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

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

**Реферат на тему: «Болезнь Вильсона-Коновалова»**

Выполнила: ординатор 1 года обучения

 специальности неврология 112 группы

Мосалева Екатерина Ивановна

2022 год

**Содержание.**

Введение……………………………………………………………….3

Этиология и патогенез заболевания……………………3

Классификация……………………………………………………..3

Клиническая картина заболевания……………………..4

Диагностика………………………………………………………….5

Лечение………………………………………………………………..8

Прогноз………………………………………………………………..9

Заключение……………………………………………………..…..9

Список использованной литературы…………………10

**Введение.**

**Болезнь Вильсона (БВ)** (синонимы: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое тяжелое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях. Это заболевание относится к числу трудно диагностируемых в связи с длительным латентным течением и полиморфизмом клинической симптоматики. БВ может клинически манифестировать как в детском и подростковом, так и в более старшем возрасте. При отсутствии медь-элиминирующей терапии это заболевание является фатальным.

Болезнь Вильсона является редким (орфанным) заболеванием, хотя показатели распространенности варьируют в зависимости от исследования. По данным ряда исследований, ее распространенность составляет около 1 случая на 7000-10000 населения, в то время как частота гетерозиготного носительства патогенных вариантов в ATP7B составляет около 1:40.

**Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

БВ развивается при наличии у человека патогенных вариантов в компаундгетерозиготном (чаще) или гомозиготном (реже) состоянии в гене АТР7В, который располагается на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1) и состоит из 21 экзона и 20 интронов (общая геномная длина гена составляет около 80 тысяч пар оснований).

Ген ATP7B кодирует одноименный медь-транспортирующий белок из группы АТФаз Ртипа, который располагается в транс-Гольджи аппарате, обеспечивает транспорт меди через мембраны органелл гепатоцитов, способствуя выведению ее с желчью, а также включению в молекулу апоцерулоплазмина (церулоплазмин без меди) с образованием голоцерулоплазмина (церулоплазмин с 6 молекулами меди). Наиболее высокая экспрессия гена ATP7B наблюдается в печени, однако он также экспрессируется в почках, плаценте, молочных железах, головном мозге и легких.
Тип наследования БВ аутосомно-рецессивный.

**Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

Клиническая картина БВ характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Это нашло свое отражение в различных классификациях заболевания.

В настоящее время чаще всего используется классификация БВ, в основе которой лежит клинико-патоморфологический принцип. Выделяют следующие формы БВ.
- Бессимптомная форма (около 10% случаев): клинических проявлений нет, диагноз установлен до проявления симптомов.

- Абдоминальная (печеночная) форма (около 40% случаев): раннее начало, преимущественно с острой печеночной недостаточности или признаков хронической печеночной недостаточности; фульминантная печеночная недостаточность, цирроз печени.
- Церебральная (неврологическая) форма (около 40-50% случаев): характерны разнообразные экстрапирамидные нарушения (тремор конечностей и головы, дистония, мозжечковая атаксия, паркинсонизм, нарушение почерка, дизартрия, мышечная ригидность, хорея, атетоз), психические нарушения (депрессия, раздражительность, расторможенность поведения, психотические эпизоды).
- Смешанная форма: сочетание неврологических и печеночных проявлений.

**Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

Клиническая картина БВ характеризуется многообразием симптомов и манифестирует в возрасте от 3 до 74 лет (средний возраст 13,2 года), однако до 5-летнего возраста развернутая симптоматика развивается редко.

Неврологическая симптоматика БВ манифестирует позже, чем поражение печени, в большинстве случаев на втором-третьем десятилетии жизни, но может проявляться и в детском возрасте до 10 лет [32, 33]. Наиболее часто клиническая картина включает в себя дистонию (до 69%), атаксию (до 30%), постурально-кинетический и интенционный тремор (до 90%), паркинсонизм (до 62%), сопровождающиеся на более поздних стадиях слюнотечением, дизартрией и дисфагией; реже наблюдаются хорея (16%), атетоз (14%), эпилепсия (6%) и др.

