Реферат

Гепатоцеребральная дистрофия (Болезнь Коновалова-Вильсона)

**Гепатоцеребральная дистрофия** является наследственным заболеванием с рецессивным типом наследования, характеризующимся сочетанным поражением печени и мозга. Вначале заболевание расценивалось как две самостоятельные нозологические единицы - псевдосклероз Вестфаля - Штрюмпелля и прогрессирующая лентикулярная дегенерация Вильсона. Однако подробное изучение клиники и морфологических изменений [Коновалов Н.В., 1948, 1960] и обнаружение идентичных изменений обмена меди [Mandelbroteсetаl., 1948] позволили объединить их в единую нозологическую форму.

Генетика

Ген болезни Вильсона - Коновалова (ATP7B) расположен в длинном плече 13-й хромосомы (13q14.3). Ген кодирует P-тип АТФазы, которая транспортирует медь в жёлчь и включает её в церулоплазмин. В 10 % случаев мутация не обнаруживается.

Хотя описано почти 300 мутаций ATP7B, в большинстве популяций болезнь Вильсона возникает в результате небольшого количества мутаций, специфичных для этих популяций. Например, для западных популяций мутация H1069Q (замена гистидина на глутамин в позиции 1069 белка) присутствует в 37-63 % случаев заболевания, в то время как в Китае эта мутация очень редка и R778L (замена аргинина на лейцин в позиции 778) встречается чаще. Относительно мало известно о влиянии мутаций на течение заболевания, хотя по данным некоторых исследований мутация H1069Q предполагает более позднее начало неврологических симптомов.

Нормальные вариации в гене PRNP могут изменить течение болезни, увеличивая возраст появления заболевания и влияя на тип симптомов, которые развиваются. Этот ген кодирует прионный белок, который активен в головном мозге и других тканях, а также, как полагают, участвует в транспорте меди.

У заболевания аутосомно-рецессивный тип наследования. То есть больной должен получить дефектный ген от обоих родителей. Люди только с одним мутантным геном называются носителями (гетерозиготы). У них могут возникать слабовыраженные нарушения метаболизма меди.

### Патологическая анатомия гепатоцеребральной дистрофии

Патологические изменения в нервной системе захватывают обширные области: мозга, что и послужило поводом к наименованию заболевания гепатоцеребральной дистрофией, но особенно грубо они выражены в подкорковых ганглиях. Макроскопически отмечаются сморщивание мозгового вещества, его разрушение и: образование полостей. Изменения в структуре стенок сосудов сопровождаются периваскулярным отеком, вторичной атрофией и гибелью нервной ткани. В скорлупе и бледном шаре заметно уменьшено количество нервных клеток, во многих сохранившихся нейронах имеются выраженные дегенеративные изменения. Характерным является диффузное разрастание глии. Среди глиальных элементов можно обнаружить, большие протоплазматичеекие астроциты (глия Альцгеймера). Уменьшение количества клеточных элементов отмечается также в коре, мозжечке и других отделах нервной системы. В ткани печени развиваются признаки атрофического цирроза. Участки некротической ткани перемежаются с островками регенерирующей ткани. Вновь образующаяся соединительная ткань печени богата сосудами. На поздних стадиях заболевания печень сморщена, уплотнена. На поверхности видны узелки разной величины.

### Патогенез гепатоцеребральной дистрофии

Существуют три различные теории, объясняющие связь поражений подкорковых узлов с циррозом печени:

) страдания печени и мозга являются одновременными проявлениями действия эндогенного токсина образующегося вне печени,

) первичное поражение подкорковых узлов, которые регулируют деятельность печени,

### 3) первичным является цирроз печени, нервная же ткань поражается вторично.

### Некоторые авторы считали, что заболевание обусловливается токсином, который вызывает рецидивирующий интерстициальный гепатит. Только после того как функция печени нарушается и печень теряет способность нейтрализации токсина, последний прорывается в общий ток крови и вызывает поражение нервной системы. Некоторые факты позволяют высказаться в пользу первичного поражения печени. Прежде всего при болезни Вильсона, как уже было указано, поражается не только putamen, но и другие части головного мозга, а в отдельных случаях даже спинной мозг. При экспериментальном поражении печени можно вызвать изменения в нервной системе. Неоднократно описаны случаи, в которых цирроз печени предшествовал поражению мозга. Еще С.А. Чугунов наблюдал случай, в котором цирроз печени предшествовал изменениям в нервной системе, и указал на роль интоксикации в генезе мозговых поражений. Позднее Дюперье, Мопти и Дюмен описали девочку 12 лет, лечившуюся по поводу спленомегалии, диагностированной как болезнь Банти. Через 2 года отмечено тяжелое кишечное кровотечение и асцит. При спленэктомии, произведенной в связи с геморрагическим диатезом, обнаружена уменьшенная печень. Последнее было подтверждено биопсией. Только спустя 6 месяцев появились признаки болезни Вильсона. Джони и Шродер наблюдали мальчика 12 лет, у которого быстро развилась картина острого живота с повышением температуры, рвотой, желтушностью склер и уробилинурией. При этом была обнаружена гепатоспленомегалия, которая осталась после того, как прошли явления острого живота. Спустя 2 года после кратковременного повышения температуры выявился синдром лентикулярной дегенерации. На аутопсии был подтвержден диагноз болезни Вильсона.

