

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА—КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ

М.Ф. Денисова, С.М. Донде, М.Б. Дыба, Н.Н. Музыка, Н.Т. Реминная, Н.В. Чернега
 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель: изучить клиничко-параклинические особенности болезни Вильсона—Коновалова в зависимости от возраста детей и формы болезни.

Пациенты и методы. Первично обследовано 24 ребенка с болезнью Вильсона—Коновалова в возрасте 3–18 лет. У всех больных наряду с общеклиническими методами обследования определены концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови, показатель суточной экскреции меди с мочой, проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, осмотр окулиста с использованием щелевой лампы, консультация невролога.

Результаты. У всех детей при поступлении в отделение выявлены клиничко-лабораторные признаки поражения печени: у 12 детей диагностирован гепатит, у 12 — цирроз печени. Установлено, что болезнь Вильсона—Коновалова в детском возрасте длительное время протекает латентно, клиничко-чески характеризуется в начальном периоде преимущественно признаками поражения печени, как правило, отсутствием кольца Кайзера—Флейшера и неврологической симптоматики, что затрудняет диагностику.

Выводы. Использование лабораторных исследований (концентрация меди в суточной моче, концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови), консультации окулиста, невролога позволяет своевременно поставить диагноз болезни Вильсона—Коновалова, назначить адекватный курс лечения. Для более раннего выявления болезни Вильсона—Коновалова, вторичной профилактики цирроза печени, повышения качества жизни больных необходимо исследовать показатели обмена меди у всех детей с не уточненной этиологией хронического гепатита.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона—Коновалова, гепатит, цирроз.

Введение

Болезнь Вильсона—Коновалова — редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированное нарушение обмена меди с избыточным ее накоплением в различных органах и тканях, преимущественно проявляющееся симптомами поражения печени и центральной нервной системы [2].

В 1912 г. английский невролог С. Вильсон описал изменения в головном мозге, типичные для гепатоцеребральной дистонии, при этом установил постоянное наличие цирроза печени и, как итог, описал клинику нового заболевания. Это заболевание он назвал прогрессивной лентиккулярной дегенерацией (лат. *lenticularis* — чечевицеобразный).

В 1960 г. Н.В. Коновалов предложил для данного заболевания название «гепатоцеребральная дистрофия», обосновывая это тем, что изменения в мозге при этой болезни не ограничиваются только лентиккулярными ядрами, и ее проявление иногда бывает даже более выражено в других отделах мозга.

В отечественной литературе это заболевание традиционно описывали под названием болезнь Вильсона—Коновалова. J. Walshe в 1983 г. предложил классификацию, построенную на клиничко-ских признаках заболевания, последовательности их появления, сочетании поражения печени и включающую бессимптомную, печеночную и смешанную формы болезни. В последнее время, в соответствии с международной терминологией и МКБ 10, это заболевание описывается под названием «болезнь Вильсона».

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа диагностируемых случаев данной патологии. В мире заболевание регистрируется с частотой 1 : 35–100 тыс. новорожденных; носительство патологического гена отмечается в 0,56 % случаев. В США частота выявления болезни Вильсона составляет 1 : 30 тыс. населения; носители мутантного гена, расположенного на 13-й хромосоме, обнаруживаются с частотой 1 : 90. Высокий уровень заболеваемости отмечается в регионах, где существуют близкородственные браки (Иран, Йемен, Ирландия), а также в Японии и на острове Сардиния. Так, в Японии болезнь Вильсона—Коновалова

диагностируется с частотой 1 : 30 тыс.; для сравнения: в Австралии — 1 : 100 тыс. населения [1].

Болезнь Вильсона—Коновалова встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Болезнь манифестирует в возрасте 8–16 лет, однако неврологические симптомы появляются только к 19–20 годам. У детей младше 5 лет проявления болезни Вильсона часто могут отсутствовать, хотя заболевание иногда диагностируется как у пациентов в возрасте до 3 лет, так и у людей старше 50 лет [2, 3]. Без лечения болезнь Вильсона—Коновалова приводит к летальному исходу вследствие печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу при наличии у родителей генетической мутации в локусе 13q14,3 в АТР7В гена, расположенного на длинном плече 13-й хромосомы [4, 5].

В основе развития гепатолентиккулярной дегенерации лежат следующие механизмы:

- мутация медной АТФ-азы Р-типа с последующим нарушением выведения из печени фракции меди с желчью, так называемой регуляторной меди, поддерживающей в физиологических условиях отрицательный баланс меди в организме;
- вторично обусловленное снижение скорости включения меди в церулоплазмин (медьвыводящий или медьтранспортирующий белок), обладающий транспортной функцией;
- постепенное токсическое накопление и поражение органов-мишеней (печень, почки, мозг, сердце и т.д.).

Таким образом, в патогенезе заболевания ведущую роль играет нарушение экскреции меди с желчью вследствие дефекта гена, который кодирует продукцию в гепатоцитах специфической АТФ-азы, определяющей транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение с лизосомами в желчь. При этом в крови снижается уровень церулоплазмينا (медьвыводящего белка).

