Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-

Ясенецкого» Министерства здравоохранений России Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему:

«Болезнь Вильсона-Коновалова»

Выполнила: ординатор 1 года кафедры нервных болезней

с курсом ПО

 специальности 31.08.42 Неврология

Ховалыг Я.А.

Красноярск, 2023

**Содержание:**

1. Введение
2. Этиология
3. Патогенез
4. Классификация и стадии развития
5. Клиническая картина
6. Диагностика
7. Лечение
8. Прогноз. Профилактика
9. Список литературы

#  Введение

Болезнь Вильсона-Коновалова-редкое наследственное дистрофическое заболевание, которое развивается из-за избыточного накопления меди в организме. Больше всего металла скапливается в головном мозге, глазах (с образованием характерной пигментации), печени и почках. При этом в органах нарушается обмен веществ и прогрессируют дистрофические изменения.

#  Этиология

Основная причина возникновения болезни — мутация гена с названием ATP7B, который ответственен за встраивание ионов меди в белок церулоплазмин. Всего описано более 300 мутаций этого гена. База данных мутаций постоянно расширяется новыми вариантами. По международным оценкам, носителем аномального гена является примерно 1 человек из 100. При данном виде наследования заболевание проявляется симптоматикой только в том случае, если патологический ген был унаследован от обоих родителей. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой

#  Патогенез

 Основной механизм развития болезни Вильсона — Коновалова — это нарушение обменных процессов в организме, в результате которых медь накапливается в различных органах и тканях с прогрессирующим нарушением их функций. Кроме того, за различные симптомы отвечает разнообразие мутаций гена ATP7B, определяющего, как именно проявится заболевание.

Ген ATP7B кодирует белки, ускоряющие химические реакции меди у человека: АТФ-азу 7А и АТФ-азу 7В. Первый фермент способствуют всасыванию меди в кишечнике и её проникновению в головной мозг. Фермент мРНК АТФ-аза 7В обнаружен в клетках печени и сосудах капиллярах мозга. Он способствует выведению меди из головного мозга в кровь и из крови в желчь. Дефицит этого биологически активного вещества вызывает болезнь Вильсона — Коновалова.

Накопление меди в организме вызывает хроническое отравление (интоксикацию). Накапливаясь в печени и мозге, медь способствует гибели клеток этих органов. Это вызывает воспалительную реакцию и разрастание соединительной ткани в печени — фиброз печеночных протоков с нарушением их функций, из-за чего позже формируется [цирроз.](https://probolezny.ru/cirroz-pecheni/) Гибель нервных клеток и их растворение (лизис) в головном мозге образует полости (кисты). Изменения других органов и тканей, как правило, незначительны.

При выбросе меди из разрушенных клеток в кровь под воздействием внешних факторов (инфекции, интоксикации, реакции на медикаменты) концентрация меди в плазме крови может повыситься в несколько раз. Это вызывает массированный распад эритроцитов, что приводит к тяжелому, чаще смертельному осложнению — фульминантной (от лат. fulmino — молниеносный, мгновенно и быстро развивающийся)печеночной несостоятельности.

Всё многообразие симптомов болезни Вильсона — Коновалова вызывает не только накопление меди, но и отравление продуктами распада собственных клеток (аутоинтоксикация).

##  Классификация и стадии развития

 В России чаще всего применяется классификация, которая построена на клинических особенностях болезни, сочетания поражения печени и центральной нервной системы. Течение болезни Вилсона — Коновалова подразделяют на:

* бессимптомную форму;
* печеночную форму;
* церебральную форму;
* смешанную форму.

Также применяется классификация Коновалова, которая включает пять форм гепатоцеребральной дистрофии:

1. Брюшная (абдоминальная) форма — тяжёлое поражение печени, которое проявляется гепатопатией, вильсоновским гепатитом, циррозом печени и фульминарной печёночной несостоятельностью. Может привести к смерти до появления симптомов со стороны нервной системы. Продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет;.
2. Ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя) форма — характеризуется быстрым течением и начинается в детском возрасте. Среди симптомов преобладает мышечная скованность, приводящая к изменениям суставов и их тугоподвижности. Движения замедляются, руки и ноги могут непроизвольно двигаться спирально и червеобразно в сочетании с быстрыми непроизвольными сокращениями мышц. Характерны нарушения речи ([дизартрия)](https://probolezny.ru/dizartriya/) и глотания (дисфагия), насильственный, непроизвольный смех и плач, нарушения эмоционального состояния, умеренное снижение интеллекта. Заболевание продолжается 2-3 года, заканчивается смертельным исходом.
3. Дрожательно-ригидная форма встречается чаще остальных; начинается в юношеском возрасте, протекает медленно, иногда с периодами полного или неполного восстановления и внезапными ухудшениями, сопровождающиеся повышением температуры тела до 37–38°C; характерно одновременное развитие тяжёлой скованности мышц и ритмичного дрожания частотой 2-8 подёргиваний в секунду. Эти симптомы резко усиливаются при движениях и волнении, но исчезают в покое и во сне. Иногда наблюдаются дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около 6 лет.
4. Дрожательная форма проявляется с возраста 20-30 лет, течёт относительно медленно (10-15 лет и более); преобладает дрожание, ригидность появляется лишь в конце болезни, иногда наблюдается пониженный тонус мышц; отмечается отсутствие мимики, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, частые эмоциональные вспышки, судорожные припадки.
5. Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других. Типичные для гепатоцеребральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются внезапно развивающимися двигательными расстройствами по типу параличей (пирамидными парезами), судорожными (эпилептиформными) припадками и слабоумием тяжёлой степени. Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

По течению заболевание можно разделить на две сменяющиеся стадии:

* латентная — характеризуется отсутствием внешних проявлений болезни, характерные изменения определяются только при лабораторном исследовании;
* стадия клинических проявлений — появляются специфические симптомы болезни гепато-церебеллярной дегенерации.

Во время лечения выделяют также стадию отрицательного баланса меди, при которой наблюдается регресс клинической симптоматики и характерных лабораторных изменений

##  Клиническая картина

 Симптомы при заболевании подразделяют на четыре группы:

* проявления заболевания, связанные с поражением печени;
* неврологическая симптоматика;
* психическая симптоматика;
* изменения со стороны остальных внутренних органов.

Наиболее значимые проявления заболевания — поражения печени, неврологические и психические симптомы, изменения со стороны глаз.

Симптомы поражения внутренних органов при болезни Вильсона — Коновалова:

### Изменения со стороны печени

— бессимптомная гепатомегалия (увеличение печени);

— изолированная спленомегалия (увеличенная селезёнка);

— цитолитическая активность биохимических показателей (показатели разрушения клеток); — стеатогепатит;

— острый (фульминантный) гепатит; — утоиммуноподобный гепатит; — цирроз 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 и отказ отвращение к пище.

### Неврологические симптоматика

Неврологические проявления включают нарушение координации с дрожанием конечностей при удержании позы, также возможен тремор в состоянии покоя. Развиваются синдром мышечной дистонии — непроизвольного сокращения мышц с изменением нормального положения тела. Изменения тонуса мышц приводит к нарушению ходьбы. Также из-за уже указанных нарушений работы мышц изменяется речь. Возникает повышенное слюноотделение.

### Психиатрическая симптоматика

— депрессия;

— невротическое поведение (неадекватная, болезненная манера действий с сохранной критикой к происходящему (в отличии от психоза), характеризующаяся навязчивыми, повторяющимися поступками, возникающими для достижения неудовлетворенных потребностей;

— изменения личности (перепады настроения с последующим обеднением эмоций, остановка в обучении и утрата имеющихся навыков и способностей, целей, интересов и мотивации, несостоятельность в удовлетворении своих потребностей с последующей утратой интереса к ним);

— психоз: нарушения психической деятельности, проявляющееся патологическим (болезненным) изменением восприятия себя и окружающих (галлюцинации), либо нарушение нормальной логики мышления с навязчивыми убеждениями и утратой критики собственных поступков.

Примерно у трети пациентов предшествует всем остальным симптомам. Так как проявления неспецифичны, их обычно не связывают с болезнью Вильсона — Коновалова. У детей отмечается задержка или остановка умственного развития, снижение успеваемости в школе и способности концентрировать внимание. Наблюдается резкая смена настроения — неадекватное чувство счастья и восторга сменяется мимолетным чувством страха и необоснованной тревоги. Возможно вспышки агрессии или сексуальные отклонения. Острые психиатрические нарушения (психозы) случаются редко.

У взрослых пациентов снижается скорость мыслительных процессов при сохранной памяти на прошлые события. По мере развития слабоумия агрессию и депрессию сменяет беспричинная эйфория, а затем эмоциональная тупость и безучастность. Нарастают такие симптомы как беспричинный смех и плач, болезненные рефлексы ротовой мускулатуры, хватательные автоматизмы.

##  Диагностика

 Диагноз основывается на сочетании клинических симптомов, лабораторных данных и молекулярно-генетического тестирования. Ни один лабораторный тест, за исключением определения болезнетворного гена АТР7В на молекулярном уровне, не обеспечивает 100 % гарантию диагностики заболевания.

