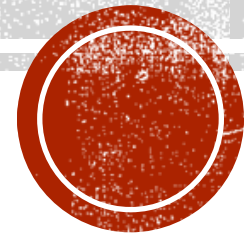


БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА: ОТ ТЕОРИИ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕРУ

Профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Лагунова Н.В.,

доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Марчукова А.Ю.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского»



ИСТОРИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

- Патологоанатомический диагноз-

Острый токсический гепатит неуточненной этиологии с формированием мелкоузелкового цирроза печени, тяжелое течение, фаза декомпенсации, класс С по Чайлд-Пью. Синдром портальной гипертензии, варикозное расширение вен нижней трети пищевода и кардии желудка, спленомегалия (масса селезенка 320 г., при норме 120г.) асцит 2500 мл



БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

- это редкое наследственное нарушение обмена меди в организме, при котором медь накапливается во внутренних органах, что приводит к патологическим изменениям в них и нарушениям функции.

У пациентов с этим заболеванием развиваются цирроз печени, появляются нарушения со стороны нервной системы.



БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

- Встречается одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек.
- Распространенность заболевания в среднем составляет 30 случаев на 1 млн. человек.
- Высокая заболеваемость отмечается в регионах, где существуют близкородственные браки (Иран, Йемен, Ирландия), а также в Японии и на острове Сардиния. (в Японии болезнь Вильсона-Коновалова диагностируется с частотой 1:30 тыс.; для сравнения в Австралии - 1:100 тыс. населения).
- Болезнь Вильсона-Коновалова является причиной 15-20% всех заболеваний печени у детей.



ИСТОРИЯ ВОПРОСА

- В 1883 г. немецкие врачи **C. Westphal** и **A. Strumpell** впервые описали это заболевание.
 - Английский невролог **S. A. K. Wilson** описал семейный случай этого заболевания в 1912 г., в сочетании с циррозом печени.
- Большой вклад в изучение этого заболевания сделал отечественный невролог, академик АМН СССР **Н. В. Коновалов**.



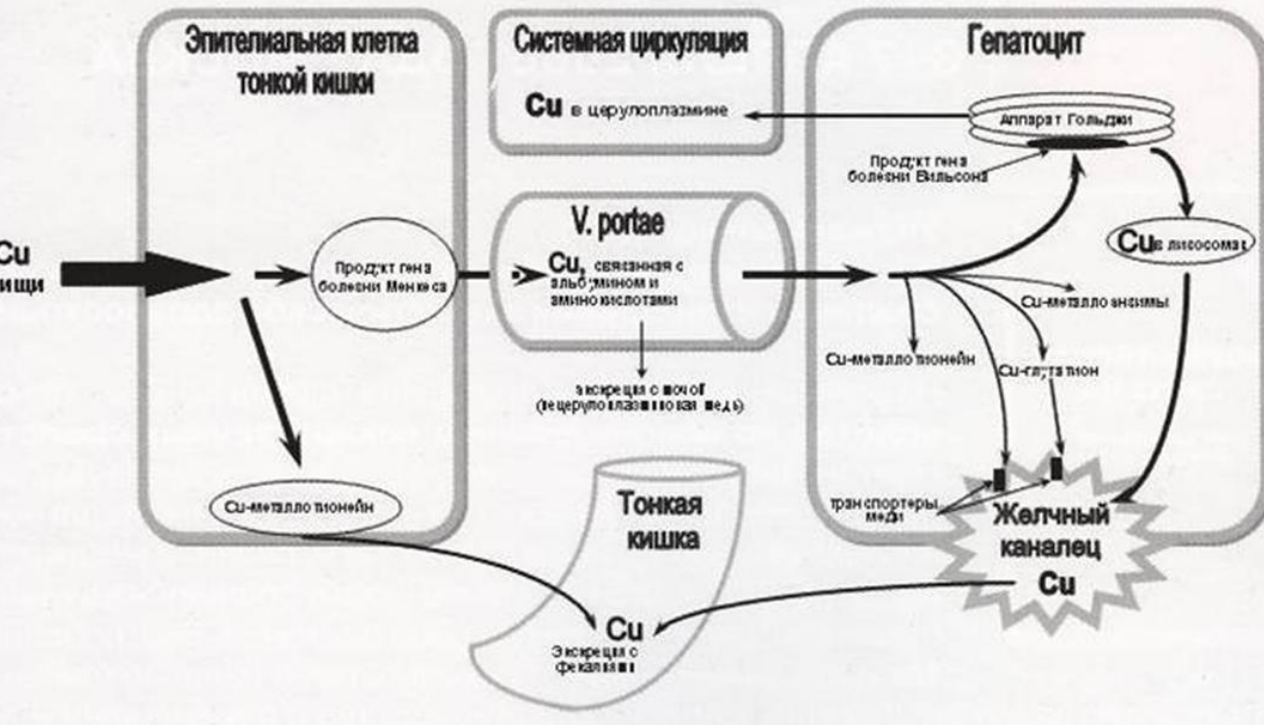
БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

