

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

### **Реферат: Болезнь Вильсона-Коновалова**

Выполнил: клинический  
ординатор кафедры нервных  
болезней с курсом  
медицинской реабилитации  
Ковалев В.И.

Красноярск 2020г.

Оглавление	
Определение .....	3
Морфология.....	4
Клинические проявления.....	4
Печеночные .....	4
Неврологические .....	5
Диагностика.....	7
Лечение.....	9
Трансплантация печени.....	9
Прогноз.....	10
Профилактика.....	10
Список использованной литературы:.....	11

## Определение

*Болезнь Вильсона-Коновалова* (или гепатоцеребральная дистрофия) - редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение обмена меди с избыточным ее накоплением преимущественно в печени и нервной системе. Описано в 1883 г. Вестфалем и в 1912 г. Вильсоном. Термин «гепатоцеребральная дистрофия» предложен Н.В.Коноваловым.

### Этиология и патогенез.

В основе лежит аутосомно-рецессивное наследственное нарушение метаболизма меди; ген расположен в длинной части хромосомы 13. Распространенность в различных регионах мира в среднем 1:30000 при частоте гетерозиготного носительства около 1 %.

Первоначально ген экспрессируется в печени, почках, плаценте. Продукт гена представляет собой катионтранспортирующий Р-тип АТФазного протеина. Следствием генетического дефекта является различной степени выраженности нарушение функции внутриклеточного транспорта меди. Это ведет к снижению экскреции меди с желчью и накоплению её в гепатоцитах.

С пищей в сутки поступает 2-5 мг меди. Она всасывается в кишечнике, поступает в печень, где связывается с синтезируемым печенью церулоплазмином, циркулирует в сыворотке крови, избирательно захватывается органами и экскретируется с желчью.

В норме экскреция меди с желчью 2 мг в сутки, при болезни Вильсона-Коновалова - только 0.2-0.4 мг, что приводит к повышенному накоплению меди в организме.

Включение меди в церулоплазмин происходит в аппарате Гольджи при участии гена гепатоцеребральной дистрофии. Незначительная часть меди находится в крови в ионизированной форме в виде лабильного комплекса с альбумином и выделяется с мочой.

При болезни Вильсона-Коновалова увеличена абсорбция меди в кишечнике, снижена экскреция меди с желчью. Снижение экскреции меди связано с дефектом гена гепатоцеребральной дистрофии, определяющего транспорт меди в аппарат Гольджи и последующее выделение лизосомами в желчь. Нарушается процесс включения меди в церулоплазмин. Из-за недостаточного использования меди происходит её депонирование в печени, мозге, почках, роговице. Депонированная в печени медь вторично ингибирует синтез церулоплазмина.

Уровень церулоплазмина в сыворотке крови имеет диагностическое, но не патогенетическое значение. У 5 % больных определяется нормальный уровень церулоплазмина. При биопсии печени у таких больных имеется избыточное количество меди, также увеличивается содержание меди в крови и тканях, выделение её с мочой.

Медь, являясь прооксидантом, оказывает токсическое действие на организм. Её накопление ведет к повышенной продукции свободных гидроксильных радикалов. При обследовании больных болезнью Вильсона-Коновалова и

животных с экспериментальной перегрузкой медью в плазме крови определяется снижение уровня витамина Е, увеличение циркулирующих продуктов перекисного окисления липидов; в печени снижены уровни восстановленного глутатиона и витамина Е.

Митохондрии печени являются мишенями действия оксидантов. Нарушение дыхательной цепи и снижение активности цитохром-С-оксидазы увеличивает продукцию свободных радикалов благодаря утечке электронов из дыхательной цепи.

Свободная медь, накапливаясь в тканях, блокирует SH-группы ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Это приводит к энергетическому голоданию, к которому наиболее чувствительна ЦНС.

В начале заболевания, когда клинические признаки отсутствуют (I стадия), медь накапливается в цитозоле печеночных клеток. Медь, связанная с SH-группами цитозольных протеинов, затрудняет секрецию гепатоцитами белков и триглицеридов. Наступает стеатоз гепатоцитов и появление телец Маллори.

