

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

на тему: «Болезнь Вильсона-Коновалова»

Выполнил:

Ординатор 2 года обучения

Специальности неврология

Виерд Р.Э.

Красноярск, 2021

Содержание:

Введение.....	3
1 Основные сведения.....	4
2 Эпидемиология.....	4
3 Этиология.....	5
4 Патогенез.....	5
5 Патологическая анатомия.....	6
6 Клиническая картина и течение.....	7
7 Диагностика.....	8
8 Лечение.....	9
Заключение.....	9
Список литературы.....	10

Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация) относится к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов. Если своевременно не начать лечение, направленное на выведение токсичных избытков меди из организма, то через 5–7 лет больной обречен на смерть. Болезнь поражает 25% братьев и сестер в семье при клинически здоровых родителях, которые являются носителями аномального гена (аутосомно-рецессивный тип наследования). Заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, то есть по одному от матери и от отца – гомозиготные носители мутации; лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого – нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации и остаются здоровыми.

Открытый недавно ген болезни отвечает за синтез медь-транспортирующего белка (АТР7В). При гепатолентикулярной дегенерации обмен меди и медьсодержащих белков нарушается, появляется избыток “свободной” меди, которая в больших количествах откладывается в печени, мозге, роговице, а также выделяется с мочой. Не случайно диагностика болезни базируется на обнаружении характерных нарушений медного обмена. Благодаря идентификации гена в настоящее время возможна и ДНК- диагностика этого заболевания.

Поражение печени избытком “свободной” меди проявляется циррозом печени. Поражение мозга приводит к развитию тяжелой неврологической симптоматики: дрожанию конечностей и всего туловища, повышению мышечного тонуса, иногда сопровождающемуся болезненными спазмами, нарушением речи, глотания, снижению интеллекта. Отложение меди в роговице (по краю радужной оболочки) обуславливает формирование кольца Кайзера–Флейшера – буро-зеленоватого пигмента. По этому признаку диагноз болезни можно поставить безошибочно.

Гепато-лентикулярная дегенерация известна с глубокой древности. Дошедшее до нас изображение египетского фараона Тутанхамона, по мнению крупнейшего специалиста J. Walshe, не исключает вероятности, что он страдал этим заболеванием. Институт неврологии РАМН в течение многих лет занимается проблемой гепато-лентикулярной дегенерации. Знаменитый отечественный невролог академик АМН СССР Н.В. Коновалов, один из основателей Института, посвятил этому заболеванию две монографии, последняя из которых в 1964 году была удостоена Ленинской премии. В последующие годы данное заболевание продолжало успешно изучаться сотрудниками нейрогенетического отделения Института неврологии, под наблюдением которых за 40 лет находилось свыше 500 семей, отягощенных этим недугом. Весь многолетний опыт Института свидетельствует о том, что ключевой проблемой является ранняя диагностика гепатолентикулярной дегенерации. Чем раньше начать лечение (в идеале – еще на досимптоматической стадии либо на доневрологическом этапе, то есть до появления признаков поражения мозга), тем лучше эффект. Вот почему, если в

семье есть хоть один ребенок, страдающий этим заболеванием, необходимо тщательное обследование всех его братьев и сестер, в том числе с использованием самых современных биохимических и молекулярно-генетических методов.

1. Основные сведения

Гепатоцеребральная дистрофия (др. cerebrum мозг), син.: гепато Вестфалья, болезнь Вильсонагреч. ἡ παρ/ ἡ πατος печень + лат. лентикулярная дегенерация, псевдосклероз Коновалова — наследственное заболевание, характеризующееся сочетанием цирроза печен и с дистрофическим процессом в головном мозге (преимущественно в чечевичных ядрах). Английский невролог Вильсон (S. Wilson) в 1912 году описал типичные для гепатоцеребральной дистрофии изменения в головном мозге, установил постоянное наличие цирроза печен и и дал описание клиники нового заболевания, названного им прогрессивной лентикулярной дегенерацией (лат. lenticularis чечевицеобразный).

В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные произвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства, но признаки поражения пирамидных путей отсутствовали. Ещё раньше К. Вестфалем (1883) и А. Штрюмпеллем (1898) было описано заболевание, которое по клиническому сходству с рассеянным склерозом получило название «псевдосклероз».

