, определение активности ЩФ, ГГТ, уровень общего белка в крови, уровень альбумина, К, уровень креатинина и мочевины. Необходимо проведение коагулограммы: определение протромбинового времени, МНО с целью контроля синтетической функции печени и прогнозирования дальнейшей тактики ведения пациента.

Основные диагностические показатели болезни Вильсона - Коновалова:

- **Церулоплазмин (**в норме уровень церулоплазмина в крови находится в диапазоне 20-40 мг/дл.; при уровне церулоплазмина <10 мг/дл отмечается высокая вероятность БВК. Помимо БВК сывороточный церулоплазмин может быть понижен у гетерозиготных носителей, при потере белков с почками, мальабсорбции, при терминальной стадии печеночной недостаточности любой этиологии, ацерулоплазминемии, болезни Менкеса);

**- Суточная экскреция меди с мочой:** >100 мкг/сут., или > 40 мкг/сут. у детей.

- "Свободная" медь сыворотки: > 1,6 мкМ/л

- Медь в ткани печени: > 4 мкМ/г или > 250 мкг/г сухого веса.

- Всем пациентам с биохимическими и клиническими данными, указывающими на БВК, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования с целью подтверждения диагноза.

УЗИ. Всем пациентам с подозрением на БВК рекомендуется проведение ультразвукового исследования печени, желчного пузыря и протоков, селезенки.

Эластометрия. Рекомендуется проведение эластометрии печени с целью выявления цирроза печени у впервые диагностируемых пациентов и для оценки динамики фиброза печени на фоне проводимой терапии.

МРТ. Пациентам с неврологической симптоматикой, характерной для БВК, рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга до начала лечения с целью выявления патологических изменений в головном мозге.

**9.Дифференциальный диагноз**

На ранней стадии БВК и при неактивном циррозе функциональные печеночные тесты могут быть нормальными или минимально измененными. В таких случаях, особенно в отсутствие признаков поражения ЦНС и колец Кайзера-Флейшера, диагностика заболевания затруднена. Отличительным признаком поражения печени при данном заболевании является относительно небольшое увеличение активности трансаминаз при наличии тяжелых некрозов и воспаления в ткани печени. Заподозрить БВК помогает сочетание симптомов поражения печени с неврологическими, психическими, а также другими внепеченочными признаками заболевания, такими как Кумбс-негативная гемолитическая анемия, в том числе с гемолитическими кризами, нарушения функции проксимальных и дистальных канальцев почек, мочекаменная болезнь, дисфункция яичников. У трети больных с абдоминальной формой БВК могут наблюдаться гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, наличие различных аутоантител, что может затруднять дифференциальный диагноз с аутоиммунным гепатитом. При проведении медьэлиминирующей терапии обычно через 6-12 месяцев лечения отмечается полная нормализация уровней гамма-глобулинов и аутоантител, что свидетельствует об этиологической связи иммунных нарушений с БВК. У всех больных аутоиммунным гепатитом, не отвечающих на иммуносупрессивную терапию, следует исключить БВК.

Болезнь Вильсона-Коновалова необходимо исключать при любом типе гиперкинеза. Для нее типичны разнообразные экстрапирамидные нарушения, в первую очередь тремор, дистония, хорея, атетоз, олигобрадикинезия. Эти симптомы могут иметь различные сочетания, и развиваются одновременно с нарушениями речи, глотания (по типу псевдобульбарного синдрома), ходьбы, когнитивными нарушениями. В развернутых стадиях можно наблюдать пирамидные, мозжечковые симптомы, эписиндром. Клиническая манифестация поражений ЦНС у больных БВК в 85% происходит на 2-3 десятилетии жизни. При наличии экстрапирамидных нарушений в соответствующей возрастной группе необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими наследственными болезнями ЦНС как ювенильный паркинсонизм, болезнь Гентингтона, нейроакантоцитоз, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3 типа), болезнь Любага, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни, болезнь Сегава, осложнения ВИЧ-инфекции. Тремор может быть при таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, рассеянный склероз, эндокринные заболевания, очаговые поражения мозжечка. Дистония характерна для первичных дистоний, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерации, спиноцеребеллярной дегенерации, нейроакантоцитоза, синдрома ЛешаНихана, атаксии-телангиэктазии, лизосомальных болезней, органических аминоацидурий, митохондриальных заболеваний.

**10.Лечение**

Диетотерапия. Рекомендовано ограничение употребления продуктов, богатых медью(печень, креветки, орехи, шоколад, грибы и тд.), до наступления ремиссии симптомов и нормализации функции печени всем пациентам, в том числе, получающим хелатирующую терапию с целью ограничения поступления меди в организм и предотвращения ее токсических эффект.

Медикаментозная терапия. Если пациенту выставлен диагноз БВК, рекомендовано назначение пеницилламина, доза подбирается индивидуально, у детей (по инструкции с 3 лет): – 20 мг/кг веса, у взрослых – до 1500-2000 мг с целью связывания свободной меди и ускорения ее экскреции с мочой.