### Теория первичного поражения печени была тщательно разработана Н.В. Коноваловым, который считает, что поражение нервной системы вызывается прежде всего токсическим воздействием на мозг ядов, образующихся при распаде печеночной паренхимы. Преимущественное поражение подкорковых ядер, по Н.В. Коновалову, объясняется их морфологическими и функциональными особенностями. Эти участки наиболее ранимы при нарушениях кровообращения и другой этиологии. Являясь наиболее обильно васкуляризированными, эти отделы мозга с большим количеством крови получают больше токсинов, парализующих тканевое дыхание. Кроме того, в силу особенностей своего обмена они наиболее чувствительны к недостатку кровоснабжения.

### При нарушениях барьерной функции печени в кровь поступает чужеродный белок, в свою очередь оказывающий токсическое действие.

### В последнее время рядом авторов обращено внимание на нарушение при гепатолентикулярной дегенерации обмена меди в организме. Увеличенное содержание меди обнаруживается у больных гепатолентикулярной дегенерацией в различных частях мозга, печени и почках. Было также установлено значительное увеличение выделения меди с мочой. Юзмен и Денни Броун нашли также одновременное увеличение выделения с мочой аминокислот. Метью с сотрудниками не обнаружили при этом увеличения содержания аминокислот в крови и пришли к заключению, что аминокислоты являются выщелачивающим медь агентом. Бренд и Такатс установили, что пигмент в кольце Кайзера-Флейшера также состоит из меди.

### У больных гепатолентикулярной дегенерацией обращает на себя внимание кажущийся противоречивым факт одновременного увеличения отложения меди в тканях и увеличения ее выделения мочой. Это противоречие было выяснено рядом исследований последнего времени. Источником отложения меди в организме является абсорбция ее из желудочно-кишечного тракта. Ирл, Мултон и Селверстон с помощью введения радиоактивной меди обнаружили, что у нормальных субъектов медь захватывается альбуминами крови, а через 24 часа переносится с альбуминов на глобулины. У больных гепатолентикулярной дегенерацией этот перенос значительно замедляется или совсем отсутствует. Таким образом, в организме имеется неспособность к синтезу церулоплазмина, вследствие чего большие количества меди отлагаются в тканях и уносятся с мочой.

### Цимдал, Гейман и Кук обнаружили, что больные гепатолентикулярной дегенерацией усваивают большее количество меди, поглощенной с пищей, чем здоровые люди. Авторы считают, что повышенное усвоение меди является реакцией на ненормально низкий уровень церулоплазмина в организме.

### Приведенные исследования позволяют сделать вывод, что поражение подкорковых узлов, печени и появление пигментированного кольца на роговой оболочке глаза обусловлены одной причиной - нарушением метаболизма меди в организме. Несмотря на то что некоторые подробности остаются невыясненными, убедительно доказано, что сочетание кажущихся независимыми различных поражений при гепатолентикулярной дегенерации обусловлено общим наследственным источником нарушения обмена.

### В патогенезе выделяют 4 стадии:

· В первой стадии болезни постепенно заполняются «медные депо» печени и заболевание протекает клинически асимптомно.

· Затем избыток меди поступает в кровь и клинически характеризуется началом висцеральных проявлений гемолитической анемии вплоть до гемолитических кризов (вторая стадия).

· При отсутствии медь-элеменирующей терапии медь начинает в избытке откладываться в других органах и тканях, в первую очередь в мозге и роговице. Формируются патологические изменения в подкорковых узлах, и происходит образование фрагментов роговичного кольца Кайзера-Флейшера (третья стадия).

· В четвертой стадии нарастает неврологическая симптоматика и полностью формируется роговичное кольцо Кайзера-Флейшера.

