

Министерство Здравоохранения Российской Федерации
ФБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерство
здравоохранения России.

Кафедра Нервных болезней с курсом ПО

Реферат

На тему : «Болезнь вильсона-коновалова: этиология, патогенез,
атоморфологические изменения»

Выполнила : клинический ординатор
1 года обучения Михайлова Р.И.
Руководитель: Асс. Субочева С.А.

План:

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	8
1. Общие сведения.....	8
2. Эпидемиология.....	9
3. Классификация болезни Коновалова-Вильсона.....	9
4. Этиология.....	10
5. Патогенез болезни Вильсона-Коновалова.....	13
1. Гепато-церебральная дистрофия.....	15
2. Симптомы гепато-церебральной дистрофии.....	15
3. Формы гепато-церебральной дистрофии.....	16
6. Токсическое действие меди.....	18
7. Патологическая анатомия.....	19
8. Патогенетические стадии болезни Вильсона-Коновалова:.....	20
9. Клиника и осложнения.....	21
10. Диагностика.....	24
1. Явления, наблюдаемые при болезни Коновалова-Вильсона....	24
2. Цель диагностики.....	24
3. Методы диагностики.....	24
4. Критерии диагностики болезни Коновалова-Вильсона.....	25
11. Лечение.....	25
12. Прогноз.....	26
13. Профилактика.....	27
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	28
ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	32

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона — Коновалова — врождённое нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов. Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Мутантный ген (АТР7В), детерминирующий развитие этого заболевания и расположенный на 13 хромосоме (локус 13q14-q21), был открыт Frydman и др. в 1985 г. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа диагностируемых случаев болезни Вильсона-Коновалова. Распространенность заболевания в среднем - 30 случаев на 1 млн. человек. Без лечения болезнь Вильсона-Коновалова приводит к летальному исходу (примерно в возрасте 30 лет) в результате печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений.

В соответствии с клинической симптоматикой выделяются две формы заболевания:

- Болезнь Вильсона-Коновалова протекающая с преимущественным поражением ЦНС.
- Смешанная форма болезни Вильсона-Коновалова.

По рекомендации ВОЗ суточная потребность в меди для взрослых составляет 1,5 мг. Содержание меди в обычной диете составляет 2-5 мг в день.

К продуктам с высоким содержанием меди относятся: баранина, свинина, мясо фазана, уток, гусей; кальмары, семга, субпродукты (печень, почки, сердце), морепродукты, соевые продукты, орехи, грибы, сухофрукты (изюм, финики, чернослив), некоторые фрукты (авокадо), фасоль, горох, чечевица, пшено, ячмень, ржаной хлеб, свежий картофель, молочный шоколад, какао, минеральная вода.

В организм медь поступает в основном с пищей. В желудочно-кишечном тракте абсорбируется до 95% поступившей в организм меди (причем в желудке ее максимальное количество), затем в двенадцатиперстной кишке, тощей и подвздошной кишке. Лучше всего организмом усваивается двухвалентная медь. В крови медь связывается с сывороточным альбумином (12-17%), аминокислотами - гистидином, треонином, глутамином (10-15%), транспортным белком транскуприном (12-14%) и церулоплазмином (до 60-65%). Небольшая

часть меди (<50 мкг/сут), связанной с альбумином, минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками.

Медь способна проникать во все клетки, ткани и органы. Максимальная концентрация меди отмечена в печени, почках, мозге, крови, однако медь можно обнаружить и в других органах и тканях. В гепатоцитах медь включается в состав специфических металлоэнзимов (супероксиддисмутаза, цитохромоксидаза, моноаминоксидаза).

Ведущую роль в метаболизме меди играет печень, поскольку здесь синтезируется белок церулоплазмин, обладающий ферментативной активностью и участвующий в регуляции гомеостаза меди. Транспорт меди осуществляется с помощью белка церулоплазмينا, синтезируемого в печени и относящегося к фракции глобулинов. Включение в церулоплазмин происходит в аппарате Гольджи при участии транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа. С желчью экскретируется примерно 80 % всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, препятствующими ее реабсорбции в тонкой кишке. Благодаря этому в организме поддерживается баланс меди. 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.

Снижение экскреции меди болезни Вильсона-Коновалова связывается с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа, который в норме способствует транспорту меди в аппарат Гольджи и его высвобождению лизосомами в желчь; нарушается включение меди в церулоплазмин, синтезируемый в печени, следствием чего является низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (определение этого показателя имеет диагностическое значение).

