

Болезнь Вильсона

Приведены сведения о болезни Вильсона, ее эпидемиологии, этиопатогенезе, патоморфологии, клинике, диагностике и лечении.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, клиника, диагностика, лечение

Болезнь Вильсона (БВ, гепатолентикулярная дегенерация) – хроническое заболевание, вызываемое наследственным избыточным накоплением меди, выражающееся в задержке ее выведения из организма и отложением в токсических количествах в печени (гепатит, фиброз или цирроз) и головном мозгу (дегенерация базальных ядер).

В 1912 г. английский невропатолог С.А. Вильсон впервые описал 12 семейных случаев синдрома прогрессирующей лентикулярной дегенерации, ассоциированной с циррозом печени (4).

Эпидемиология. БВ – редкое наследственное заболевание. Его частота составляет 3 на 100000 населения (гомозиготное носительство). Частота увеличена в регионах, где существуют близкородственные браки. Болеют подростки и молодые люди. К 15 годам проявляется клинически у половины больных. Нередко БВ впервые диагностируется в возрасте 40-50 лет (2).

Этиология. БВ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, передается отцами. Дефектный ген расположен на длинном плече 13-й хромосомы. К настоящему времени описано более 40 мутаций гена БВ, что объясняет различную степень нарушения транспорта меди и соответственно различие в клинической картине и биохимических данных в семьях больных БВ. Ген БВ кодирует катионтранспортирующий Р-тип АТФ-азного белка, осуществляющего трансмембранный перенос меди. Точная локализация этого протеина в гепатоците неизвестна, однако вероятнее всего он участвует в переносе меди из лизосом гепатоцитов в желчь. При его недостаточности в ткани печени накапливается избыточное количество меди, обладающее гепатотоксическим действием. Гетерозиготы по БВ составляют около 1 % клинически здоровых лиц. Они являются носителями патологического аллеля, и у них заболевание не развивается, хотя при биохимическом исследовании могут обнаруживаться аномалии обмена меди.

Патогенез. У здоровых людей из 4 мг меди, ежедневно потребляемой с пищей, около 2 мг всасывается и такое же количество выделяется с желчью, что обеспечивает баланс меди в организме. Продуктами с высоким содержанием меди являются: необработанная пшеница, бобы, горох, фасоль, печень, почки, моллюски, шоколад. При БВ экскреция меди с желчью составляет лишь 0,2-0,4 мг, что несмотря на повышение выделения с мочой до 1 мг/сут, приводит к ее избыточному накоплению в организме, в особенности в гепатоцитах и подкорковых ядрах мозга (хвостатое ядро, скорлупа), в которых содержание меди увеличивается в 50 и более раз по сравнению с нормой. В гепатоците медь включается в специфические металлоэнзимы: супероксиддисмутазу, цитохромоксидазу, моноаминоксидазу. Экскреция меди осуществляется с помощью транспортного белка ?2–церулоплазмина, относящегося к а2-фракции глобулинов. Включение меди в церулоплазмин происходит в аппарате Гольджи при участии продукта гена БВ – медьтранспортирующего АТФ-азного

протеина Р-типа, который также принимает участие в лизосомальной экскреции меди. С желчью экскретируется до 80 % всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке (2,3,4).

При БВ интестинальная абсорбция меди не изменена, при этом отмечается значительное снижение экскреции меди с желчью в основном за счет лизосомальной фракции, что приводит к накоплению ее в гепатоцитах, подкорковых ядрах мозга, роговице. Снижение экскреции меди связывают с дефицитом или полным отсутствием продукта гена БВ – церулоплазмينا

Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей почек, сердца, суставов). При быстром высвобождении меди возникает ферментопенический гемолиз. Это наблюдается при фульминантной форме БВ (3).

Избыточное накопление меди катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению мембран клеток и митохондрий, выходу лизосомальных энзимов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов – глутатиона и витамина Е. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. При накоплении меди в головном мозге появляется неврологическая и психическая симптоматика. Отложение меди в десцеметовой оболочке роговицы проявляется формированием колец Кайзера-Флейшера.

Патоморфология. Токсическое действие меди на ткань печени может проявляться в форме жировой дистрофии гепатоцитов, гепатита, фиброза и цирроза печени обычно макронодулярного типа. Электронная микроскопия выявляет вакуоли и крупные измененные митохондрии. Жировая инфильтрация может быть связана с перекисным окислением липидов и повреждением митохондрий. Можно видеть инфильтрацию межклеточного пространства лимфоцитами и волокнами коллагена. Кольца Кайзера-Флейшера образуются при отложении содержащего медь пигмента в десцеметовой оболочке по периферии задней поверхности роговицы (2).

