

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА Терапии и последипломного образования

Рецензия профессора, ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны на реферат ординатора первого года обучения специальности терапия Калашниковой Ксении Михайловны по теме: «Нарушение обмена меди. Болезнь Вильсона Коновалова».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 10.06.2019

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: «Нарушение обмена меди. Болезнь Вильсона - Коновалова»

Выполнила Ординатор 1 года
Кафедры терапии ИПО
Калашникова Ксения Михайловна
На проверку: ДМН, профессор Грищенко Елена Георгиевна

Содержание:

1. Определение и Эпидемиология
2. Этиология и патогенез
3. Классификация
4. Клинические проявления
5. Диагностика
6. Лечение
7. Алгоритм ведения пациентов
8. Выводы
9. Список литературы

Определение:

Болезнь Вильсона – Коновалова (синонимы гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер). На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к развитию гепатита, цирроза печени (ЦП) или фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). На следующих стадиях избыток меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение, прежде всего в головной мозг, приводя к нервно-психическим изменениям.

Эпидемиология:

Частота встречаемости БВК в популяции колеблется от 1:30000 до 1:100000, с частотой гетерозиготного носительства патологического гена 1:90

Этиология:

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. К настоящему времени идентифицировано более 600 различных мутаций. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания.

Наибольшее число пациентов являются компаунд гетерозиготами, т.е. имеют различные мутации в гомологичных хромосомах, каждая из которых унаследована от одного из родителей. Индивидуумы, имеющие одну мутацию, как правило, не имеют клинических симптомов заболевания, но могут передать ее половине своего потомства. Так как БВК наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вероятность рождения больного ребенка у родителей-гетерозигот составляет 25%.

Патогенез:

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В. мРНК АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах и сосудистом сплетении головного мозга. Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг. Недостаток АТФ-азы 7А вызывает болезнь Менкеса. мРНК АТФ-азы 7В обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь Вильсона Коновалова. АТФ-аза 7В имеет 6 медь-связывающих мотивов. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмينا функционально активного церулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма.

Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу; в головном мозге – к некрозу нейронов с образованием полостей (кист). Изменения других органов и тканей, как правило, незначительны.

Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их разрушении под воздействие какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хелаты и др.) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови, и к медь индуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности.

Классификация:

- Абдоминальная форма может проявляться гепатопатией, вильсоновским гепатитом и циррозом печени, фульминантной печеночной несостоятельностью.
- Церебральная форма: варианты: ригидноаритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая.
- У некоторых пациентов заболевание манифестирует гемолитической анемией (с кризами и без), нефропатией по типу тубулярного нефрита.
- Бессимптомная форма
- Смешанная форма

Течение заболевания можно разделить *на 2 стадии*: латентную и стадию клинических проявлений. При латентной стадии клинические симптомы отсутствуют и признаки заболевания (признаки накопления меди в организме) выявляются только при лабораторном обследовании. При эффективном лечении дополнительно выделяют стадию отрицательного баланса меди. В этом случае в результате достижения и длительного поддержания отрицательного баланса меди наблюдается регресс клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Клиника:

Первые клинические симптомы заболевания наблюдаются в возрасте от 5 до 35 лет. Поражение печени, клинически явное или латентное, имеет место у всех больных БВ, и предшествует поражению других органов и систем. Однако только у 45% пациентов БКВ манифестирует клиническими признаками поражения печени, что чаще наблюдается в детском возрасте. У 10-15% больных в дебюте заболевания наблюдаются гемолитическая Кумбс-отрицательная анемия, гемолитические кризы (внутрисосудистый гемолиз). Примерно, у 40-45% больных при наличии латентно протекающего поражения печени БВ манифестирует с неврологической симптоматики (дрожание рук, усиливающееся при волнении, умеренная дизартрия, изменение тембра голоса, походки, затруднение в письме, гипомимия, гиперсаливация) или изменения психики (изменения в эмоциональной сфере, психозы нарушения поведения, познавательной деятельности).

При БВК выделяют 3 основных варианта клинического течения поражения печени:

- 1) течение по типу острого и хронического гепатита (клинически и биохимически может не отличаться от хронического гепатита другой этиологии);
- 2) наиболее частый вариант характеризуется длительным латентным течением, проявляется на стадии цирроза печени или его осложнений;
- 3) по типу фульминантного гепатита.