Снижение билиарной экскреции меди приводит к ее избыточному накоплению в организме. Первоначально медь накапливается в печени. После того как печень насыщается медью, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в ЦНС, в базальных ганглиях головного мозга. Это приводит к возникновению нейропсихических нарушений.

При быстром поступлении больших количеств меди в кровь развивается значительная купремия, и медь, фиксируясь на мембране эритроцитов и образуя комплексы с белками, провоцирует развитие гемолитической анемии.

Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера-Флейшера. В роговице отложение меди происходит почти одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени).

Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей почек, сердца, суставов.

Медь - важный микроэлемент, так как он входит в состав целого ряда ферментов в организме. При этом избыток меди приводит к цитотоксическим эффектам, которые опосредованы окислительными повреждениями клеточных мембран, дестабилизацией ядерной ДНК, разрушением лизосом.

Медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению функции плазматической мембраны и мембран митохондрий, способствует выходу лизосомальных энзимов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов глутатиона и токоферола. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу в печени.

Содержание меди в ткани печени, в норме составляющая 20-50 мкг/1 г сухой ткани, у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова может достигать 3000 мкг/г еще до появления клинических признаков заболевания.

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.

Цитотоксический компонент заключается в распространённых дистрофических изменениях макроглии нервных клеток, часто заканчивающихся их гибелью.

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.

Токсическое действие меди на ткань печени может проявляться в форме жировой дистрофии гепатоцитов, гепатита, фиброза и цирроза печени (макронодулярного типа).

Жировая инфильтрация может быть связана с перекисным окислением липидов и повреждением митохондрий. Межклеточные пространства инфильтрированы лимфоцитами и волокнами коллагена.

Накопление меди в ЦНС сопровождается симметричным размягчением ткани головного мозга в области базальных ядер (хвостатое ядро, бледный шар, скорлупа), часто с образованием кистозных полостей, иногда с поражением

таламуса, мозжечка и коры головного мозга. Гистологически обнаруживаются: отложение меди в области базальных ганглиев, кистозная дегенерация головного мозга, глиоз, гибель нейронов.

1. Общие сведения

Болезнь Вильсона — Коновалова — врождённое нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.

Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу.

- Медь накапливается в печени и мозге, а также в почках, роговице.
 - Болезнь является причиной 15-20% всех болезней печени у детей.
 - Болезнь проявляется признаками поражения печени (часто развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность), нейропсихическими нарушениями, сочетанием указанных проявлений.
 - Патогномоничным *симптомом* является обнаружение желто-коричневого кольца по периферии роговицы (кольцо Кайзера-Флейшера).

Диагноз устанавливается на основе физикального исследования, результатах лабораторных анализов, подтверждающих наличие нарушения метаболизма меди в организме (снижение уровня церулоплазмينا в крови, повышение суточной экскреции меди с мочой); данных визуализирующих методов (УЗИ, КТ и МРТ), при которых выявляются гепато- и спленомегалия, дегенерация базальных ганглиев головного мозга. В биоптатах печени обнаруживается повышенное содержание меди. Пациенту и его ближайшим родственникам проводится генетическое тестирование.

Лечение направлено на ограничение поступления меди в организм и уменьшение его содержания за счет назначения хелирующих препаратов (D-пенициллина, триентина).

2. Эпидемиология

Встречается в среднем в популяции 3:100000. Распространённость выше среди народностей где распространены близкородственные браки. Чаще болеют мужчины, средний возраст дебюта 11-25 лет. Для проявления заболевания имеют значение экзогенные воздействия, поражающие печень — интоксикация и инфекция.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа диагностируемых случаев болезни Вильсона-Коновалова. Распространённость 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.

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.

3. Классификация болезни Вильсона-Коновалова

В соответствии с клинической симптоматикой выделяются две формы заболевания:

- Болезнь Вильсона-Коновалова протекающая с преимущественным поражением ЦНС.
- Смешанная форма болезни Вильсона-Коновалова.

4. Этиология

В 1883 г. С. Westphal и А. Strumpell описали сочетающееся с циррозом печени хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, назвав его псевдосклерозом. В 1912 г. S. Wilson опубликовал подробное описание клинической картины болезни, а саму болезнь назвал прогрессирующей лентикулярной дегенерацией. Н. Hall в 1921 г. показал, что за названиями «псевдосклероз» и «гепатолентикулярная дегенерация» скрывается одна и та же нозология и ввел термин «болезнь Вильсона».