- В 1985 г. был выявлен дефект (мутация) в гене (АТР7В), ответственном за развитие болезни. Этот ген расположен на 13 хромосоме. Он кодирует белок (транспортирующий медь АТФ-азный протеин Р-типа), который участвует в процессе транспорта ионов меди в организме.
- Передача такого гена от родителей к детям осуществляется **аутосомно-рецессивно**.
- В настоящее время известно более 200 мутаций гена, которые приводят к нарушениям выведения меди с желчью и к накоплению этого микроэлемента сначала в печени, а затем и в других органах и тканях (головном мозге, почках, сердце, костно-суставной системе) и нарушению их функций.



КАК РАЗВИВАЕТСЯ БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА?

Схема 1. Метаболизм меди
(по Schilsky с изменениями и дополнениями)



- Нарушение баланса между количествами поступающей с пищей и выводящейся из организма меди.
- В кишечнике часть меди (около 75%), не всасываясь, выводится с калом, а другая часть (25%), связанная с белками и аминокислотами, поступает в кровоток и оттуда - в печень. Небольшая часть меди (<50 мкг/сут), минуя печень, выводится почками.
- В клетках печени медь входит в состав специфических ферментов. Транспорт меди осуществляется с помощью белка **церулоплазмина**, который продуцируется в печени. Включение меди в церулоплазмин происходит при участии транспортирующего медь белка, который кодируется геном **АТР7В**.
- С желчью выводится примерно 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, благодаря чему она не всасывается повторно в кишечнике.
- Количества поступающей и выделяемой меди примерно одинаковы.



ОБМЕН МЕДИ



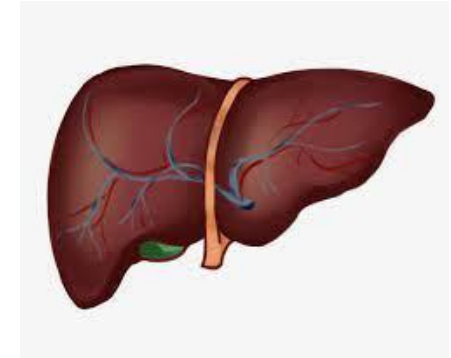
Белок церулоплазмин

- процесс всасывания меди в кишечнике не нарушен
 - значительно снижена активность процесса выведения меди с желчью, что приводит к накоплению этого микроэлемента в клетках печени (гепатоцитах) (из-за недостаточности или полного отсутствия белка (АТФазный протеин Р-типа), который осуществляет транспорт меди.
 - Первоначально медь откладывается в печени (в 42% случаев).
 - дебют в возрасте 8-16 лет (иногда раньше), но с рождения у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова могут повышаться уровни печеночных ферментов.



НАКОПЛЕНИЕ МЕДИ

- Содержание меди в ткани печени, в норме составляет 20-50 мкг/1 г сухой ткани, при болезни может достигать 3000 мкг/г задолго до возникновения проявлений заболевания.
 - Накопление меди в определенных структурах 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.
- Отложение меди по краю роговицы глаза приводит к образованию пигментации желто-коричневого (иногда зеленоватого) цвета. Это кольцо Кайзера-Флейшера.
- Медь также вызывает повреждение тканей почек, сердца, суставов.



КАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА?

Стадии болезни Вильсона-Коновалова:

- латентная стадия продолжительностью в среднем 5-7 лет.
- Стадия клинических (печеночных, неврологических) проявлений. Болезнь У детей до 5 лет проявления болезни Вильсона-Коновалова могут отсутствовать.

Формы болезни:

- болезнь Вильсона-Коновалова, протекающая с поражением печени;
- нервной системы
- смешанная форма.

Течение болезни:

- острое (молниеносное)
- хроническое.



КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

- Обнаружение кольца Кайзера-Флейшера (в 25%).
- 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.



КЛИНИКА

- у 25% пациентов заболевание начинается внезапно, с появления желтухи, повышения температуры тела; возникновения слабости, расстройств аппетита. Иногда развивается тяжелое нарушение функции печени (печеночная недостаточность), которая может иметь молниеносное течение. В большинстве случаев болезнь заканчивается смертельным исходом, несмотря на лечение.
- При хроническом течении проявления заболевания развиваются медленно.



ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

- наблюдаются носовые кровотечения, слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности и аппетита, вздутие живота, неустойчивость стула, тупая боль в правой половине живота, быстрое насыщение при еде с чувством переполнения желудка, кожный зуд, повышение температуры тела.
- желтушность кожных покровов, склер глаз и видимых слизистых оболочек, ладонная эритема (покраснение ладоней), обилие мелких нитевидных подкожных сосудов на лице (телеангиэктазии) и теле («сосудистые звездочки»), кожный зуд; деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей - по типу «часовых стекол». В большинстве случаев у больных увеличена печень.
- Портальная гипертензия, асцит и желудочно-кишечные кровотечения.



ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- «маскообразное» лицо,
- повышенное слюноотделение;
 - расстройства речи,
- координации движений, походки;
- дрожание конечностей (тремор),
 - неспособность больных выполнять мелкие движения;
- у больных возникают непроизвольные червеобразные движения пальцев рук, ног (атетоз).
 - Пациенты становятся агрессивными; у них появляются различные страхи, истерические реакции.
 - Интеллект, как правило, сохранен.



КЛИНИКА

- Почки - возникают отеки голеней; появляются камни в почках.
- Кожа - возникают голубые лунки вокруг ногтей, появляются участки повышенной пигментации кожи.
 - Сердце - наблюдаются нарушения ритма.
- Кости - наблюдается снижение плотности костной ткани; могут возникать внезапные переломы.
- Суставы - поражение суставов отмечается у 25-50% пациентов в крупных (коленных, тазобедренных) и мелких (запястий, позвоночника) суставах.
 - Эндокринная система - задержка полового созревания;



ИСТОРИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТКИ Д, 17 ЛЕТ



Осмотр гастроэнтеролога

4.12
ДИБ

ДККБ
6.12

ДХО с 7.12-07.12

Отделение
онкологии 7.12-10.12

Гастроэнтерология
с 10.12-23.12

18.12

ТМ

23.12

декабрь

ИВЛ 12.12

Острый токсический гепатит неуточненной этиологии (лекарственный?), фульминантная форма на фоне цирроза печени неуточненной этиологии. ОПН 4 стадии, кома 2 ст. острая почечная недостаточность, ССН, ДНЗ ст. Гидроторакс. Асцит. Портальная гипертензия

Жаропонижающие
препараты

ноябрь

13.11

16.11

24.11

27.11-30.11

24.11- обратилась к
врачу

вновь рвота,

тошнота,
слабость.

30.11-

**желтушность
склер, темная
моча**

гастроэнтеролог
Острый гепатит,
токсический

Заболела **13.11**- тошнота, рвота до 3-х раз, выраженная слабость, озноб, повышение температуры до 37,2 (расценено как ОРВИ).

ОБСЛЕДОВАНИЕ ОТ 19.12.

- Общий белок-56г/л,
- Альбумин-36 г/л,
- АЛТ-65,6 Ед/л
- АСТ-162,4 Ед/л
- Общий билирубин-589,2 мкмоль/л
- Прямой- 426,10 мкмоль/л
- Мочевина-13,2 ммоль/л
- Креатинин165 ммоль/л
- Нв-60г/л
- Эр-1,9x10¹²
- Тромбоциты -45x10⁹
- ПТВ-24,6 сек
- ПТИ-48%
- АЧТВ- 51,2 сек
- МНО-2,1
- Фибриноген-2,113 г/л
- СРБ-38мг/л



ДЕТИ

Дочь, 6 лет

- Церулоплазмин 17,2 г/л
- АЛТ- 32 Ед/л
- АСТ-26,0 Ед/л
- Суточная экскреция меди- 32 мкг/л
- Осмотр офтальмолога –патологии роговицы- кольца Кайзера-Флейшера не выявлено