Во II стадии медь перераспределяется из цитозоля в лизосомы гепатоцитов. Часть поступает в кровь. В связи с низкой специфической активностью лизосом билиарная экскреция меди понижается. Медь вызывает переокисление липидов и повреждение лизосомальных мембран с последующим выходом вредных кислых гидролаз в цитоплазму. Наблюдаются некроз гепатоцитов, развитие хронического гепатита и гемолитической анемии.

В III стадии усиленное накопление меди в печени приводит к фиброзу и циррозу. Повышенное накопление меди в головном мозге, роговице, дистальных отделах почечных канальцев приводит к развернутой картине болезни.

### **Морфология.**

В печеночной ткани наблюдаются жировая дистрофия гепатоцитов, перипортальный фиброз, субмассивные некрозы гепатоцитов, макронодулярный цирроз. В почках - жировая и гидропическая дистрофия с отложением меди в проксимальных канальцах.

### **Клинические проявления.**

#### **Печеночные**

К печеночным проявлениям относят цирроз печени, хронический активный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность.

На начальной стадии изменения в печени неспецифические - мелко- и среднекапельная жировая дистрофия, некрозы единичных гепатоцитов, перипортальный фиброз. Далее развивается клиника хронического гепатита высокой степени активности с желтухой, высоким уровнем аминотрансфераз,

гипергаммаглобулинемией. При прогрессировании - цирроз печени с портальной гипертензией и печеночноклеточной недостаточностью.

Фульминантная печеночная недостаточность - редкое проявление гепатоцеребральной дистрофии. Развивается у подростков и молодых людей. Характерные признаки, позволяющие дифференцировать её с фульминантным гепатитом вирусной этиологии: небольшое повышение активности трансаминаз (с преобладанием повышения активности АСТ), низкий уровень щелочной фосфатазы, крайне низкий уровень альбумина в сыворотке крови, высокий уровень прямого и непрямого билирубина (внутрисосудистый гемолиз), гемоглобинурия, высокий уровень меди в сыворотке печени и её экскреции с мочой. Часто сопровождается гемолитической анемией, связанной с массивным высвобождением меди из печени.

Существует абдоминальная форма Керара - поражение печени преобладает на всем протяжении болезни и рано осложняется печеночной недостаточностью. В дебюте – развитие отеочно-асцитического синдрома, степень выраженности которого не соответствует выраженности других признаков портальной гипертензии. Постоянное наличие большого количества несвязанной меди в сыворотке крови и повышенное отложение её не только в печени, но и в других органах приводит к повреждению головного мозга, роговицы, почек, скелета, гемолизу эритроцитов.

## **Неврологические**

К неврологическим проявлениям относят экстрапирамидные, церебеллярные, псевдобульбарные нарушения, судорожные припадки.

Две основные формы заболевания - ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя, и дрожательная - значительно различаются по своим клиническим проявлениям. Первая характеризуется быстрым развитием общей ригидности и наличием неритмичных гиперкинезов атетоидного или торсионно-спастического характера. Ригидность распространяется на мышцы туловища, конечностей и на мышцы, участвующие в глотании и речевом акте. Отмечаются амимия, дисфагия, дизартрия. Походка становится скованной, подпрыгивающей. Ригидность мышц может приступообразно усиливаться, особенно в связи с произвольными движениями и под влиянием эмоций. Больные часто застывают в самых неудобных позах. В дистальных отделах конечностей нередко образуются контрактуры. Нарастающая ригидность быстро приводит к полной обездвиженности. Эта форма заболевания начинается в детском возрасте - от 7 до 15 лет. Висцеральные расстройства могут проявляться раньше - в возрасте 3-5 лет. Как правило, выражены признаки печеночной патологии, которые часто предшествуют развитию неврологической симптоматики.