Учитывая, что в основе заболевания лежит врожденный дефект метаболизма меди, изучение ключевых звеньев патогенеза и особенностей клиничко-параклиничко-ского течения болезни Вильсона—Коновалова у детей представляет интерес не только для детской гепатологии,

но и для медицинской науки в целом, в связи с необходимостью оценки темпов прогрессирования заболевания и составления прогноза болезни у взрослых.

Цель работы — изучить особенности клинико-пара-клинического течения болезни Вильсона—Коновалова в зависимости от возраста детей и формы болезни.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе отделения заболеваний печени и органов пищеварения ГУ «Институт ПАГ АМН Украины». В настоящее время ретроспективное исследование включено 24 ребенка с диагнозом болезни Вильсона—Коновалова, которых обследовали и лечили в отделении за 2009–2011 гг.

Всем больным проводили общеклиническое исследование крови с определением стандартных показателей, биохимическое исследование крови («печеночные пробы») в лабораториях Института ПАГ НАМН Украины. Уровень церулоплазмينا и меди в сыворотке крови, суточную экскрецию меди с мочой исследовали в лаборатории аналитической химии и мониторинга токсических соединений ГУ «Института медицины труда АМН Украины». Уровень суточной экскреции меди с мочой определяли количественным методом многоэлементного анализа на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой (ICP-AES) серии Optima 2100 фирмы Perkin-Elmer (США). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили в отделении ультразвуковой диагностики Института ПАГ. Все больные были осмотрены окулистом с использованием щелевой лампы для выявления отложения меди в роговице глаза (кольцо Кайзера—Флейшера). Все дети консультированы неврологом в отделении психоневрологии Института ПАГ НАМН Украины.

Первично обследовано 24 ребенка с болезнью Вильсона—Коновалова в возрасте 3–18 лет. Соотношение по полу: 13 мальчиков, 11 девочек. Начальные клинические проявления у детей ранее трех лет не отмечались.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех наблюдаемых детей заболевание протекало в течение многих лет латентно, симптомы болезни были неспецифичны или выявлялись при случайном обследовании, причиной которого была диагностированная гепатомегалия или изменение биохимических показателей (повышение активности трансаминаз). Случаи болезни Вильсона—Коновалова в семье установлены у 2 больных.

Период медицинского наблюдения от момента первичной манифестации заболевания до постановки диагноза составлял в среднем 1–2 года.

У всех детей при поступлении в отделение выявлены клинико-лабораторные признаки поражения печени, из них у 12 детей диагностирован гепатит, у 12 — цирроз печени.

Клинически хронический гепатит характеризовался повышенной утомляемостью, слабостью (6 больных), снижением аппетита (2), желтушным окрашиванием склер и кожи (3), болевым абдоминальным синдромом, умеренной гепатомегалией, у части детей — гепатоспленомегалией, наличием «малых печеночных знаков» (телеангиectазии, пальмарной эритемы). Кольцо Кайзера—Флейшера диагностировано у 2 обследованных. Типичные для болезни Вильсона—Коновалова неврологические симптомы (экстензорный тремор, мышечная дистония) ни в одном случае не выявлены.

При УЗИ гепатобилиарной системы диагностировано увеличение размеров печени, умеренное диффузное

повышение эхогенности паренхимы, в ряде случаев (2 больных) — увеличение размеров лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке.

По результатам биохимических исследований, у 12 детей выявлен синдром цитолиза (у 7 — минимальная активность, у 5 — умеренная), у 6 — печеночно-клеточная недостаточность в стадии компенсации, у 3 — иммуноспалительный; показатели периферической красной крови были в пределах нормы, ускорение СОЭ отмечено у 4 обследованных.

Среднее содержание церулоплазмينا в сыворотке крови составило 12,1 мг/дл, что ниже средних значений нормы (22,0–61,1 мг/дл).

При анализе суточной экскреции меди с мочой установлен высокий ее уровень по сравнению с показателями нормы — 0,4 мг/л (норма — 0,04–0,15 мг/л).

Цирроз печени диагностирован у 12 детей (из них 8 подростков), различий по полу не выявлено. Анализ анамнеза заболевания показал, что 6 подростков наблюдались по месту жительства с диагнозом «криптогенный гепатит» на протяжении 1–2 лет, один больной — по поводу цирроза печени не установленной этиологии. При поступлении больные жаловались на периферические отеки (6 детей), увеличение размеров живота (2), слабость, утомляемость (6), сонливость (2), раздражительность (2), снижение аппетита (10), ощущение покалывания в пальцах рук (1), судороги в мышцах ног и рук (1), носовые кровотечения (2), желтушное окрашивание склер и кожных покровов (2).