Особенностями фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона-Коновалова являются:

- смешанная желтуха гемолитико-паренхиматозного типа,
- гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза,
- коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К,
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности,
- несоизмеримое с тяжестью состояние изменение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Гемолиз. Кумбс-негативная гемолитическая анемия примерно у 15% пациентов может быть единственным начальным симптомом БВК. Эпизоды гемолиза могут быть острыми выраженными, рекуррентными (повторяющимися) или хроническими. Выраженный гемолиз обычно связан с тяжелым поражением печени. Распад гепатоцитов приводит к высвобождению большого количества депонированной меди, которая усиливает гемолиз. Легкие эпизоды гемолиза могут наблюдаться при отсутствии явных признаков поражения печени.

Неврологические проявления от малозначительных и развивающихся в течение многих лет, до стремительно нарастающих и приводящих в течение нескольких месяцев к полной инвалидности. Неврологические проявления болезни Вильсона-Коновалова манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет, однако известны случаи манифестации и в 55 лет. Клиника включает дистонии, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидностью и тремором покоя. Наиболее частыми являются такие симптомы, как дисдиадохокинезия, дизартрия, саливация, нарушение ходьбы, постуральный тремор.

Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма, манифестирующая чаще в возрасте от 7 до 15 лет, характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торзионно-дистонического характера, нередко сопровождающимися резкими болями. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечности, туловище, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание), приводя к дизартрии и дисфагии. Это тяжелая форма, при которой быстро нарастает мышечная ригидность,

формируются анкилозы суставов. Характерны снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства. Без лечения летальный исход наступает через 2-3 года.

Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущей более поздним началом (от 15 до 25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других и ближе всего соответствует форме, описанной Вильсоном. Характерно одновременное развитие ригидности и дрожания. Часты дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания варьируют: в одних случаях преобладает паркинсоноподобный синдром с развитием в первую очередь ригидности, и менее выраженным дрожанием, в других – на фоне нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, усиливающееся в средне-физиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях. Психические нарушения и висцеральные проявления варьируют в своей выраженности. Без лечения заболевание прогрессирует в течение 5-6 лет и также заканчивается летальным исходом.

Дрожательная форма (соответствующая форме Вестфалья) отличается наиболее доброкачественным (10-15 лет) течением и более поздним началом (в среднем 20-25 лет, известны случаи дебюта заболевания позднее 40 и даже 50 лет). В клинической картине преобладает дрожание. Мышечный тонус чаще не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке к активному движению оно нарастает до степени двигательной бури, превращаясь в генерализованное. Дрожание рук при этом Н.В.Коновалов сравнивал с "трепетанием крыльев птицы". При этой форме длительное время сохранен интеллект. Однако по мере прогрессирования болезни, наряду с повышением мышечного тонуса, наблюдаются и изменения психики с аффективными расстройствами.

Выделяется также экстрапирамидно-корковая форма. Эта форма не является самостоятельной, а может развиваться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы БВК. Она характеризуется тем, что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и эпилептиформными припадками, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения. Для этой формы характерно возникновение в мозгу, наряду с характерными для БВК изменениями, обширных размягчений в коре больших полушарий.

Психиатрические проявления. Нарушения поведения и психики типичны для БВК и некоторые из них могут предшествовать неврологическим и «печеночным» симптомам. Примерно у трети пациентов заболевание начинается с нарушений психики. У детей снижается успеваемость в школе, отмечается задержка или остановка психического развития, происходят изменения личности, появляется импульсивность, лабильное настроение, сексуальный эксгибиционизм, неадекватное поведение, эйфоричность с колебанием настроения до маниакальных/депрессивных проявлений. Начальные симптомы часто неправильно диагностируются как поведенческие проблемы, связанные с пубертатным периодом.

У более старших пациентов часто наблюдается эйфория, депрессия, могут быть фобии, компульсивное поведение, агрессия и антисоциальное поведение. У пожилых пациентов выявляются такие психопатологические симптомы, как прогрессирующая дезорганизация личности с тревогой и аффективными проявлениями, лабильность настроения. Может быть снижение интеллекта, трудности абстрактного мышления, затруднение внимания. Чаще отмечаются субпсихотические проявления.

Поражение почек. С БВК ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина клубочковой фильтрации. В результате токсического действия меди на клетки канальцев развиваются дисфункции проксимальных и/или дистальных канальцев. Они проявляются аминоацидурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, глюкозурией, урикозурией, потерей калия, дефицитом бикарбоната, почечным тубулярным ацидозом. Дистальный тубулярный ацидоз является фактором, предрасполагающим к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с болезнью Вильсона.

Диагностика

Заподозрить ГЛД (болезнь Вильсона-Коновалова) можно в случаях, когда имеет место сочетание признаков поражения печени и неврологических и/или психических симптомов. Предполагать заболевание следует у молодых пациентов в возрасте моложе 35 лет с острыми и хроническими гепатитами и циррозом печени при отсутствии инфекционной причины заболевания, имеющих неврологические и/или психические симптомы, эпизоды гемолиза, Кумбс-отрицательную гемолитическую анемию, кольца Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза, семейный анамнез.