Заболевание характеризовалось распространёнными, размашистыми, ритмичными произвольными движениями, повышением мышечного тонуса, амимией, дизартрией и выраженным и психическими нарушениями вплоть до такого расстройства интеллекта, как слабоумие. В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентикулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания, которое Галль (1921) назвал гепат олентикулярной дегенерацией. Однако изменения в мозге при нём никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами и нередко бывают даже сильнее выражены в других отделах мозга. Поэтому Н. В. Коновалов в 1960 году предложил название «гепатоцеребральная дистрофия». Он значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни и выделил новые её формы.

2. Эпидемиология

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) относится к редким заболеваниям. Распространенность ее по данным Orphanet составляет 1-9 случаев на 100000 населения (в среднем 1 на 25000), ежегодная частота выявления новых случаев – от 1 на 30000 до 1 на 100000 населения. Носителем дефектного гена по ориентировочным оценкам является каждый 90 – 100-ый человек (1%).

Информация о встречаемости БВК в РФ в настоящее время отсутствует. Однако, на основе ранее полученных по территориям СССР эпидемиологических данных, минимальная оценка ее может колебаться от 0,29 до 2,6 на 100000 населения

3. Этиология

Ген, мутации в котором приводят к болезни Вильсона — Коновалова (*ATP7B*), расположен в длинном плече 13-й хромосомы (13q14.3). Ген кодирует Р-тип АТФазы, которая транспортирует медь в жёлчь и включает её в церулоплазмин[2]. В 10 % случаев мутация не обнаруживается.

Хотя описано почти 300 мутаций *ATP7B*, в большинстве популяций болезнь Вильсона возникает в результате небольшого количества мутаций, специфичных для этих популяций. Например, для западных популяций мутация H1069Q (замена гистидина на глутамин в позиции 1069 белка) присутствует в 37-63 % случаев заболевания, в то время как в Китае эта мутация очень редка и R778L (замена аргинина на лейцин в позиции 778) встречается чаще. Относительно мало известно о влиянии мутаций на течение заболевания, хотя по данным некоторых исследований мутация H1069Q предполагает более позднее начало неврологических симптомов.

Нормальные вариации в гене *PRNP* могут изменить течение болезни, увеличивая возраст появления заболевания и влияя на тип симптомов, которые развиваются. Этот ген кодирует прионный белок, который активен в головном мозге и других тканях, а также, как полагают, участвует в транспорте меди.

У заболевания аутосомно-рецессивный тип наследования. То есть больной должен получить дефектный ген от обоих родителей (см. на рисунке). Люди только с одним мутантным геном (гетерозиготы) называются носителями. У них могут возникать слабовыраженные нарушения метаболизма меди.

4. Патогенез

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 (англ. *Copper Membrane Transporter 1*) 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 (англ. *Copper-transporting ATPase 1*) 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[4]. 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.

Основную роль в патогенезе играет нарушение обмена меди, её накопление в нервной (особенно поражены базальные ганглии), почечной, печёночной ткани и роговице, а также токсическое повреждение медью данных органов. Нарушение метаболизма выражается в нарушении синтеза и снижении в крови концентрации церулоплазмينا. Церулоплазмин участвует в процессе выведения меди из организма. В печени формируется крупноузловой или смешанный цирроз. В почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы. В головном мозге поражаются в большей степени базальные ганглии, зубчатое ядро мозжечка и черная субстанция. Отложение меди в десцеметовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера-Флейшера.

5. Патологическая анатомия

В головном мозге при гепато-церебральной дистрофии размягчается чечевицеобразное ядро, особенно скорлупа, с образованием мелких кист. Поражаются и другие образования: хвостатое ядро, глубокие слои коры, мозжечок, в частности зубчатые ядра, подбугорные ядра; в остальных отделах головного мозга изменения выражены меньше.

Все изменения делятся на ангиотоксические и цитотоксические. Первые выражаются в атонии сосудов, особенно мелких, и изменении их стенок. В результате возникают стазы, распространённый периваскулярный отек с аноксией нервной ткани и её гибелью; часты геморрагии и следы их в виде скоплений гемосидерина.

Цитотоксический компонент заключается в распространённых дистрофических изменениях макроглии нервных клеток, часто заканчивающихся их гибелью. Характерно появление глии Альцгеймера, которая образуется из обычных астроцитов. Нередко встречаются изменённые нервные клетки, очень похожие на глию Альцгеймера; сходные клетки обнаруживаются также в печени и почках. В основе этих клеточных изменений лежит один и тот же фактор — однотипное нарушение клеточного обмена, вероятно, обмена нуклеиновых кислот.