В 1953 г. Vearn, проведя анализ 30 семей, где были пациенты с болезнью Вильсона, установил аутосомно-рецессивный тип наследования этого заболевания.

В 1956 г. Walshe продемонстрировал хелирующий эффект препарата Д-пенициллина. В 1974 г. Frommer привел доказательства нарушения процесса билиарной экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова.

Мутантный ген (АТР7В), детерминирующий развитие этого заболевания и расположенный на 13 хромосоме (локус 13q14-q21), был открыт Frydman и др. в 1985 г.

В дальнейшем было установлено, что этот ген кодирует белок, ответственный за внутриклеточный транспорт ионов меди (транспортирующий медь АТФазный протеин Р-типа). Медь - важный микроэлемент, так как он входит в состав целого ряда ферментов в организме. Но избыток меди приводит к цитотоксическим эффектам, которые опосредованы окислительными повреждениями клеточных мембран, дестабилизацией ядерной ДНК, разрушением лизосом.

В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций гена АТР7В, которые приводят к нарушениям билиарной экскреции меди и к накоплению этого микроэлемента сначала в печени, а затем и в других органах и тканях (ЦНС,

почках, сердце, костно-суставной системе). В результате возникает токсическое поражение этих органов и нарушение их функций.

Метаболизм меди в организме человека

По рекомендации ВОЗ суточная потребность в меди для взрослых составляет 1,5 мг. Содержание меди в обычной диете составляет 2-5 мг в день.

К продуктам с высоким содержанием меди относятся: баранина, свинина, мясо фазана, уток, гусей; кальмары, семга, субпродукты (печень, почки, сердце), морепродукты (устрицы, креветки, крабы, лобстер, морские гребешки, мидии), соевые продукты, орехи, грибы, сухофрукты (изюм, финики, чернослив), некоторые фрукты (авокадо), фасоль, горох, чечевица, пшено, ячмень, ржаной хлеб, свежий картофель, молочный шоколад, какао, минеральная вода.

Богатые источники меди содержат 0,3–2 мг/100 г продукта. Это: морепродукты, орехи, семена (включая порошок какао), бобы, отруби, зародышевые части зерен, печень и мясо.

Считается также, что 1 л питьевой воды содержит примерно 1 мг меди.

В организм медь поступает в основном с пищей. В желудочно-кишечном тракте абсорбируется до 95% поступившей в организм меди (причем в желудке ее максимальное количество), затем в двенадцатиперстной кишке, тощей и подвздошной кишке. Лучше всего организмом усваивается двухвалентная медь. В крови медь связывается с сывороточным альбумином (12-17%), аминокислотами - гистидином, треонином, глутамином (10-15%), транспортным белком транскуприном (12-14%) и церулоплазмином (до 60-65%). Небольшая часть меди (<50 мкг/сут), связанной с альбумином, минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками.

Медь способна проникать во все клетки, ткани и органы. Максимальная концентрация меди отмечена в печени, почках, мозге, крови, однако медь можно обнаружить и в других органах и тканях. В гепатоцитах медь включается в состав специфических металлоэнзимов (супероксиддисмутаза, цитохромоксидаза, моноаминоксидаза).

Ведущую роль в метаболизме меди играет печень, поскольку здесь синтезируется белок церулоплазмин, обладающий ферментативной активностью и участвующий в регуляции гомеостаза меди. Транспорт меди осуществляется с помощью белка церулоплазмينا, синтезируемого в печени и относящегося к фракции глобулинов. Включение в церулоплазмин происходит в аппарате Гольджи при участии транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа (его детерминирует ген АТР7В). С желчью экскретируется примерно 80 % всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, препятствующими ее реабсорбции в тонкой кишке. Благодаря этому в организме поддерживается баланс меди: количества поступающей и выделяемой меди примерно одинаковы.

5. Патогенез болезни Вильсона-Коновалова

В патогенезе болезни Вильсона-Коновалова основную роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди.

У пациентов процессы абсорбции меди в ЖКТ не нарушены, но отмечается значительное снижение активности процесса выведения меди с желчью, что приводит к накоплению этого микроэлемента в гепатоцитах.