Клинические формы болезни

Вильсон выделил две формы болезни: острую и хроническую. Острая форма характеризуется повышением температуры, быстрым прогрессированием болезни и относительно быстрым смертельным исходом (через 2-12 месяцев). При хронической форме болезнь затягивается на много лет. .В. Коновалов опубликовал монографию «Гепатолентикулярная дегенерация», в которой с исчерпывающей полнотой изложены вопросы клиники, этиологии, патогенеза и патоморфологии болезни. На основании собственных исследований и литературных данных Н.В. Коновалов выделяет следующие формы гепатолентикулярной дегенерации:

. Брюшная форма, при которой рано появляются тяжелые изменения печени и больной может погибнуть до появления выраженных симптомов со стороны нервной системы.

. Аритмо-гиперкинетическая форма, при которой также рано возникают изменения печени, а в клинической картине поражений нервной системы гиперкинезы преобладают над ригидностью. Быстро появляются нарушения глотания и речи.

. Дрожательно-ригидная форма. Признаки поражения нервной системы развиваются поздно. Дрожание и ригидность наступают одновременно. В течении болезни наблюдаются ремиссии. Клинические симптомы поражения печени выражены мало.

. Дрожательная форма отличается резким дрожанием и отсутствием ригидности. Речь становится скандиированной. Часто наблюдается снижение интеллекта. Болезнь медленно прогрессирует и в последней фазе может сопровождаться тяжелой кахексией.

Кольцо Кайзера-Флейшера встречается только у части больных. Оно выражается в накоплении зелено-желтого или зеленовато-коричневого пигмента в десцеметовой оболочке роговицы. Герлах и Роршнейдер обнаружили, что пигмент состоит главным образом из меди. В дальнейшем это подтвердили Бренд и Такате.

. Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дельнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

Клинические проявления гепатоцеребральной дистрофии

Начальными проявлениями болезни являются: незначительное затруднение в произнесении слов, небольшое дрожание рук и замедление произвольных движений. В более выраженной фазе болезни лицо маскообразно, фиксируется в улыбке, рот раскрыт, часто из него течет слюна, появляется экстрапирамидная ригидность мышц, аналогичная ригидности при паркинсонизме.

Вторым характерным признаком болезни является дрожание, увеличивающееся при произвольных движениях и под влиянием эмоций. Дрожание особенно выражено в пальцах рук и кистях. Оно вызывается ритмическими сокращениями антагонистических мышц с частотой от 4 до 8 в секунду. Обычно дрожание появляется одновременно с ригидностью мышц, но в отдельных случаях предшествует ригидности на много месяцев и даже лет. Иногда наряду с дрожанием возникают хореиформные или атетоидные насильственные движения.

Явления со стороны нервной системы сочетаются с циррозом печени. По мнению большинства авторов, речь идет о банальном склерозе печени. Некоторые считают, что цирроз характеризуется чрезвычайным богатством васкуляризации печеночной паренхимы, чем и объясняют отсутствие признаков повышения давления в портальной системе. Склероз, обнаруживаемый в печени, иногда встречается также в селезенке и поджелудочной железе, в последней главным образом в островках Лангерганса.

В огромном большинстве случаев поражение печени в клинической картине ничем себя не выявляет. Функциональные пробы печени в большинстве случаев также не дают ничего характерного. Редко обнаруживаются признаки функционального нарушения деятельности печени в виде легко провоцируемой гипергликемии и гликозурии, изменений в соотношении альбуминов крови. Описана преходящая желтуха, возникшая за 4-5 лет до появления нервных симптомов.

Специфическим симптомом для гепатоцеребральной дистрофии, обнаруживаемым в 60-70 % случаев, является роговbчное кольцо Кайзера - Флейшера. Оно представляет собой полоску пигмента зелено-коричневого цвета, шириной около 2 мм по задней поверхности роговицы на границе со склерой. Отложение пигмента может быть обнаружено и при простом осмотре, но более видно при осмотре с помощью щелевой лампы.

Часто встречаются анемия с гемолизом, тромбоцитопения, геморрагический синдром и другие гематологические нарушения как результат дисфункции печени. Также могут развиваться поражения других органов и систем. Почти у всех больных отмечаются изменения в системе свертывания крови в результате синтеза прокоагулянтов. Параллельно развивается «токсический аллергический капилляротоксикоз», что является причиной повышенной кровоточивости десен, носовых кровотечений, образования множественных кровоподтеков. Геморрагический синдром нередко задолго предшествует развитию неврологической симптоматики.