Чем позднее начинается заболевание, тем медленнее оно протекает, тем более диффузны изменения в головном мозге и тем более цитотоксический компонент преобладает над ангиотоксическим. Печень вследствие атрофического цирроза уменьшена и бугристая; участки нормальной ткани чередуются с участками некротическими, дегенерирующими и с островками

регенерации; обильное новообразование сосудов приводит к появлению анастомозов между ветвями воротной и нижней полой вены.

6. Клиническая картина и течение

Гепато-церебральная дистрофия начинается в детском или молодом возрасте и имеет хроническое прогрессирующее течение. Во многих случаях появлению симптомов поражения нервной системы предшествуют висцеральные расстройства в виде нарушения деятельности печени и желудочно-кишечных расстройств (желтуха, боли в правом подреберье, диспептические явления). Порой развивается выраженный гепато-лиенальный синдром. Со стороны нервной системы на первый план выступают экстрапирамидные симптомы в виде мышечной ригидности, гиперкинезов и расстройств психики. Пирамидные симптомы могут быть, но чаще отсутствуют. Чувствительность обычно не нарушена.

Типичным симптомом болезни являются кольца Кайзера-Флейшера — отложения по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента, более выраженные на поздних стадиях. Иногда отмечается желтовато-коричневая пигментация кожи туловища и лица. Часты геморрагические явления (кровооточивость дёсен, носовые кровотечения, положительная проба жгута), мраморность кожи, акроцианоз. Капилляроскопия обнаруживает атонию капилляров и застойность кровотока. Отмечаются суставные боли, профузные поты, остеопороз, ломкость костей. Патология печени клинически выявляется примерно у 30 % больных, а в ряде случаев она может быть обнаружена только функциональными пробами, например пробой с нагрузкой галактозой, пробой Квинка, пробой Бергмана-Эльботта, бромсульфопфталеиновой пробой; количество билирубина в крови и уробилина в моче обычно увеличено; изменены осадочные реакции Таката-Ара и Грея, обычны лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия.

Различают 5 форм гепато-церебральной дистрофии: [уточнить]

- **Брюшная форма** — тяжёлое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет.
- **Ригидно-аритмогиперкинетическая**, или ранняя форма — отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта.
- **Дрожательно-ригидная форма** встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, течёт медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко

усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия.

- **Дрожательная форма** начинается в возрасте 20-30 лет, течёт довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.
- **Экстрапирамидно-корковая форма** встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий).

Наибольшая летальность (50 %) отмечается при печёночной форме с массивным некрозом и гемолизом у детей до 6 лет. Смерть больных от неврологических нарушений при отсутствии лечения наступает через 5-14 лет. Основная причина при этом интеркуррентные заболевания или желудочно-кишечные кровотечения, портальная гипертензия.

7. Диагностика

Основой диагностики является картина болезни. Диагноз заболевания подтверждается:

- Наличием кольца Кайзера-Флейшера или его «обломков».
- Содержание «общей» меди в сыворотке крови при болезни Вильсона-Коновалова обычно снижено менее чем на 12 мкг/дл, однако в редких случаях может быть и нормальным.
- 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)

8. 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
- Триентин

Патогенетическое лечение направлено на выведение меди из организма. Для этого применяются комплексообразующие соединения: тиолы, пеницилламин. Лечение пеницилламином сопровождается заметным улучшением состояния больных или даже приводит к полной ликвидации симптомов.

Заключение

Болезнь Вильсона–Коновалова относится к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов. Если своевременно не начать лечение, направленное на выведение токсичных избытков меди из организма, то через 5–7 лет больной обречен на смерть. Болезнь поражает 25% братьев и сестер в семье при клинически здоровых родителях, которые являются носителями аномального гена (аутосомно-рецессивный тип наследования). Заболевают только те индивидуумы, которые унаследовали два мутантных гена, то есть по одному от матери и от отца – гомозиготные носители мутации; лица, которые от одного из родителей получили мутантный ген, а от другого – нормальный ген, являются гетерозиготными носителями мутации и остаются здоровыми.

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

Список литературы

1. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Коновалов А.Н. Нервные болезни, нейрохирургия. М., 2001.
2. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. - С.-Пб., 1996.
3. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. - С-Пб., 1996.
4. Бадалян Л.О. Детская неврология. - М., 1984.
5. Подымова С. Д. Болезни печени: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1993
6. Шабалов Н. П. Детские болезни. — СПб., 2000. — С. 550.
7. Иванова-Смоленская И. А. Болезнь Вильсона-Коновалова // Нервы. — 2006. — № 4.