Основные диагностические показатели болезни Вильсона — Коновалова:

* Церулоплазмин: снижение на 50 %. Может быть нормальным. По другим данным — менее 20 мг/дл. По ряду причин (болезнь Менкеса, печёночная недостаточность, нефротический синдром, длительное парентеральное питание и др.) анализ может быть ложноотрицальным.
* Суточная экскреция меди с мочой:>100 мкг/сут., или > 40 мкг/сут. у детей. При бессимптомном течении показатели не превышают норму 40 мкг/сут.
* "Свободная" медь сыворотки:> 1,6 мкМ/л
* Медь в ткани печени:> 4 мкМ/г или > 250 мкг/г сухого веса.

Для уточнения степени поражения и формы заболевания используются МРТ головного мозга, хотя только на основании МРТ диагноз поставить нельзя. При МРТ исследовании сразу видны характерные очаги и уменьшение объёма головного мозга. Специфичным, но более редко встречающимся симптомом при данном заболевании на МРТ снимке является картина, напоминающая "лицо гигантской панды". КТ- и МРТпроявления могут опережать клиническую симптоматику.

Компьютерная томография головного мозга при наличии болезни выявляет увеличение желудочков, атрофию коры и ствола мозга. Однако более важным диагностическим методом при церебральной форме заболевания является именно МРТ.

Для определения очагов скопления меди и нехирургической оценки метаболизма мозга может потребоваться магнитно-резонансная спектроскопия. Это метод, позволяющий оценить изменения биохимической концентрации веществ при различных заболеваниях в тканях организма.

Также используется позитронно-эмиссионная томография, позволяющая определить степень обмена и транспорта веществ в организме.

Перспективным методом ранней диагностики является транскраниальное УЗИ головного мозга.

Изменения, определяемые при УЗИ, КТ и МРТ печени и почек определяются и при других болезненных состояниях, поэтому не являются строго специфичными для болезни Вильсона — Коновалова и могут быть использованы только для оценки эффективности лечения.

Новым методом диагностики степени выраженности цирроза (фиброза) печени является эластометрия печени. Исследование использует способность ультразвука проходить с различной скоростью через ткани разной плотности, что позволяет определить изменение нормальной плотности органа

##  Лечение

 Целью лечения при бессимптомной стадии болезни является предотвращение проявления симптомов и нормализация лабораторных показателей. Цель на стадии клинических проявлений — стабилизация и максимально возможная регрессия основных симптомов заболевания, а также нормализация лабораторных показателей. Лечение болезни Вилсона — Коновалова можно разделить на несколько направлений.

Медикаментозное лечение.Включает в себя использование препаратов, выводящих медь из организма (медьэлиминирующая или хелатная терапия), а также использование препаратов, снижающих усвоение меди. Данное лечение назначается пожизненно.

Мировая практика предусматривает применение следующих комплексообразующих препаратов: пеницилламин, триентин, тетратиомолибдат и унитиол. Из таблетированных лекарственных средств в Российской Федерации зарегистрированы препараты dпеницилламина.

Также при болезни Вилсона — Коновалова используются медикаменты, замедляющие и уменьшающих степень поражения органов мишеней при интоксикации медью (патогенетическая терапия). 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. Наиболее известными комбинированными препаратами этой группы являются мильгамма и комбилипен.Витамин С (аскорбиновая кислота) способствует удалению меди из организма.

Витамин Е (альфа-токоферола-ацетат) является антиоксидантом, способным замедлять процессы окисления в организме и защищать клетки от повреждающего действия и разрушения.

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

Диетотерапия. Полное удаление меди из рациона невозможно, так как она содержится во всех продуктах. Однако необходимо исключить из пищи продукты, в которых содержание меди превышает 0,5 мг/100 г: субпродукты, моллюски, орехи, какао-продукты, грибы, бобовые, гречневая и овсяная крупа. Следует сократить потребление сахара, рафинированных углеводов и трансжиров. В целом диету при данном заболевании можно охарактеризовать как молочно-растительную, с достаточным содержанием белка.

Плазмофильтрация и гемосорбция. Для удаления меди из организма также применяются фильтрация крови и плазмы: (плазмофильтрация и гемосорбция). При первой процедуре больного подключают к аппаратуре, благодаря которой кровь из одной руки, пройдя через аппарат, возвращается в другую. Клетки крови возвращаются в кровеносное русло сразу, а плазма проходит сквозь поры особого высокотехнологичного фильтра, где избавляется от продуктов распада и в очищенном виде возвращается в организм. При гемосорюбции цельная кровь пациента пропускается через ёмкость заполненную веществами – сорбентами.