Флексорно-экстензорный тремор. Его выраженность колеблется от едва заметного дрожания рук до тремора всего тела. Тремор усиливается при волнении и целенаправленных действиях. Умеренный тремор у ряда больных

может иметь акцент на одной стороне. Тремор пальцев вытянутых рук типичный, «порхающий».

Мышечная дистония наблюдается у всех больных. Проявления дрожательно-ригидной формы различной выраженности. Определяется гипомимия, гиперсаливация, затрудненная монотонная речь, снижение интеллекта. Акинетико-ригидная форма сопровождается ярко выраженным ригидным синдромом, затрагивающим различные группы мышц. В развернутой стадии выявляется гиперкинез по типу «бьющихся крыльев», к которому могут присоединяться интенционный компонент, дизартрия, дисфагия, мозжечковые расстройства, миоклонии. Без специфической терапии нарастание симптоматики приводит к выраженным контрактурам, обездвиженности, грубой деменции.

У больных с экстрапирамидной патологией могут развиваться пирамидные моно- и гемипарезы. Такие случаи относятся к экстрапирамидно-корковой форме гепатоцеребральной дистрофии, которая отличается от других форм значительным поражением коры больших полушарий. У больных часто отмечаются эпилептические припадки общего и особенно джексоновского характера, тяжелое нарушение интеллекта с грубыми нарушениями личности. Психические нарушения могут иметь место и у больных с другими формами заболевания. Они характеризуются изменениями эмоционально-волевой сферы, снижением психической активности и интеллекта. Наряду с этим наблюдаются случаи доброкачественного течения гепатоцеребральной дистрофии, когда у больных в течение длительного времени неврологическая симптоматика отсутствует или имеются очень легкие симптомы, которые не нарушают их трудоспособности. Такие больные, как правило, выявляются случайно при обследовании семей больных, с развернутой картиной заболевания.

*Психиатрические* - нарушения в эмоциональной сфере, психоз, нарушения поведения, познавательной деятельности.

*Гематологические* - гемолиз, анемия, тромбоцитопения, нарушения свертывающей системы крови. У 15 % больных могут наблюдаться явления острого внутрисосудистого гемолиза. Гемолиз обычно временный, проходит самостоятельно, предшествуя ярким клиническим признакам поражения печени в течение нескольких лет. Иногда может протекать одновременно с острой печеночной недостаточностью. Предполагается влияние больших количеств свободной меди в плазме на мембраны эритроцитов и гемоглобин.

*Почечные* - канальцевые нарушения (частичный или полный синдром Фанкони), снижение клубочковой фильтрации, нефролитиаз.

Поражение почек проявляется периферическими отеками, микрогематурией, незначительной протеинурией, повышением концентрации креатинина сыворотки крови. Как ранний симптом может наблюдаться макро- и микрогематурия. Наиболее часто в моче обнаруживают треонин, тирозин, лизин, валин, фенилаланин.

*Офтальмологические* - кольцо Кайзера-Флейшера, катаракта (содержащие медь отложения в капсуле хрусталика).

*Эндокринологические* - аменорея, спонтанные аборты, задержка полового развития, гинекомастия, гирсутизм, ожирение, гипопаратирозидизм.

*Сердечно-сосудистые* - кардиомиопатия, аритмия.

*Мышечно-скелетные* - остеопороз, остеопороз, артропатия, артралгии.

*Желудочно-кишечные* - холелитиаз, панкреатит, спонтанный бактериальный перитонит.

*Дерматологические* - голубые лунки у ногтевого ложа, сосудистая пурпура, гиперпигментация кожи, acanthosis nigricans.

Сам Н.В.Коновалов выдел пять форм: брюшная форма, ригидноаритмогиперкинетическая, или ранняя форма, дрожательно-ригидная форма, дрожательная форма, экстрапирамидно-корковая форма. ГЛД может начать проявляться в детском, подростковом, юношеском, зрелом возрасте и очень редко - в 50-60 лет. В 40-50 % случаев заболевание манифестирует с поражения печени, в 35-50% - с различных неврологических и/или психиатрических расстройств.