Отличительным признаком поражения печени при данном заболевании является относительно небольшое увеличение активности трансаминаз при наличии тяжелых некрозов и воспаления в ткани печени. Исключать БВК следует у всех пациентов в возрасте до 50 лет с признаками хронического гепатита или цирроза печени, независимо от наличия «другой» более частой причины заболевания печени, т.к. в литературе имеются описания сочетания болезни Вильсона-Коновалова, например, с хроническим гепатитом С. Заподозрить БВК помогает сочетание симптомов поражения печени с неврологическими, психическими, а также другими внепеченочными признаками заболевания, такими как Кумбс-негативная гемолитическая анемия, в том числе с гемолитическими кризами, нарушения функции проксимальных и дистальных канальцев почек, мочекаменная болезнь, дисфункция яичников.

У трети больных с абдоминальной формой БВК могут наблюдаться гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, наличие различных аутоантител, что может затруднять дифференциальный диагноз с аутоиммунным гепатитом. При проведении медьэлиминирующей терапии обычно через 6-12 месяцев лечения отмечается полная нормализация уровней гамма-глобулинов и аутоантител, что свидетельствует об этиологической связи иммунных нарушений с БВК. У всех больных аутоиммунным гепатитом, не отвечающих на иммуносупрессивную терапию, следует исключить БВК.

БВК необходимо исключать при любом типе гиперкинеза. Для нее типичны разнообразные экстрапирамидные нарушения, в первую очередь тремор, дистония, хорей, атетоз, олигобрадикинезия. Эти симптомы могут иметь различные сочетания, и развиваются одновременно с нарушениями речи, глотания (по типу псевдобульбарного синдрома), ходьбы, когнитивными нарушениями. В развернутых стадиях можно наблюдать пирамидные, мозжечковые симптомы, эписиндром.

Диагноз предполагают по снижению уровня сывороточного церулоплазмينا ($< 0,2$ г/л) и наличию кольца Флейшера при исследовании роговицы щелевой лампой.

Для подтверждения диагноза проводят:

- Исследование экскреции меди с суточной мочой (> 100 мкг за 24 часа) и биоптатов печени – накопление меди в гепатоцитах, определяемое специальной окраской. Нормальное содержание меди в ткани печени 15–55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВ эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. Тест является дополнительным в диагностике БВ.
- Специальное генетическое исследование: члены семьи больного должны быть обследованы на болезнь Вильсона.

К обязательным исследованиям относится:

- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- Альфафетопротеин
- Биохимические показатели, характеризующие функцию почек (креатинин, мочевины)
- Микроальбуминурия/

- Протеинурия (суточная потеря белка)
- Изучение маркеров вирусных гепатитов, АИГ, ПБЦ, биохимических синдромов хронических диффузных заболеваний печени:

Синдрома цитолиза проявляется увеличением аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Для хронических форм гепатита диагностическое значение имеет увеличение АЛТ. Считается, что увеличение АЛТ в 1,5-2 раза, по некоторым данным, до 5 раз (исследование ферментов на биохимическом анализаторе), соответствует минимальной активности процесса, в 3-4 раза (5-10 раз) - умеренно выраженной, более 5 раз (более 10 раз) - выраженной. У 10% больных, особенно ХГС, выраженные изменения в печени не проявляются увеличением АЛТ. Поэтому оценка степени активности должна проводиться комплексно с учетом морфологических данных.

Синдрома холемии и холестаза. Проявляется увеличением в сыворотке крови билирубина за счет прямой фракции, холестерина, b-липопротеидов, щелочной фосфатазы, g-глутамилтранспептидазы.

Синдрома мезенхимально-воспалительный. Повышение СОЭ, лейкоцитов (в пределах 8-10 на 10 в 9 степени\л), тимоловой пробы, иммуноглобулинов G (повышение при хроническом процессе) и M (маркер острой фазы инфекции), A (повышен при алкогольном поражении печени), ЦИК.

Синдрома печеночно-клеточной недостаточности. Для характеристики функционального состояния печени определяют уровень билирубина, альбумина, мочевины, факторов свертывающей системы крови, протромбиновое время, индекс, фибриноген, исследуют осадочные пробы печени (тимоловая).