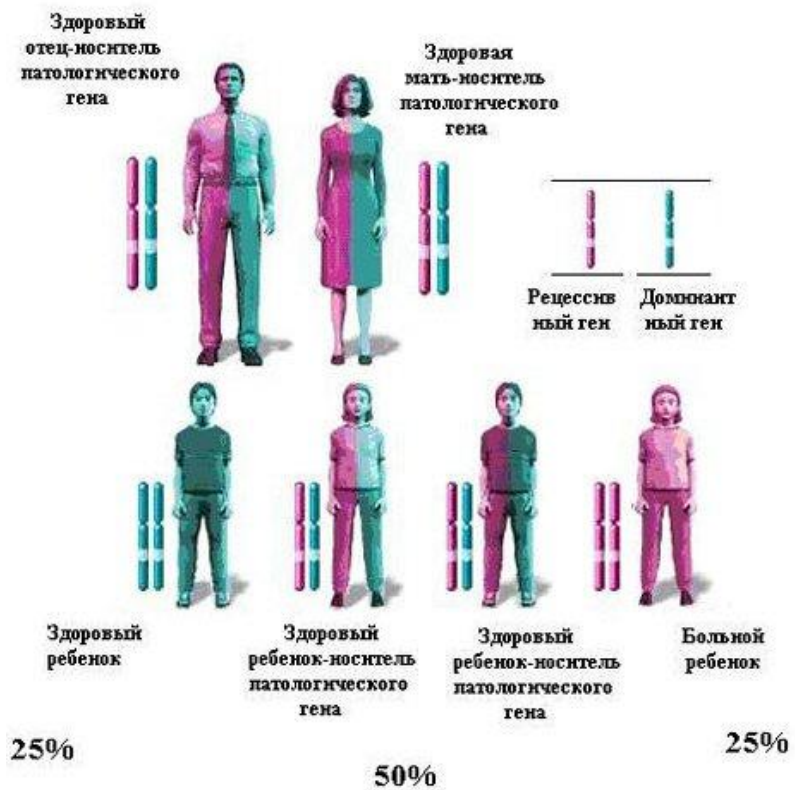
Сын. 14 лет

- Церулоплазмин 6,8 г/л
- АЛТ- 77,0 Ед/л
- АСТ-47,3 Ед/л
- Суточная экскреция меди- 302 мкг/л
- Осмотр офтальмолога –патологии роговицы- кольца Кайзера-Флейшера не выявлено

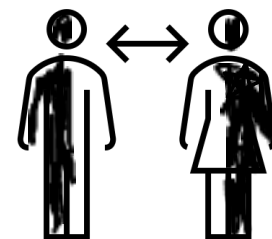
Выявлена мутация с.3207С>А в гомозиготном состоянии в гене *ATP7B*