Клиническая картина отличается полиморфизмом и определяется преобладанием симптомов поражения печени или нервной системы. Интенсивность проявлений и время их возникновения могут быть различными, однако обычно печеночная симптоматика предшествует неврологической.

Поражение печени не имеет каких-либо характерных черт и может проявляться любыми симптомами, свойственными жировому гепатозу, острому или хроническому гепатиту, фиброзу или циррозу печени. Могут наблюдаться слабость, диспепсические расстройства, боли в животе, гепато- и спленомегалия, желтуха, кожные «знаки», асцит, лихорадка, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др. В некоторых случаях, чаще у детей, БВ протекает остро, приводя к смерти при явлениях печеночно-клеточной недостаточности. Однако в большинстве случаев характерно длительное хроническое поражение печени с периодическими обострениями и ремиссиями, с желтухой, умеренной активностью трансаминаз, гипергаммаглобулинемией.

При прогрессировании процесса развивается фиброз и в последующем цирроз печени с сосудистыми звездочками, спленомегалией, асцитом и портальной гипертензией. Цирроз печени может длительное время протекать бессимптомно.

Однако он обнаруживается у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с БВ. Клинические проявления цирроза и его осложнения, а также биохимические тесты не отличаются от таковых при другой этиологии цирроза. Исключать БВ у больных циррозом печени необходимо при наличии следующих признаков: молодой возраст пациентов, нейропсихическая симптоматика, Кумбс-отрицательный гемолитический симптомокомплекс, семейный анамнез по БВ.

Нейропсихические симптомы обычно наблюдаются в более позднем возрасте, чем печеночные проявления. К наиболее частым признакам поражения нервной системы относятся тремор, мышечная ригидность, расстройства координации, брадикинезия, атаксия, хорееподобные движения, гипомимия, гиперсаливация, дискинезия, дизартрия, синдром органических изменений личности. В зависимости от особенностей симптоматики выделяют следующие формы БВ: паркинсоническую, псевдосклеротическую, дистоническую (дискинетическую) и хорейческую. Характерны крупноразмашистый тремор кистей в покое, напоминающий взмах крыла, который усиливается при произвольных движениях, спазмы лицевой мускулатуры, затруднение письма, изменения почерка, монотонная замедленная смазанная речь, дисфагия и дизартрия (1,2).

Интеллект вначале сохранен, хотя со временем развиваются различные нарушения психики от неврозов до психозов. Психические изменения наблюдаются примерно у 30 % пациентов с БВ и практически у всех больных с неврологической симптоматикой. Ранними симптомами являются изменение поведения, снижение работоспособности и способности к обучению. Позднее присоединяются изменения личности, лабильность настроения, повышенная эмоциональность, импульсивное и асоциальное поведение, депрессия, гиперсексуальность.

К числу других проявлений БВ относятся острые гемолитические кризы, которые могут предшествовать на несколько лет печеночным проявлениям, боли в костях вследствие их деминерализации и спонтанные переломы костей, гиперпигментация кожи. Патогномоничны кольца Кайзера-Флейшера – зеленовато-бурые кольца (цвета старой бронзы) по периферии роговицы, а иногда и на внутренней ее поверхности, лучше всего выявляемые щелевой лампой, которые отмечаются у 50 % больных. Их формирование обычно начинается с двух пятен на 6 и 12 часах, которые вытягиваются и замыкаются в кольца.

Диагноз. Необъяснимая дисфункция ЦНС (изменение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия), признаки гепатита, фиброза или цирроза печени, повышение уровня трансаминаз в крови наводят на мысль о возможности БВ. В случае типичной клинической картины выявление роговичных колец Кайзера-Флейшера подтверждает диагноз БВ, но их отсутствие не исключает его. Диагноз подтверждается пункционной биопсией печени с определением в ней меди: при БВ содержание меди в биоптате > 250 мкг/г сухого остатка и может достигать 3000 мкг/г, норма 15-60 мкг/г; исследованием концентрации церулоплазмينا в крови: при БВ – 0-1,25 мкмоль/л, норма – 1,25-2,81 мкмоль/л; изучением экскреции меди с суточной мочой: при БВ – 100-1000 мкг и выше, норма – 25-50 мкг.