Постепенно развивается нарушение дезинтоксикационной функции печени, которая относительно рано приводит к расстройству метаболизма эстрагенов и других гормонов. Соответственно у женщин имеют место гормональные нарушения в виде дисменореи и спонтанных абортов и задержке полового развития и гинекомастии у мальчиков - подростков.

У части больных снижаются функции щитовидной и паращитовидной желез, что проявляется симптомами гипотиреоза и нарушения кальциевого обмена.

Поражение почек при гепатоцеребральной дистрофии проявляется нерезко выраженной протеинурией тубулярного характера. Реже возникают пиелонефрит, гломерулонефрит, цистит, мочекаменная болезнь. Однако, даже при длительном течении болезни почечная недостаточность практически не развивается.

Часто болезнь дебютирует нерезким снижением интеллекта, эмоциональными нарушениями, что приводит к ухудшению успеваемости в школе, изменениям в поведении.

### Диагностика гепатоцеребральной дистрофии

В типичных случаях диагностика гепатоцеребральной дистрофии не представляет особых затруднений. Наличие семейного анамнеза, симптомов поражения подкорковых узлов (дистония, характерный гиперкинез), кольца Кайзера - Флейшера с большой долей вероятности позволяет поставить правильный диагноз. Он может быть подтвержден путем обнаружения низкого уровня церулоплазмина (типично снижение менее 1 мкмоль\л) т и меди (снижение менее 9,4 ммоль\л) в сыворотке крови и повышением экскреции меди с мочой (повышение более 1,6 мкмоль или 50 мкг в сутки)

Основные диагностические критерии

· сочетанное поражение мозга и внутренних органов, в первую очередь печени;

· аутосомно-рецессивный тип наследования;

· дебют в детском, юношеском возрасте;

· экстрапирапидные симптомы: тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;

· экстраневральные симптомы: боль в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боль в костях и суставах, раннее разрушение зубов;

· нарушение медно-белкового обмена:

o роговичное кольцо Кайзера-Флейшера;

o снижение мадьсодержащего белка церулоплазмина в сыворотке крови;

o гиперэкскреция меди с мочой;

o повышение концентрации меди в биоптатах печени;

o ДНК-диагностика;

o высокий терапевтический эффект от применения медьсодержащих препаратов;

Дифференциальный диагноз с деформирующей мышечной дистонией, ювенильной формой паркинсонизма, рассеянным склерозом значительно затрудняется при отсутствии анамнестических данных о наследственном характере заболевания, отсутствии кольца Кайзера - Флейшера или признаков цирроза печени. Практически наличие дистонических явлений и тремора у лиц молодого возраста во всех случаях требует проведения лабораторных методов исследования для исключения диагноза гепатоцеребральной дистрофии. Важно также обследование родственников больного, так как при обнаружении снижения уровня церулоплазмина в крови, увеличения выделения меди с мочой нужно начать раннее лечение, которое может предотвратить поражение печени и мозга.

Течение и прогноз. Заболевание начинается исподволь, незаметно, но имеет прогрессирующий характер. Возможны периоды обострений и ремиссий. В нелеченых случаях оно неизбежно приводит к летальному исходу. Редко отмечаются случаи, когда продолжительность жизни превышает 10-летний срок от времени появления первых признаков заболевания, средняя продолжительность заболевания колеблется от 4 до 6 лет. Возможны варианты злокачественного течения заболевания, приводящие к летальному исходу в течение нескольких недель или месяцев.

### Лечение гепатоцеребральной дистрофии

### Лечение заболевания основывается на гипотезе, что дегенеративные изменения являются результатом чрезмерного увеличения количества меди в тканях организма. Рекомендуется диета № 5, бедная медью (запрещаются шоколад, какао, грибы, орехи, печень, устрицы), чтобы свести к минимуму отложения меди. Наиболее эффективной является терапия d-пеницилламином (Купренил). Регулярный прием препарата по 1,5-2 г. внутрь ежедневно сопровождается значительным клиническим улучшением или даже полным обратным развитием симптомов.Лечение d-пеницилламином следует дополнить назначением витамина В6, так как уровень его в организме в процессе лечения снижается. Раннее начало лечения пеницилламином - до развития необратимых изменений в мозге - обусловливает нормальное развитие ребенка. Систематический прием препарата сопровождается значительным удлинением сроков жизни больных.

# **Литература**

гепатоцеребральный заболевание патогенез дистрофия

1. Болезни нервной системы под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Шультмана, П.В. Мельничука. Москва «Медицина» 2001.

. И.А. Иванова-Смоленская «Болезнь Вильсона-Коновалова» Журнал «Нервы», 2006, № 4