Дистония при БВ может затрагивать разные части тела. По мере прогрессирования болезни в случае отсутствия лечения фокальная или сегментарная форма дистонии может переходить в генерализованную.

Паркинсонизм при БВ характеризуется брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью, при этом эти явления нередко имеют симметричный характер.

Тремор является одним из частых неврологических проявлений БВ. Тремор может быть постуральным, интенционным, отмечаться в покое или иметь все перечисленные условия возникновения (тремор Холмса).

Мозжечковая атаксия наблюдается почти у 30% пациентов с БВ.

Дизартрия является наиболее частым неврологическим симптомом БВ. Основываясь на преобладающей характеристике нарушения речи, можно выделить несколько типов дизартрии при БВ, включая гипокинетическую, псевдобульбарную (спастическую), гиперкинетическую (дистоническую), атактическую и смешанную.

Дисфагия, определяемая как затруднение в любой фазе глотания, встречается примерно у 18% пациентов с ВД и у 50% пациентов с неврологическими симптомами. Может быть затронута любая фаза акта глотания, включая пероральный прием, приготовление/жевание, пероральный транзит и само глотание. Дисфагия может возникнуть из-за нарушения мышечного тонуса (например, при орофациальной дистонии), нарушения координации акта глотания, медлительности и слабости мышц. Слюнотечение относится к наиболее заметным и частым симптомам БВ и наблюдается примерно у 70% пациентов с неврологическими проявлениями заболевания. Очень часто это является следствием дисфагии и (или) неспособности удерживать слюну во рту из-за орофациальной дистонии.

Поражение печени.

Симптомы поражения печени при БВ весьма вариабельны. У детей поражение печени развивается раньше, чем неврологическая симптоматика. Клинический дебют БВ может быть в виде фульминантного гепатита (чаще у детей и подростков), проявляющегося коагулопатией, энцефалопатией, Кумбс-негативной гемолитической анемией, печеночной и почечной недостаточностью. Иногда клинические симптомы крайне напоминают картину острого вирусного гепатита. Этот вариант заболевания без проведения трансплантации печени приводит к практически 100%-й летальности, поэтому таких пациентов необходимо незамедлительно включать в лист ожидания трансплантации печени. Клиническая картина хронического гепатита при БВ мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза, что диктует необходимость исключения БВ у всех пациентов как с острым, так и с хроническим поражением печеночной паренхимы с наличием или без признаков цирроза. Характерной чертой хронического гепатита при БВ является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и уровня билирубина с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы при морфологическом исследовании биоптатов печени. БВ может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита с повышением сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител, в связи с чем у пациентов с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии следует также исключать БВ.

Поражение органа зрения. Патогномоничным симптомом БВ являются кольца Кайзера - Флейшера – отложение меди в десцеметовой мембране роговицы. У детей с бессимптомным и легким печеночным течением БВ они обычно не визуализируются. Кольца Кайзера Флейшера выявляются у 95% пациентов с неврологическими симптомами и примерно у половины больных без неврологических нарушений. Для их достоверного определения необходимо проводить осмотр при помощи щелевой лампы. Следует учесть, что кольца Кайзера-Флейшера не всегда специфичны для БВ, и могут формироваться у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями или при холестазе новорожденных [37,38]. К другим возможным офтальмологическим проявлениям БВ относится передняя субкапсулярная катаракта (так называемая "медная катаракта") – она тоже выявляется при осмотре при помощи щелевой лампы.

Помимо неврологической/психиатрической симптоматики к другим внепеченочным проявлениям относятся: - голубое окрашивание ногтевых лунок;
- гиперпигментация кожи ног;
- дисфункция почечных канальцев: урикозурия, глюкозурия, аминоацидурия, протеинурия, почечный тубулярный ацидоз; - фосфатурия, кальцийурия, нефролитиаз;
- преждевременный остеопороз, артропатия, хондрокальциноз
- кардиомиопатия, аритмии;
- лейкопения, тромбоцитопения (как вследствие гиперспленизма, так и на фоне терапии)
- панкреатит, желчнокаменная болезнь;
- миопатия;
- гипопаратиреоз;
- дисменорея, бесплодие или невынашивание беременности;
- гигантизм.