D-пеницилламиновый тест – повышение суточной экскреции меди до уровня > 1500 мкг : в норме значительного увеличения экскреции меди с мочой не наблюдается.

Магнитно-резонансная томография при БВ может выявить изменения подкорковых ядер, расширение III желудочка, очаги поражения в таламусе, скорлупе и бледном шаре.

Все сибсы пробанда подлежат обязательному обследованию для исключения БВ, риск наличия которой составляет у них 25 % (1).

БВ – одно из немногих наследственных заболеваний, которые при современной диагностике успешно лечатся.

Лечение. Пациентам рекомендуется специальная диета с низким содержанием меди. Исключается печень, мозг, шоколад, индейка, какао, орехи, сухофрукты, фасоль, горох, чечевица, продукты из овса, ржаной хлеб и др. Предписывается бессолевой режим – соль содержит 0,7 г % меди. Не следует готовить и содержать пищу в медной посуде.

Препарат выбора – D пеницилламин (купренил) в начальной дозе 0,9 г/сут в 2 приема, до завтрака и перед сном. Он связывает медь и увеличивает ее суточную экскрецию с мочой до 1000-3000 мкг. Улучшение развивается медленно; требуется около 6 мес непрерывного приема препарата в этой дозе. У 25 % больных с поражением центральной нервной системы состояние может сначала ухудшаться и лишь после этого появляются признаки улучшения. Уменьшается или исчезает кольцо Кайзера-Флейшера. Речь становится более четкой, тремор и ригидность уменьшаются. Нормализуется психический статус. Восстанавливается почерк, что является хорошим прогностическим признаком. Улучшаются биохимические показатели функции печени. О неэффективности лечения можно говорить не ранее чем через 2 года при регулярном приеме оптимальных доз препарата. Это минимальный срок, необходимый для адекватной начальной терапии. Поддерживающая доза пеницилламина 0,15-0,3 г/сут продолжается в течение всей жизни. Побочные эффекты при лечении БВ пеницилламином наблюдаются примерно у 20 % больных. Они могут проявиться в первые недели лечения в виде аллергической реакции с лихорадкой и высыпаниями, лейкопенией, тромбоцитопенией и лимфаденопатией. Эти явления исчезают после отмены препарата. Во избежание побочных реакций в первые 2 нед. принимают преднизолон 20 мг/сут (1, 2, 3).

Для лечения БВ используют также триентин. Триентин обладает такой же эффективностью, как D-пеницилламин (для создания отрицательного баланса меди), но вызывает меньше нежелательных эффектов. Дозы триентина составляют 1-2 мг/сут, разделенных на три приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом оказывается сидеробластная анемия.

Если лечение пеницилламином или триентином невозможно, используют средства, осаждающие медь и мешающие, таким образом, ее всасыванию в кишечнике. Тетратиомолибдат образует комплексы с медью в желудочно-кишечном тракте и в сыворотке крови, что препятствует ее абсорбции и проникновению в ткани. Он рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем D - пеницилламин и триентин. Суточная доза 120 мг. Из побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения. Применяются также цинка сульфат 0,6-0,8 г/сут в порошке или в капсулах – конкурентная связь с медью в кишечнике, 0,4-0,6 г/сут при комбинированном лечении с пеницилламином; цинка ацетат по 50 мг 3 р/сут в перерывах между приемами пищи; калия сульфид по 2 мг 3 р/сут в капсулах во время еды.

При фульминантной форме БВ (которая обычно приводит к смерти больных) показана трансплантация печени. Неблагоприятными в прогностическом отношении признаками являются желтуха, асцит, высокий уровень билирубина, высокая активность АСТ в сыворотке и снижение протромбинового индекса (4).

Профилактика заключается в диагностике доклинических форм БВ, которые следует выявлять среди ближайших родственников (состоящие в первой степени родства) и определении у них меди в биоптате печени и суточной моче. Они подвергаются длительному лечению пеницилламином в дозе 0,15 г/сут.

Литература

- 1.Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона – Коновалова: радикальное улучшение прогноза. Врач, 2004 - № 12, -С.36 –38.
- 2.Краткое руководство по гастроэнтерологии/ Белоусова Е.А., Бродов Л.Е., Буеверов А.О. и др. Под редакцией Ивашкина В.Т. М.: М.-Вести, 2001. – 458 с.
- 3.Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004,- 717 с.
- 4.Трэвис С.П.Л. Гастроэнтерология: перевод с англ. М.: Мед. лит., 2002. – 629 с