Брюшная форма - характеризуется манифестацией заболевания до 40 лет и тяжелым поражением печени по типу хронического гепатита; цирроза печени; быстро прогрессирующего (фульминантного) гепатита.

Ригидно-аритмогиперкинетическая - дебютирует в детском возрасте. Начальными симптомами могут быть трудности при выполнении мелких движений, отмечается мышечная ригидность, брадикинезия, амимия, смазанность речи, нередко эпилептические приступы, психиатрические расстройства и умеренное снижение интеллекта; Течение заболевания прогрессирующее, с эпизодами обострений и ремиссий. Дрожательно-ригидная форма - одна из наиболее частых форм ГЛД, с пиком манифестации в ювенильном возрасте. Основными и ведущими симптомами являются мышечная ригидность и тремор, усиливающийся при физическом напряжении и исчезающий во сне. В некоторых случаях наблюдаются атетодные и хореоформные гиперкинезы, расстройства глотания и речи.

Дрожательная форма - начинается на втором-третьем десятилетии жизни. В клинической картине преобладает тремор. Частыми симптомами являются брадилалия, брадикинезия, тяжелый психо-органический синдром, нередко эпилептические приступы. Экстрапирамидно-корковая форма - встречается реже других форм, начинается обычно как одна из вышеописанных форм. Типичные для данной формы ГЛД экстрапирамидные и пирамидные нарушения, эпилептические приступы и выраженный интеллектуальный дефицит.

## **Диагностика.**

Подозрение на наличие болезни Вильсона-Коновалова должно возникнуть при:

- неуточненной этиологии хронического гепатита и цирроза;
- фульминантной печеночной недостаточности;
- необъяснимом повышении уровня аминотрансфераз;

- наличии соответствующих неврологических изменений неустановленной этиологии, изменении поведения;
- психических симптомах, сочетающихся с признаками заболевания печени;
- необъяснимой приобретенной гемолитической анемии;
- семейном анамнезе по гепатоцеребральной дистрофии.

Основные (скрининговые) тесты для диагностики болезни Вильсона-Коновалова:

- обнаружение кольца Кайзера-Флейшнера: не обнаруживается у 50-62 % больных без неврологических симптомов; может отсутствовать у 5 % больных с начальными признаками поражения ЦНС;
- выявление снижения содержания церулоплазмينا в сыворотке крови до уровня  $<20$  мг/дл (норма 25-50 мг/дл): уровень  $<5$  мг/дл - абсолютное доказательство болезни Вильсона-Коновалова. Умеренное снижение может встречаться у гетерозиготных носителей гена, при циррозе печени другой этиологии, при синдроме мальабсорбции, нефротическом синдроме и др.; у 10-15 % больных с абдоминальной формой заболевания уровень церулоплазмينا может быть в пределах нормы;
- увеличение содержания не связанной с церулоплазмином меди в сыворотке крови (300 мкг/л и  $>$ );
- повышение содержания меди в органах, в частности в биоптатах печени (свыше 250 мкг/г сухой массы);
- повышение экскреции меди с мочой (более 200 мкг в сутки при норме  $< 70$  мкг в сутки);
- D-пеницилламиновый тест - повышение суточной экскреции меди до уровня  $>1500$  мкг, в норме значительного увеличения экскреции меди с мочой не наблюдается;
- высокий уровень включения изотопа меди в церулоплазмин - в норме - отсутствие пика включения через 48 часов; тест диагностически значим только у больных с нормальным уровнем церулоплазмينا;
- генетические исследования: значимы у сибсов и других членов семьи пробанда.

Для количественного определения меди в биоптатах печени используют спектрофотометрию, рентгеноструктурный анализ.

Также для диагностики используют поглощение печенью радиоактивной меди. Соотношение радиоактивности печени через 24 и 2 часа после внутривенного введения радионуклида меди в норме равно 1.4-9, а при болезни Вильсона-Коновалова 0.2-0.3. Гетерозиготные носители и больные с другими заболеваниями печени имеют соотношение, равное единице. Кинетика радиоактивной меди позволяет дифференцировать болезнь Вильсона-Коновалова от гепатоцеребрального синдрома при заболеваниях печени.