**Диагностика заболевания.**

Скрининг на БВ должен проводиться у взрослых и детей старше 1 года, имеющих необъяснимое повышение сывороточных печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), проявления острой печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологических или психопатологических нарушений неустановленной этиологии, Кумбс-негативной гемолитической анемии, отягощенный семейный анамнез по БВ.

Диагностика БВ базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования.

**Жалобы.**
При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на:
- отягощенный семейный анамнез (наличие в семье пациента с подтвержденным диагнозом БВ);
- голубое окрашивание ногтевых лунок, гиперпигментация кожи ног;
- рецидивирующую желтуху, асцит;
- слюнотечение;
- двигательные расстройства: тремор, плохую координацию, нарушения мелкой моторики, дистонию, паркинсонизма (маскообразное лицо, мышечная ригидность, брадикинезия, нарушение походки), псевдобульбарный синдром;
- психиатрические расстройства в виде депрессии, невроза, тревожности, снижения интеллекта

**Физикальное обследование.**

При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления:
- желтушность склер, незначительная или умеренная гепатомегалия, спленомегалия;
- кольцо Кайзера-Флейшера;
- двигательные нарушения (тремор, паркинсонизм, хорея, дистония, атаксия), слюнотечение, дизартрия, дисфагия;
- психиатрические симптомы заболевания: депрессия, тревожные расстройства, расторможенное поведение, когнитивные нарушения, изменения личности, психоз.

**Лабораторные исследования.**

1. **КАК.** С целью своевременного выявления анемии, лейкопении, тромбоцитопении всем пациентам с подозрением на БВ рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого. Лейко- и тромбоцитопения являются проявлением гиперспленизма у пациентов с БВ на стадии цирроза печени. Кроме того, они могут развиваться на фоне терапии пеницилламином\*\*
2. Биохимия крови (определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровень билирубина связанного (конъюгированного) в крови, анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды), определение активности щелочной фосфатазы в крови, гамма-глютамилтрансферазы в крови, уровень общего белка в крови, уровень альбумина в крови, уровень калия в крови, уровень креатинина в крови, уровень мочевины и мочевой кислоты в крови) для подтверждения или исключения печеночной и почечной недостаточности. при остром течении БВ с печеночной недостаточностью отмечается повышение уровня общего билирубина (>300 мкмоль/л, >17,5 мг/дл) с умеренным повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (100-500 Ед/л), низким уровнем активности щелочной фосфатазы (< 2,0; индекс АСТ/АЛТ > 2,2. Комбинация указанных индексов имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность при жизнеугрожающем патологическом состоянии.
3. коагулограмма (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме и международного нормализованного отношения (MHO) с целью контроля синтетической функции печени и прогнозирования дальнейшей тактики ведения пациента. у пациентов со сниженной функцией печени отмечается снижение протромбинового индекса (ПИ) и повышение международного нормализованного отношения (МНО).
4. Всем пациентам старше 1 года с подозрением на БВ рекомендуется проведение исследования уровня **церулоплазмина в крови** с целью установления диагноза БВ. В норме уровень церулоплазмина в крови находится в диапазоне 20-40 мг/дл. При уровне церулоплазмина менее 10 - высокая вероятность течения БВ.
5. Всем пациентам с подозрением на БВ рекомендуется определение суточной экскреции меди в моче. Диагностически значимый для БВ пороговый уровень экскретируемой меди с мочой за сутки >100 мкг/24 часа (1,6 мкмоль/24 часа).
6. **молекулярно-генетическое тестирование с целью подтверждения диагноза.** Возможен поиск частых мутаций, а в случае их отсутствия – полное секвенирование гена АТР7В, тестирование с использованием методов массового параллельного секвенирования (генные панели, секвенирование экзома, секвенирование генома) (Комплекс исследований для диагностики болезни Вильсона-Коновалова). При отсутствии патогенных вариантов в гене при наличии высоко убедительных и характерных клинико-лабораторных данных в пользу БВ, заболевание не должно быть исключено, т.к. не все патогенные варианты возможно обнаружить с помощью стандартного метода секвенирования (мутации в глубине интронов, крупные перестройки и т.д.)