Инструментальные методы исследования

Обязательные инструментальные методы исследования:

- УЗИ органов брюшной полости: печень, селезенка, система воротной вены, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки (повышение эхогенности сигнала указывает на наличие жировой дистрофии или фиброз, показатель неспецифичный. Увеличение длинника селезенки более 12,5 см, расширение воротной вены более 1,4 см в диаметре, асцит свидетельствуют о наличии портальной гипертензии и возможно цирроза печени);
- МРТ печени и головного мозга
- Эластография на аппарате «Фиброскан» для определения степени фиброза (F0 - F4 – цирроз)
- ФЭГДС (наличие варикозно-расширенных вен нижней трети пищевода свидетельство портальной гипертензии и цирроза печени);
- Биопсия печени с гистологическим исследованием биоптата (определение индекса гистологической активности и индекса фиброза, результаты классифицируются по Кноделю и Метавиру соответственно). Хотя установление диагноза возможно и без данного исследования, оно безусловно, целесообразно в большинстве случаев для оценки степени активности, фиброза.

Диета. Назначают диету, направленную на уменьшение поступления меди в организм:

- исключаются продукты с высоким содержанием меди (грибы, ракообразные, моллюски, орехи: фундук, шоколад, печень, какао, макароны, горох);
- используется депонизированная или дистиллированная вода, если питьевая вода содержит значительные количества меди;
- исключается использование не тестированной и не смягченной воды.

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза БВ или обнаружения гомозиготного носительства дефектного гена и является залогом увеличения выживаемости. Необоснованное прекращение лечения может привести к необратимым изменениям и летальному исходу.

Д-пеницилламин. Используется в лечении БВ с середины 50-х годов. До сих пор этот препарат остается средством выбора и “золотым стандартом” в лечении БВ. Механизмы действия Д-пеницилламина: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние. Препарат рекомендуется принимать натощак (за 30 мин до еды), так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая, что Д-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/л внутрь.

Схема лечения: Первый этап – начальная фаза лечения. Начальная доза препарата составляет 250–500 мг/сут, ее делят на 4 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до 1–2 г/сут (каждые 7 дней на 250 мг), пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000–5000 мкг/сут. После достижения клинического улучшения, которое наступает через несколько месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой, переходят на поддерживающую терапию.

В течение двух первых месяцев лечения клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно.

Второй этап – поддерживающая терапия. Поддерживающие дозы составляют 0,75–1,25 г/сут. Экскреция меди с мочой уменьшается до 500–1000 мкг/сут. Ежегодно проводится исследование ККФ в щелевой лампе. При адекватном лечении происходит уменьшение и полное исчезновение ККФ у 80% больных через 3–5 лет после начала лечения.

Побочные эффекты при лечении Д-пеницилламином делятся на ранние, являющиеся в начальной фазе лечения, и поздние, развивающиеся во время поддерживающей терапии.

Ранние побочные эффекты. В течение первого месяца терапии у 20% больных наблюдается появление или ухудшение неврологической симптоматики. Это связано с мобилизацией меди из печени, повышением ее концентрации в ЦНС. В этой ситуации необходимо снизить дозу до 250 мг/сут и постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то Д-пеницилламин заменяют другим медьхелатирующим препаратом. Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать с прогрессированием самого заболевания при применении низких доз Д-пеницилламина.

В течение первого месяца лечения у 20% больных развиваются реакции гиперчувствительности – лихорадка, кожный зуд, сыпь и редко лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. Терапию Д-пеницилламином возобновляют в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 20–30 мг/сут. В течение месяца дозу Д-пеницилламина увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Поздние побочные эффекты. Развиваются у 5–7% пациентов и обычно манифестируют после года лечения. Наиболее частыми из них являются кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, acanthosis nigricans, elastosis perforans serpiginosa, lichen planus. У 3–5% больных развиваются синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями: синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой, миастенией. При развитии этих осложнений, а также при появлении значительной протеинурии (более 1 г/сут) Д-пеницилламин отменяют и назначают триентин.

Триентин. Используется с 1969 г. как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, intolerантных к D-пеницилламину. При переходе на триентин большинство побочных эффектов D-пеницилламина исчезает. Дозы триентина составляют 1–2 г в день, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Цинк. Использование цинка при БВ основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг в день, разделенных на два–три приема. Препарат назначают между приемами пищи. Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны ЖКТ и головная боль. Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами. Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется.