Рекомендована терапия второго ряда препаратами цинка пациентам с БВК при непереносимости пеницилламина с целью снижения всасывания меди в кишечнике в дозе 150 мг в сутки элементарного цинка в три приема у взрослых, у детей младше 5 лет – 25 мг элементарного цинка 2 раза в сутки, у детей старше 5 лет – 75 мг/сутки (если ребенок весит менее 50 кг) или 150 мг/сутки (если масса тела более 50 кг) в 3 приема за 30 минут до приема пищи.

Кроме того, проводится симптоматическая терапия. Для лечения симптомов заболевания и восстановление поражённых органов используются витамины группы B, С и Е, нейропротективные и нейрометаболические средства, антиконвульсанты для лечения судорожного синдрома, препараты для коррекции психических симптомов заболевания.

Лечение препаратами, содержащими витамины группы В, способно улучшить функционирование нервной ткани, процессы её восстановления и обмен веществ. Витамин С  способствует удалению меди из организма. Витамин Е является антиоксидантом, способным замедлять процессы окисления в организме и защищать клетки от повреждающего действия и разрушения.

При поражении печени оправдано применение L-орнитина-L-аспартата и других гепатопротекторов. При периферических отёках и асците назначают мочегонные. Также при выраженных отёках возможно использование фуросемида. В случае тремора рук и насильственных движениях назначают лоразепам или клоназепам. В случае невротических проявлений (тревожности, депрессии) назначают различные антидепрессаны и анксиолитики.

Хирургическое лечение. Рекомендовано проведение трансплантации печени при наличии показаний:

-развитие острой печеночной недостаточности;

-неэффективность хелатной терапии в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени;

-возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения;

-при прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях.

**11.Прогноз и профилактика**

 В случае своевременного диагностирования болезни Вильсона и проведения адекватной медьснижающей терапии возможна нормализация общего состояние пациента и обмена меди в организме. Постоянный прием тиоловых препаратов по схеме, назначенной врачом-специалистом, позволяет поддерживать профессиональную и социальную активность пациента.

Профилактика заболевания включает:

* медико-генетическое консультирование;
* пренатальную диагностику;
* преимплантационную генетическую диагностику.

Скрининг у пациентов, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, хронический гепатит, цирроз печени и неврологические нарушения неизвестного происхождения должен проводиться в возрасте от 1 года. Все родственники по прямой линии больного с диагностированной болезнью должны проходить плановое обследование на наличие у них заболевания.

При беременности, когда имеется риск рождения пациента с болезнью Вильсона — Коновалова, проводится молекулярно-генетический анализ фетальных клеток на 15-18 неделе беременности или ворсинок хориона на 10-12 неделе.

Преимплантационная генетическая диагностика болезни Вильсона — Коновалова заключается в проведении ЭКО, возможности диагностики заболеваний до самого оплодотворения и последующей имплантации оплодотворенного эмбриона в организм женщины. Это может предотвратить зачатие ребенка с генетическими болезнями. Такой метод профилактики может быть выбором в ситуации, когда в семье уже определены мутантные гены, способные вызвать болезнь.

**12.Список литературы**

1. Клинические рекомендации Ассоциация медицинских генетиков: Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)// руковод. Аверкина Н.А., Багаева М.Э., Батышева Т.Т. и др., 2021.
2. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. и др. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 7: 108-111.
3. Кляритская И.Л., Работягова Ю.С. Болезнь Вильсона: клинические рекомендации по диагностике и лечению// КТЖ, 2019.№2.
4. Сальков В.Н., Худоерков Р.М. патогенетические аспекты повреждений головного мозга при болезни Вильсона-Коновалова//Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2020.
5. Подзолков В.И., Покровская А.Е.,Трудности диагностики и лечения болезни Вильсона — Коновалова// Клиническая медицина. 2017.-N 5.-С.465-470.
6. Циммерман Я.С. Болезнь вильсона — гепатоцеребральная дистрофия // Клиническая медицина. 2017.-N 4.-С.310-315.
7. Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации.//Фундаментальная неврология, 2020г.
8. Еремина Е.Ю., Строкова О.А., Литюшкина М.И. Болезнь Вильсона–Коновалова: как своевременно поставить диагноз и назначить лечение?// Терапия №7, 2022г.
9. Вялова Н.В., Проскокова Т.Н. Психические расстройства при гепатолентикулярной дегенерации //Дальневосточный медицинский журнал, 2017.-N 4.-С.88-91.
10. Пономарева Г.Л. ,Власова А.М. Злокачественное течение болезни Вильсона-Коновалова: клинический случай// Вятский медицинский вестник №1(73), 2022: 107-109.
11. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И., Баязутдинова Г.М., Жученко Н.А., Игнатова Т.М., Асанов А.Ю. Клиническая ценность секвенирования гена ATP7B в диагностике болезни ВильсонаКоновалова. Медицинская генетика. 2016; 15 (7): 14-16.
12. Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Редкий случай длительного течения холангиокарциономы на фоне болезни Вильсона-Коновалова и отказ от хелллатной терапии// Трудный пациент №2, 2021.