**Инструментальные диагностические исследования.**

1. УЗИ печени, желчного пузыря и протоков, селезенки (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) с целью диагностики поражений гепатобилиарной системы. по данным УЗИ может быть выявлена гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени в виде гиперэхогенности и мелкоочаговой диффузной неоднородности. При наличии цирроза в паренхиме визуализируются узлы регенерации, увеличение селезенки, расширение ствола воротной и селезеночной вен, при цветовом допплеровском картировании – признаки портальной гипертензии.
2. Рекомендуется проведение фиброэластографии печени (Эластометрия печени) с целью выявления цирроза печени у впервые диагностируемых пациентов и для оценки динамики фиброза печени на фоне проводимой терапии
3. МРТ головного мозга до начала лечения с целью выявления патологических изменений в головном мозге
4. Пациентам с подозрением на БВ рекомендуется консультация врача-офтальмолога с осмотром при помощи щелевой лампы для обнаружения колец Кайзера-Флейшера и (или) катаракты
5. ЭКГ, ЭХО-КГ

**Диагностическая оценочная шкала болезни Вильсона**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Типичные для БВ клинические симптомы и признаки | Баллы | II. Другие диагностические исследования | Баллы |
| 1 .Кольца КайзераФлейшера – присутствуют- отсутствуют | 20 | 5. Количественное определение меди в биоптатах печени (при условии отсутствия холестаза)- >250 мкг/г (4 мкмоль/г)- 50-250 мкг/г (0,8-4 мкмоль/г)- в норме (ниже 50 мкг/г)- Родамин – присутствуют позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени) | 21-11 |
| 2. Признаки поражения ЦНС и/или изменения на МРТВыраженныеУмеренные- отсутствует | 210 | 6. Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)- более 2 норм ИЛИ в норме, но увеличение более 5 норм при пробе с пеницилламином1-2 нормы В норме | 210 |
| 3. Церулоплазмин сыворотки кровив норме >0,2 г/л (>20 мг/дл)- 0,1-0,2 г/л (10-20 мг/дл)- менее 0,1  | 012 | 7. Молекулярно-генетический анализ - гомозигота, компаундгетерозигота - гетерозигота - мутаций не обнаружено |  |
| 4. Кумбс-негативная гемолитическая анемия+- | 10 |  |  |

-

Суммарные баллы: 4 и более: диагноз Болезнь Вильсона установлен; 3: диагноз Болезнь Вильсона вероятен, но требуется дальнейшее обследование пациента; 2 и менее: диагноз Болезнь Вильсона сомнителен.

**Лечение.**

**Консервативное лечение.**

Диетотерапия.
Рекомендовано ограничение употребления продуктов, богатых медью, до наступления ремиссии симптомов и нормализации функции печени всем пациентам, в том числе, получающим хелатирующую терапию с целью ограничения поступления меди в организм и предотвращения ее токсических эффектов.

Ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы).

Как минимум, в течение первого года лечения, используется свободная от меди вода, при необходимости устанавливаются очистительные фильтры для контроля содержания меди в водопроводной воде, т.к. при ее доставке могут использоваться медные трубы. Запрещается использовать медную посуду для приготовления и хранения пищи. Необходимо избегать приема витаминных и минеральных препаратов, содержащих медь. Диетические рекомендации приводят к замедлению прогрессирования заболевания, однако не могут использоваться как единственная линия терапии.