При КТ/МРТ головного мозга визуализируют атрофию полушарий большого мозга и мозжечка, базальных ядер, в некоторых случаях - очаги некрозов в проекции скорлупы.

## **Лечение.**

Терапия направлена на выведение избытка меди из организма для предупреждения её токсического воздействия.

Назначают диету № 5, богатую белком, с ограничением содержащих медь продуктов (баранина, куры, утки, колбасы, рыба, ракообразные, шампиньоны, кресс-салат, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, каштаны, шоколад, какао, мед, перец и др.).

Основа терапии - использование препаратов, связывающих медь и выводящих её из организма:

- *Британский антилюизит* (2,3-димеркаптопропанол) - вводят внутримышечно по 1.25-2.5 мг/кг 2 раза в день в течение 10-20 дней, перерыв между курсами 20 дней. Другая методика применения: введение 200-300 мг 2 раза в день в течение нескольких месяцев до получения эффекта. Применение препарата ограничено из-за болезненности инъекций и появления признаков интоксикации при длительном лечении.
- *Унитиол 5%* - по 5-10 мл ежедневно или через день, на курс 25-30 внутримышечных инъекций. Повторные курсы через 2-3 месяца.
- *D-пеницилламин*. Увеличивает выведение меди с мочой: образует комплексы, которые легко фильтруются через почечные клубочки. Дозы от 0.3-1.3 до 3-4 граммов в сутки в зависимости от величины экскреции меди с мочой. Оптимальная доза препарата 0.9-1.2 грамма в сутки.

Доза препарата должна устанавливаться ежегодно, а при длительном лечении каждые 2 года на основании выделения меди с мочой, контрольных биопсий печени и определения содержания меди в биоптатах печени.

Клиническое улучшение под влиянием лечения выражается в сглаживании неврологической симптоматики, снижении активности воспалительного процесса в печени. При успешной терапии D-пеницилламином выведение меди с мочой увеличивается в 3-5 раз. В первые 2-3 недели от начала лечения может наблюдаться усиление неврологической симптоматики и ухудшение функционального состояния печени, которое затем сменяется улучшением, обычно через несколько недель или месяцев. Есть описания полного исчезновения активности хронического гепатита и цирроза по данным биопсии печени спустя годы после применения препарата.

## **Трансплантация печени.**

Показана при фульминантной печеночной недостаточности, прогрессировании печеночной недостаточности на фоне хронического гепатита и цирроза печени при неэффективности медикаментозной терапии.

### **Прогноз.**

Течение заболевания прогрессирующее, ведущее к инвалидизации. Прогноз улучшается при назначении адекватной терапии на ранних стадиях заболевания. Терапия на поздней стадии существенно не влияет на развитие осложнений.

Смерть наступает преимущественно в молодом возрасте, как правило, от осложнений цирроза печени (кровотечения из варикознорасширенных вен пищевода, печеночная недостаточность) или фульминантного гепатита, реже - от осложнений, связанных с поражением ЦНС.

### **Профилактика.**

Ранняя диагностика заболевания. При выявлении дефектного гена в гомозиготном состоянии лечение медьхелатирующими препаратами может быть начато в раннем детском возрасте.

## **Список использованной литературы:**

1. С.Д. Подымова. Болезни печени: Руководство. – 4 издание, переработанное и дополненное. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 768 с. (сс. 567-578).
2. Ш. Шерлок, Дж. Дули. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство.: Перевод с английского./Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 2009. – 864 с. (сс. 476-483).
3. Справочник практического врача по гастроэнтерологии./Под редакцией В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта. – М.: Советский спорт, 2009. – 432 с. (сс. 175-177).
4. Справочник Харрисона по внутренним болезням./Под редакцией К. Иссельбахера, Е. Браунвальда, Дж. Вильсон и др. – СПб: Издательство «Питер», 2009. – 976 с. (сс. 786-787).
5. Т.М. Игнатова. Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза. Врач, 2004, № 12, сс. 36-39.