Медь всасывается из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок на клетках тонкой кишки СМТ1 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 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.

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 кровотоки выделяется медь, которая не связана с церулоплазмином. Эта свободная медь оседает по всему организму, особенно в почках, глазах и головном мозге.

Снижение экскреции меди болезни Вильсона-Коновалова связывается с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФазного протеина Р-типа (его детерминирует ген АТР7В), который в норме способствует транспорту меди в аппарат Гольджи и его высвобождению лизосомами в желчь.

При болезни Вильсона-Коновалова также нарушается включение меди в церулоплазмин, синтезируемый в печени, следствием чего является низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (определение этого показателя имеет диагностическое значение).

Снижение билиарной экскреции меди приводит к ее избыточному накоплению в организме. Первоначально медь накапливается в печени, поэтому заболевание чаще всего манифестирует с появления симптомов поражения именно этого органа (в 42% случаев). У больных это происходит в возрасте 8-12 лет (иногда раньше), хотя уже с рождения у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова могут повышаться уровни печеночных аминотрансфераз.

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в ЦНС, в базальных ганглиях головного мозга (хвостатом ядре, скорлупе, бледном шаре), в которых содержание меди увеличивается в 50 и более раз по сравнению с нормой. Это приводит к возникновению нейропсихических нарушений.

При быстром поступлении больших количеств меди в кровь развивается значительная купремия, и медь, фиксируясь на мембране эритроцитов и образуя комплексы с белками, провоцирует развитие гемолитической анемии. Поэтому у 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера-Флейшера. В роговице отложение меди происходит почти одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени). Накопление меди в десцеметовой мембране роговицы приводит к образованию пигментации желто-коричневого (иногда зеленоватого) цвета: кольца Кайзера-Флейшера.

Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей почек, сердца, суставов.

5.1. Гепато-церебральная дистрофия

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**.

5.2. Симптомы гепато-церебральной дистрофии

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 расстроена.

Типичным симптомом болезни является кольцо Кайзера-Флейшера — отложение по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента; оно более выражено при поздних формах заболевания. 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, бромсульфофталеиновой пробой; количество билирубина в крови и уробилина в моче обычно увеличено; изменены осадочные реакции Таката-Ара и Грея, обычны лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия.

5.3 Формы гепато-церебральной дистрофии

Распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии:

1) 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.

2) 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. Заболевание длится 2-3 года, заканчивается летально.

3) 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. Средняя продолжительность жизни около шести лет.

4) 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.

5) 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). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

6. Токсическое действие меди

Медь - важный микроэлемент, так как он входит в состав целого ряда ферментов в организме. При этом избыток меди приводит к цитотоксическим эффектам, которые опосредованы окислительными повреждениями клеточных мембран, дестабилизацией ядерной ДНК, разрушением лизосом.

Медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению функции плазматической мембраны и мембран митохондрий, способствует выходу лизосомальных энзимов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков,

снижению содержания антиоксидантов глутатиона и токоферола. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу в печени.

Содержание меди в ткани печени, в норме составляющая 20-50 мкг/1 г сухой ткани, у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова может достигать 3000 мкг/г еще до появления клинических признаков заболевания.

Накопление меди в печени, наблюдаемое при холестазах любой этиологии, никогда не превышает 200 мкг/г, а уровень церулоплазмина плазмы у большинства этих больных нормальный. Токсическое действие меди на ткань печени на начальных предцирротических стадиях заболевания может проявляться в форме хронического неспецифического реактивного гепатита, жировой дистрофии печени или хронического активного гепатита. В дальнейшем развивается цирроз печени, обычно макронодулярного типа.

Накопление меди в базальных ганглиях (хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе) головного мозга приводит к возникновению нервно-психических нарушений у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова.

Кольца Кайзера-Флейшера образуются при отложении содержащего медь пигмента в десцеметовой оболочке по периферии задней поверхности роговицы.

7. 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.

Токсическое действие меди на ткань печени может проявляться в форме жировой дистрофии гепатоцитов, гепатита, фиброза и цирроза печени (макронодулярного типа).

Жировая инфильтрация может быть связана с перекисным окислением липидов и повреждением митохондрий. Межклеточные пространства инфильтрированы лимфоцитами и волокнами коллагена.