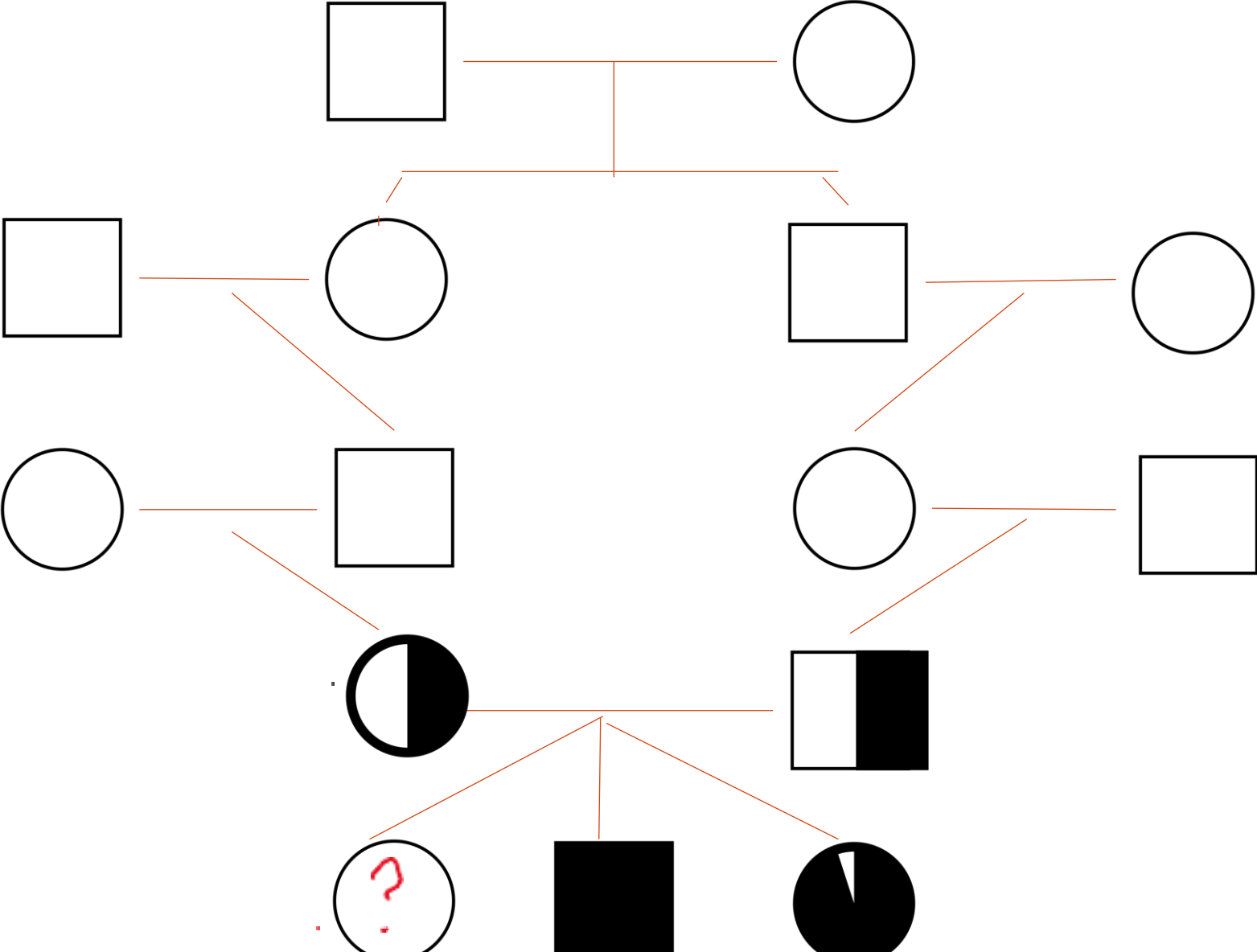
Аутосомно-рецессивное наследование заболеваний



В СЕМЬЕ



ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОЕ ДРЕВО



ПИТАНИЕ- ОГРАНИЧЕНИЕ МЕДИ

- 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.
- Ограничение медикаментов
 - нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин , ибупрофен, (Нурофен));
 - изониазид ; вальпроевая кислота (Депакин) ;
 - эритромицин ;
 - амоксициллина /клавуланат (Аугментин , Амоксиклав) ;
 - кетоконазол (Низорал) ;
 - хлорпромазин (Аминазин) ;
 - эзетимиб (Эзетрол) ;
 - аминогликозиды ; амиодарон (Кордарон) ;
 - метотрексат ; метилдопа (Допегит) ; толбутамид .



ЛЕЧЕНИЕ

- Основное лечение – постоянный прием препаратов, выводящих медь из организма. Главным из них является D-пеницилламин.
- Альтернативный метод лечения солями цинка (оксид, сульфат и др.).
- Трансплантация печени



ПРОГНОЗ

- Прогноз зависит от длительности заболевания и сроков начала лечения.
 - Благоприятный если начато лечение до начала поражения печени и нервной системы.
- Если родители ребенка с болезнью Вильсона-Коновалова планируют иметь других детей, они должны проконсультироваться с генетиком и оценить возможный риск рождения других детей с данной патологией.
 - Целесообразно проводить генетическое тестирование ближайшим родственникам больного для выявления носителей дефектного гена с течением болезни Вильсона-Коновалова без каких бы то ни было проявлений.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Без лечения заболевание приводит к смертельному исходу в результате печеночной, почечной недостаточности, а также в результате кровотечений.
 - При повышенных уровнях печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), необходимо исключить болезнь Вильсона.
- Если в семьях людей с изменениями печеночных ферментов в крови и отсутствием признаков болезни Вильсона-Коновалова, имеются родственники, страдающие данной патологией, то можно заподозрить болезнь Вильсона-Коновалова, пройти обследование, уточнить диагноз и как можно раньше начать лечение.
- Всем пациентам с болезнью Вильсона-Коновалова проводится пожизненное лечение (Д-пенициламином, препаратами цинка). В первый год после установления диагноза осмотры больных проводятся каждые 2 месяца. В дальнейшем такие консультации должны стать ежегодными.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