Тетратиомолибдат. Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в ЖКТ и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D-пеницилламин и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата. Суточная доза составляет 120–200 мг. В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

Трансплантация печени

Показаниями к трансплантации печени при БВ являются:

- ФПН, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией.
- Прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

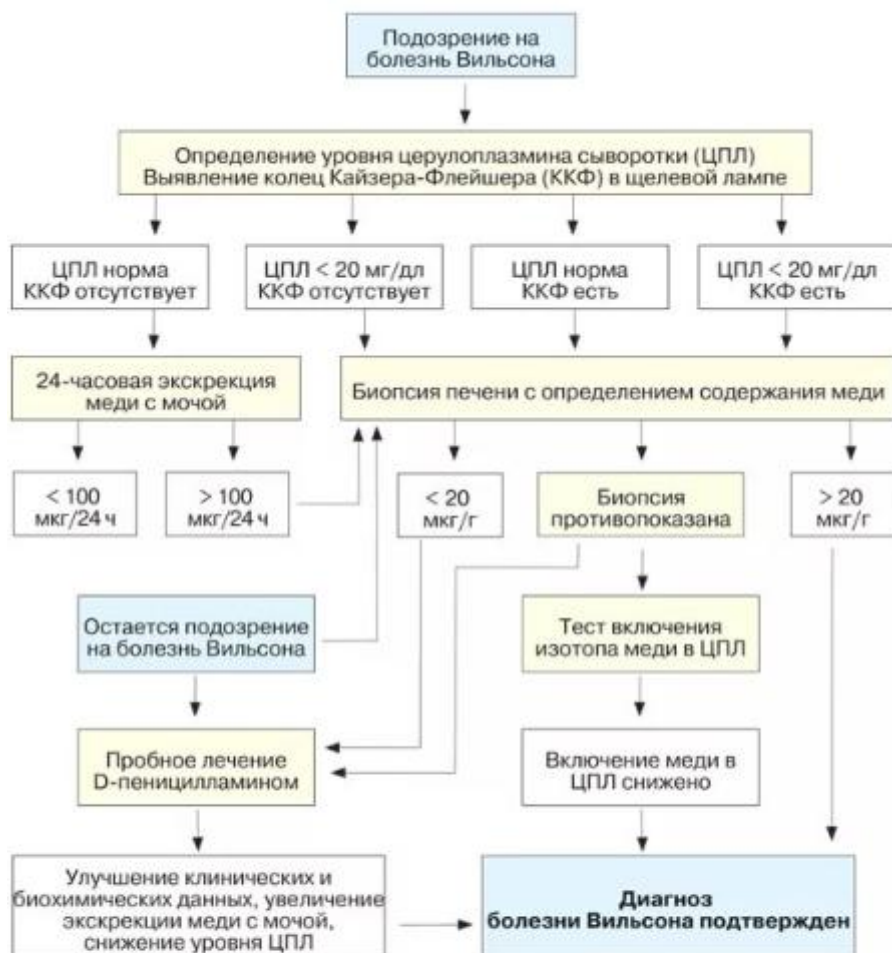
Донорская печень не содержит метаболического дефекта, ответственного за развитие заболевания, поэтому после пересадки печени восстанавливается механизм выведения меди из организма и наблюдается регресс обратимых симптомов заболевания.

Показатели однолетней выживаемости после трансплантации составляют около 80%

Возможно проведение трупной трансплантации или пересадка доли печени от живого родственного донора.

Алгоритм ведения пациентов

Алгоритм диагностики



Алгоритм ведения пациентов

Уменьшение поступления меди с пищей	Уменьшение запасов меди в организме
Ограничение употребления с пищей печени, баранины, трески, орехов, ракообразных, шоколада, какао	• D-пеницилламин • пиридоксин • препараты цинка

Выводы:

1. Частота встречаемости БВК в популяции колеблется от 1:30000 до 1:100000
2. Скрининг на БВ необходимо проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие признаки и симптомы:
 - необъяснимое повышение активности аминотрансфераз, ФПН, хронический гепатит, цирроз печени;
 - неврологические изменения неустановленной этиологии: нарушение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия;
 - психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени, а также рефрактерность к традиционной терапии;
 - кольца Кайзера–Флейшера, определяемые при обычном исследовании;
 - необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия;
 - семейный анамнез по БВ.
3. Диагноз предполагают по снижению уровня сывороточного церулоплазмينا ($< 0,2$ г/л) и наличию кольца Флейшера при исследовании роговицы щелевой лампой.
4. Основными методами лечения БВК является применение медь элиминирующих препаратов, соблюдение строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе и, при необходимости, проведение трансплантации печени

Список литературы:

1. Клинические рекомендации по Гастроэнтерологии, 6-е издание Грищенко Е.Г., Николаева Н.Н., Байкова О.А., Николаева Л.В., 2017
2. Болезнь Вильсона- Коновалова у детей. Клинические протоколы МЗ РК – 2017
3. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 754 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) Аснов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.А., Горячева Л.Г., 2015. 60 с.
5. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА, МЗ РФ, 2013