Гистологическая картина острой печеночной недостаточности, развившейся у 16-летней пациентки с болезнью Вильсона-Коновалова.

8. Патогенетические стадии болезни Вильсона-Коновалова:

- Начальный период накопления меди (преимущественно в печени).
- Распределение меди в печени и начало выхода в системный кровоток.
- Накопление меди в головном мозге и других органах.
- Достижение баланса меди благодаря хелирующей терапии.

9. Клиника и осложнения

Клинические стадии болезни Вильсона-Коновалова

В течении болезни можно выделить две стадии:

- Латентная стадия продолжительностью в среднем 5-7 лет.
- Стадия клинических (печеночных, неврологических) проявлений.

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.

При болезни Вильсона-Коновалова поражаются также почки, кожа (голубые лунки у ногтевого ложа, гиперпигментации), сердце (кардиомиопатии), кости (спонтанные переломы), суставы (артропатии), эндокринная система (гинекомастия).

Патогномоничным для болезни Вильсона-Коновалова симптомом является обнаружение желто-коричневого кольца Кайзера-Флейшера. Накопление меди в роговице происходит после насыщения медью печени. Кольцо Кайзера-Флейшера не выявляется у детей до 5 лет.

Начальная стадия формирования кольца Кайзера-Флейшера у пациента с болезнью Вильсона-Коновалова: в верхнем полюсе роговицы наблюдаются отложения меди.

Кольцо Кайзера-Флейшера у пациента с болезнью Вильсона-Коновалова.

Цирроз печени.

Необходимо помнить, что у большинства пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова возникает цирроз печени, несмотря на неизменные показатели функции печени.

Он развивается и прогрессирует медленно. В связи с этим у больных обнаруживаются малые «печеночные» знаки: «сосудистые звездочки», пальмарная эритема. Кроме того, формируется деформация пальцев рук и ног по типу «барабанных палочек»; ногтей по типу «часовых стекол». Может наблюдаться желтушность кожных покровов.

После развития портальной гипертензии и асцита выявляются расширенные подкожные вены на передней брюшной стенке («голова медузы»); появляются отеки голеней, возникают желудочно-кишечные кровотечения.

Печеночная недостаточность.

При развитии печеночной недостаточности у пациентов наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии (сонливость, нарушения поведения; на последней стадии заболевания - кома).

Показатель смертности среди больных с возникшей фулминантной печеночной недостаточностью составляет 70%.

Другие осложнения.

К другим осложнениям болезни Вильсона-Коновалова относится ухудшение неврологических проявлений: усиливается дизартрия, саливация; усугубляются расстройства поведения; нарастают мышечная дистония и атетоз. Могут возникать эпилептические припадки.

У женщин с болезнью Вильсона-Коновалова и циррозом печени редко наступает беременность.

10. Диагностика

10.1. Явления, наблюдаемые при болезни Коновалова-Вильсона

Болезнь Вильсона-Коновалова можно заподозрить, если у пациента обнаруживаются следующие явления:

- Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ).
- Наблюдаются признаки заболевания печени: стеатоз, хронический гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность (фульминантная).
- Наблюдаются неврологические симптомы неустановленной этиологии (дизартрия, дисфагия, расстройства мелкой моторики, атетоз).
- Наблюдаются психические симптомы (нарушения поведения) в комбинации с неврологическими проявлениями или признаками поражения печени.
- Наблюдается кольцо Кайзера-Флейшера, выявляемое при офтальмологическом обследовании.
- Наблюдаются приобретенная гемолитическая анемия при отрицательной пробе Кумбса.
- Существует отягощенный семейный анамнез по болезни Вильсона-Коновалова.

10.2. Цель диагностики

Целью диагностики является установление наличия заболевания у пациента и выявление бессимптомных гомозиготных носителей патологического гена (расположен на 13 хромосоме) с целью оценки прогноза и раннего назначения эффективной терапии.

10.3. Методы диагностики

Методы диагностики

С целью подтверждения диагноза необходимо собрать анамнез, провести физикальное исследование, получить результаты дополнительных исследований, подтверждающих наличие нарушения метаболизма меди в организме (определение содержания церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, оценка параметров суточной экскреции меди с мочой); проконсультировать больного у окулиста с целью обнаружения кольца Кайзера-Флейшера; провести генетическое тестирование пациента и его ближайших родственников; исследовать органы брюшной полости (селезенку и печень) и головной мозг с помощью визуализирующих методов (УЗИ, КТ и МРТ); при необходимости выполнить биопсию печени.