В целом весь период лечения болезнь Вилсона — Коновалова можно разделить на 2 фазы:

начальную фазу и фазу поддерживающей терапии. Критерием перехода на поддерживающую терапию является нормализация показателей обмена меди при 2-х последовательных исследованиях, выполненных с интервалом в 3 месяца

##  Прогноз. Профилактика

 Болезнь Вильсона — Коновалова — это прогрессирующие заболевание, поэтому при отсутствии своевременного лечения больные умирают от цирроза печени или от инфекционно-токсических осложнений (редко). На фоне прогрессирующей неврологической симптоматики пациент может находиться в обездвиженном состоянии. При лечении выводящими медь препаратами и трансплантации печени длительная выживаемость пациентов является нормой.

Факторы, повышающие смертность при болезни Вильсона-Коновалова :

1. Поздно установленнй диагноз.
2. Самовольный отказ от лечения.
3. Связанные с неврологической симптоматикой несчастные случаи.
4. Невозможность подобрать эффективное лечение.

Годовая выживаемость после трансплантации печени из-за фульминантной недостаточности достигает 70 %. Без трансплантации — единичные случаи. При декомпенсированном циррозе печени после трансплантации выживаемость пациентов в течение года — 95 %, через 5 лет — 83 %, через 10 лет — 80 %. Обратное развитие неврологической симптоматики после трансплантации отмечается более чем в 50 % случаев.

Восстановление функций печени происходит на 1-2 году лечения и не прогрессирует при полном выполнении всех рекомендаций. При фульминантном течении заболевания эффективно только оперативное лечение.

Специфической профилактики (вакцин, сывороток) для заболевания не существует в связи с его генетической природой.

Пациенты с болезнью Вильсона — Коновалова, которые узнают о диагнозе в результате плановых обследований и не имеют заметных симптомов, не воспринимают медикаментозное лечение как обязательное. В таком случае стоит говорить не о истинной профилактике заболевания, а скорее о профилактике внешних проявлений (клиники) болезни Вильсона — Коновалова и просветительской работе.

Профилактика заболевания включает:

* медико-генетическое консультирование;
* пренатальную (предродовую) 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 2 до 18 лет. 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

## Список литературы

1. Аснов А.Ю., Соколов А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) С-Пб.: Литография СПб. 2015. 60 с.
2. Циммерман Я.С. Болезнь вильсона — гепатоцеребральная дистрофия // Клиническая медицина. 2017.-N 4.-С.310-315.
3. Волошина Н. П., Волошин-Гапонов И. К., Важова Е. А. Алгоритмы диагностики и ведения пациентов с болезнью Вильсона—Коновалова //Український вісник психоневрології. – 2015. – №. 23, вип. 1. – С. 23-28.
4. Гулевская Т. С., Чайковская Р. П., Ануфриев П. Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона-Коновалова) //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2020. – Т. 14. – №. 2. – С. 50-61. **5.** Баязутдинова Г. М. и др. Спектр мутаций в гене ATP7B у российских больных с болезнью Вильсона–Коновалова //Генетика. – 2019. – Т. 55. – №. 12. – С. 1433-1441.
5. Гернер Е. А. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова //Российский неврологический журнал. – 2019. – №.
	1. – С. 10-18.
6. Альтман Д. Ш. и др. Современные подходы к диагностике болезни ВильсонаКоновалова //Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – №.
	1. – С. 39-40.
7. Васильченко Т. С., Габдракипова А. А., Сергеева Ю. С. Патогенетические и клинические аспекты болезни Вильсона-Коновалова //Научные исследования. – 2019. – №. 4 (30). – С. 36-38.
8. Барановский А. Ю. и др. Современные аспекты лечебного питания при болезни Вильсона–Коновалова: реалии и перспективы //Вопросы питания. – 2019. – Т. 88. – №. 4. – С. 12-17.
9. Чигалейчик Л. А. и др. Нейрофизиологический мониторинг постуральных нарушений при болезни Вильсона-Коновалова //Journal of Asymmetry. – 2018. – Т.

12. – №. 4.

1. Дмитриева Е. С., Чжу М. Б. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНАКОНОВАЛОВА //Вселенная мозга. – 2020. – Т. 2. – №. 4. – С. 28-31.
2. Деев Р. В., Бакулин И. Г. Клинико-морфологические представления о болезни Вильсона-Коновалова //Opinion Leader. – 2020. – №. 9. – С. 62-69.