Основным методом лечения БВ является **медьэлиминирующая терапия**, **а при резистентности к медикаментозному лечению проводится трансплантация печени**. Весь период лечения можно разбить на начальную фазу и фазу поддерживающей терапии. Критерием перехода на поддерживающую терапию является регресс клинических проявлений (исчезновение асцита, желтухи, нормализация менструального цикла, регресс колец Кайзера-Флейшера, стойкая нормализация биохимических показателей в т.ч. обмена меди, "печеночных" ферментов и функции печени. Начальная фаза назначения медьхелатирующей терапии в терапевтической дозе длится не менее 2 лет.

**Медикаментозное лечение.**

Если пациенту выставлен диагноз БВ, **рекомендовано назначение пеницилламина**\*\*, доза подбирается индивидуально, у детей (по инструкции с 3 лет): – 20 мг/кг веса, у взрослых – до 1500-2000 мг с целью связывания свободной меди и ускорения ее экскреции с мочой.
Назначается за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи, т.к. еда снижает кишечную абсорбцию препарата.

У взрослых начальные дозы пеницилламина при терапии составляют 125-250 мг в сутки с постепенным (каждые 4-7 дней) увеличением дозы на 125-250 мг до лечебной дозировки 1000-1500 (до 2000) мг в сутки, которая может назначаться в 2-4 приема (на практике – чаще 3-4 приема). Коррекция дозы препарата производится по мере снижения экскреции меди с суточной мочой. Терапия назначается пожизненно. Пациенты, прекратившие прием пеницилламина\*\*, находятся в группе риске по развитию декомпенсации функции печени.

Рекомендована **терапия второго ряда препаратами цинка** (цинка сульфат) пациентам с БВ при непереносимости пеницилламина\*\* с целью снижения всасывания меди в кишечнике в дозе 150 мг в сутки элементарного цинка в три приема у взрослых, у детей младше 5 лет – 25 мг элементарного цинка 2 раза в сутки, у детей старше 5 лет – 75 мг/сутки (если ребенок весит менее 50 кг) или 150 мг/сутки (если масса тела более 50 кг) в 3 приема за 30 минут до приема пищи.

Пациентам с бессимптомным течением БВ рекомендовано рассмотреть вопрос о выборе в качестве препарата первой линии препараты цинка в связи с меньшими нежелательными реакциями по сравнению с пеницилламином.

**Симптоматическая терапия неврологических проявлений БВ.**

**Трансплантация печени.** Рекомендовано проведение трансплантации печени при наличии показаний: развитие острой печеночной недостаточности, неэффективность хелатной терапии в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, рассмотреть при прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях.

**Прогноз.**

**Прогностический индекс** болезни Вильсона (в модификации Dhawan et al.).

 Название на русском языке: Прогностический индекс болезни Вильсона Оригинальное название: New Wilson Index for Predicting Mortality



Суммарная оценка ≥ 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода без трансплантации печени.

**Заключение.**

Своевременная диагностика болезни Вильсона-Коновалова, рационально подобранная терапия с индивидуальным подходом, комплексное лечение данного заболевания, значительно улучшает качество жизни пациентов.

**Список используемой литературы.**

1. Клинические рекомендации – Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) – 2021-2022-2023 (30.12.2021) – Утверждены Минздравом РФ. http://disuria.ru/\_ld/11/1142\_kr21E83p0MZ.pdf
2. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. и др. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация): диагностика, лечение и диспансерное наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 7 (119): 108-111.
3. Соколов А.А., Дембровский В.Н., Красильникова Е.Ю. Оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями. Болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация). Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015; 5- 6: 30-35.
4. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В. и др. Клиническая ценность секвенирования гена ATP7B в диагностике болезни Вильсона-Коновалова. Медицинская генетика. 2016; 15 (7): 14-16.
5. Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Поляков А.В. Мутация с. 3207 C>A гена АТР7В – наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. Медицинская генетика. 2018; 17(4): 25-30.