10.4. Критерии диагностики болезни Вильсона-Коновалов

Критериями диагностики болезни Вильсона-Коновалова являются:

- Обнаружение кольца Кайзера-Флейшера.
- Снижение содержания церулоплазмينا сыворотки крови (менее 20 мг/дл).
- Снижение содержания меди в сыворотке крови (менее 12 мкг/дл).
- Повышение экскреции меди с мочой (более 100 мкг/сут).
- Положительные результаты пеницилламинового теста.
- Повышенное содержание меди в ткани печени (более 250 мкг/г сухого вещества).

- Отсутствие включения изотопа меди в церулоплазмин.

11. Лечение

Цели лечения:

- Уменьшение поступления меди с пищей.
- Уменьшение запасов меди в организме.

Методы лечения:

- Немедикаментозное лечение
- Медикаментозное лечение
- Хирургическое лечение

12. Прогноз

Прогноз при болезни Вильсона-Коновалова зависит от продолжительности заболевания и сроков начала терапии. Он благоприятный у тех пациентов, которым эффективная терапия проводилась до начала поражения печени и нервной системы.

После начала лечения болезни Вильсона-Коновалова улучшение состояния пациентов наступает примерно через 5-6 месяцев и сохраняется в течение 2 лет. Как правило, исчезают симптомы со стороны ЦНС.

У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова и циррозом печени нередко диагностируются такие его осложнения, как: портальная гипертензия, варикозные вены пищевода, желудка и кишечника, гиперспленизм с возникновением лейко- и тромбопении.

У женщин с болезнью Вильсона-Коновалова и циррозом печени редко наступает беременность.

Без лечения заболевание приводит к летальному исходу (примерно в возрасте 30 лет) в результате печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений. Показатель смертности среди больных с возникшей фулминантной печеночной недостаточностью составляет 70%. Течение болезни Вильсона-Коновалова с развитием фулминантной печеночной недостаточности чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин (4:1).

Пациентам с фулминантным течением заболевания необходима трансплантация печени. Показатели общей выживаемости в период от 3 месяцев до 20 лет после трансплантации печени составляют 79%.

13. Профилактика

Специфической профилактики заболевания не существует.

Члены семьи пациента с болезнью Вильсона-Коновалова должны быть обследованы. С этой целью собирается их анамнез, проводится физикальное обследование, определяются уровни печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови, оцениваются показатели сывороточного церулоплазмينا, меди;

изучаются параметры 24-часовой экскреции меди с мочой. При отрицательных анализах биопсия печени не проводится. При осмотре глаз с помощью щелевой лампы можно обнаружить кольца Кайзера-Флейшера.

Всем родственникам пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова рекомендуется пройти генетическое тестирование.

У женщин с болезнью Вильсона-Коновалова и циррозом печени редко наступает беременность. При этом, если беременность все же наступила, то при повышенных значениях 24-часовой экскреции меди с мочой велика вероятность наступления спонтанного аборта. Кроме того, при циррозе печени высок риск возникновения таких осложнений во время беременности, как: асцит или желудочно-кишечное кровотечение.

Если беременная женщина с болезнью Вильсона-Коновалова получала D-пеницилламин (Купренил) до беременности, то она может продолжить лечение этим препаратом в дозе 0,75-1,5 г/сут без угрозы для плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

При болезни Вильсона-Коновалова поражаются также почки, кожа (голубые лунки у ногтевого ложа, гиперпигментации), сердце (кардиомиопатии), кости (спонтанные переломы), суставы (артропатии), эндокринная система (гинекомастия).

Патогномоничным для болезни Вильсона-Коновалова симптомом является обнаружение желто-коричневого кольца Кайзера-Флейшера. Накопление меди в роговице происходит после насыщения медью печени. Кольцо Кайзера-Флейшера не выявляется у детей до 5 лет.

Цирроз печени.

Необходимо помнить, что у большинства пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова возникает цирроз печени, несмотря на неизменные показатели функции печени. Он развивается и прогрессирует медленно. В связи с этим у больных обнаруживаются малые «печеночные» знаки: «сосудистые звездочки», пальмарная эритема. Кроме того, формируется деформация пальцев рук и ног по

типу «барабанных палочек»; ногтей по типу «часовых стекол». Может наблюдаться желтушность кожных покровов. После развития портальной гипертензии и асцита выявляются расширенные подкожные вены на передней брюшной стенке («голова медузы»); появляются отеки голеней, возникают желудочно-кишечные кровотечения.

Печеночная недостаточность.

При развитии печеночной недостаточности у пациентов наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии (сонливость, нарушения поведения; на последней стадии заболевания - кома). Показатель смертности среди больных с возникшей фулминантной печеночной недостаточностью составляет 70%.

Другие осложнения.

К другим осложнениям болезни Вильсона-Коновалова относится ухудшение неврологических проявлений: усиливается дизартрия, саливация; усугубляются расстройства поведения; нарастают мышечная дистония и атетоз. Могут возникать эпилептические припадки. У женщин с болезнью Вильсона-Коновалова и циррозом печени редко наступает беременность.

Целью диагностики является установление наличия заболевания у пациента и выявление бессимптомных гомозиготных носителей патологического гена (расположен на 13 хромосоме) с целью оценки прогноза и раннего назначения эффективной терапии.

Болезнь Вильсона-Коновалова можно заподозрить, если у пациента обнаруживаются следующие явления:

- Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ).
- Наблюдаются признаки заболевания печени: стеатоз, хронический гепатит, цирроз печени, печеночная недостаточность (фулминантная).
- Наблюдаются неврологические симптомы неустановленной этиологии (дизартрия, дисфагия, расстройства мелкой моторики, атетоз).
- Наблюдаются психические симптомы (нарушения поведения) в комбинации с неврологическими проявлениями или признаками поражения печени.
- Наблюдается кольцо Кайзера-Флейшера, выявляемое при офтальмологическом обследовании.
- Наблюдаются приобретенная гемолитическая анемия при отрицательной пробе Кумбса.
- Существует отягощенный семейный анамнез по болезни Вильсона-Коновалова.

Цели лечения: 1) Уменьшение поступления меди с пищей. 2) Уменьшение запасов меди в организме.

Методы лечения: 1) Немедикаментозное лечение 2) Медикаментозное лечение
3) Хирургическое лечение

Прогноз при болезни Вильсона-Коновалова зависит от продолжительности заболевания и сроков начала терапии. Он благоприятный у тех пациентов, которым эффективная терапия проводилась до начала поражения печени и нервной системы. После начала лечения болезни Вильсона-Коновалова улучшение состояния пациентов наступает примерно через 5-6 месяцев и сохраняется в течение 2 лет. Как правило, исчезают симптомы со стороны ЦНС. У женщин с болезнью Вильсона-Коновалова и циррозом печени редко наступает беременность. Без лечения заболевание приводит к летальному исходу (примерно в возрасте 30 лет) в результате печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений. Показатель смертности среди больных с возникшей фулминантной печеночной недостаточностью составляет 70%. Пациентам с фулминантным течением заболевания необходима трансплантация печени. Показатели общей выживаемости в период от 3 месяцев до 20 лет после трансплантации печени составляют 79%.

Специфической профилактики заболевания не существует. Члены семьи пациента с болезнью Вильсона-Коновалова должны быть обследованы. С этой целью собирается их анамнез, проводится физикальное обследование, определяются уровни печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови, оцениваются показатели сывороточного церулоплазмينا, меди; изучаются параметры 24-часовой экскреции меди с мочой. При отрицательных анализах биопсия печени не проводится. При осмотре глаз с помощью щелевой лампы можно обнаружить кольца Кайзера-Флейшера. Всем родственникам пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова рекомендуется пройти генетическое тестирование.

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни нервной системы под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Шульцмана, П. В. Мельничука. Москва «Медицина» 1995.
2. С. Д. Подымова. Болезни печени Руководство для врачей. Москва. Медицина, 1993 г.
3. Н. П. Шабалов — Детские болезни, СПб, 2000, стр. 550
4. В. Л. Пайков, С. Б. Хацкель, Л. В. Эрман — Гастроэнтерология детского возраста, СПб, 1998, стр.198-203
5. И. А. Иванова-Смоленская «Болезнь Вильсона-Коновалова» Журнал «Нервы», 2006, № 4
6. <http://old.smed.ru/guides/43608/doctor/#article>
7. http://www.medic-21vek.ru/rubric/element.php?ELEMENT_ID=2051