Общее состояние у больных с отечно-асцитическим синдромом расценивалось как тяжелое: вынужденное положение в постели, подавленное настроение, значительное увеличение размеров живота, гепатоспленомегалия, кожные расчесы, *acne vulgaris*, экхимозы на коже бедер и голеней. Пальпаторно поверхность печени неровная, с острым краем, консистенция плотная. Селезенка пальпировалась на 3–4 см ниже реберной дуги. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1–1,5 см от *liniae medioclavicularis*, тоны сердца приглушены, ритмичны. Инспираторная одышка. Сравнительная перкуссия грудной клетки выявила притупление перкуторного звука справа ниже угла лопатки, там же ослабленное везикулярное дыхание. Пальмарная эритема, телеангиectазии диагностированы у всех обследованных, а желтушное окрашивание кожных покровов туловища, склер — у 2 больных. Кольцо Кайзера—Флейшера диагностировано у 5 из 12 больных.

У всех обследованных диагностированы характерные для болезни печени биохимические синдромы. Показатели синдрома цитолиза (активность АлАТ, АсАТ, уровень общего билирубина и его прямой фракции) свидетельствовали об умеренной активности воспалительного процесса, хотя в то же время показатели иммуновоспалительного синдрома были очень высокими. Так, среднее содержание в сыворотке γ -глобулинов составило 30,7%, показатель тимоловой пробы — 13,4 ед., что свидетельствовало об активной продукции аутоантител к различным структурам гепатоцитов. Следует также отметить наличие у 9 больных диспротеинемии, характеризующейся повышением не только показателей γ -фракции, но и показателей α_1 , α_2 и β - фракций гамма-глобулинов.

У 8 из 12 обследованных на значительное нарушение синтетической функции печени указывали низкие показатели содержания в крови альбуминов 39,44% больных и протромбинового индекса у 56,3% больных, что свидетельствовало о стадии декомпенсации. Класс С по

Чайлд—Пью діагностикован у 2 больных, В — у 4, А — у 7 обследованных. Синдром холестаза діагностикован у 8 из 12 больных, при этом у 1 подростка уровень общего билирубина составил 169 мкмоль/л, а прямой фракции — 140 мкмоль/л.

УЗИ-признаки цирроза печени были неоднотипными. У 4 больных размеры печени не были увеличены, наблюдалась бугристость ее контуров, извитость глассоновой капсулы, умеренное повышение эхогенности паренхимы печени, наличие хвостатой доли, мелких гиперэхогенных узлов. У 6 подростков печень была увеличена преимущественно за счет левой доли, наблюдалось уплотнение капсулы, множество мелких линейных гиперэхогенных включений, избыток соединительной ткани в области ворот и между долями, наличие свободной жидкости в нижних фланках, а также увеличение размеров селезенки, диаметра *v.portae*, двух- или однофазный спектр кровотока в печеночных венах. У двух больных діагностикован выраженный асцит, у одного из этих больных в правой плевральной полости определялась свободная жидкость (более 30 мл).

Отмеченные в анамнезе в единичных случаях повышение мышечного тонуса, ощущение покалывания в пальцах рук расценивали как один из неврологических симптомов болезни Вильсона — дистонии.

Среднее содержание церулоплазмينا в сыворотке крови составило 10,2 мг/дл (при норме 22–61 мг/дл). Экскреция меди с мочой равнялась 0,53 мг/л и не имела существенных отличий от аналогичного показателя у детей с хроническим гепатитом.

Результаты наших исследований совпали с опубликованными в педиатрической литературе данными [2], констатирующими латентность течения заболевания, преобладание печеночной формы болезни, увеличение частоты формирования цирроза печени с повышением возраста пациента, наличие кольца Кайзера—Флейшера у подростков с циррозом печени.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что болезнь Вильсона в детском возрасте длительное время протекает латентно, клинически характеризуется в начальном периоде преимущественно признаками поражения печени и, как правило, отсутствием неврологической симптоматики и кольца Кайзера—Флейшера, что затрудняет диагностику. Использование комплекса лабораторных исследований (содержание меди в суточной моче, количество церулоплазмينا в сыворотке крови), консультаций окулиста, невролога позволяет своевременно поставить диагноз болезни Вильсона.

Выводы

Таким образом, необходимо исследовать показатели обмена меди у всех детей с не уточненной этиологией хронического гепатита, своевременно направлять их в специализированные гастроэнтерологические отделения для проведения дифференциальной диагностики, выбора рациональной патогенетической терапии. Это в итоге будет способствовать раннему выявлению болезни Вильсона—Коновалова, вторичной профилактики цирроза печени, снижению уровня инвалидизации пациентов, повышению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Болезнь Вильсона у детей / А.А. Баранов, Б.С. Каганов, М.Э. Багаева // Вопросы современной педиатрии: науч.-практ. журнал Союза педиатрии России. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 65—73.
2. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики / Т.С. Четкина, А.С. Потапов, О.М. Цирульникова [et al.] // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — № 3 (1). — С. 41—47.
3. Козлова Н.М. Болезнь Вильсона — Коновалова / Н.М. Козлова, К.В. Гвак, Л.Ш. Гаджибалаева // Сибирский мед. журнал. — 2011. — № 5. — С. 125—129.
4. Gromadzka G. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism / G. Gromadzka, G. Chabik, T. Mendel // J. of Genetics. — 2010. — Vol. 89, № 4. — P. 256—261.
5. Iron metabolism and the role of HFE gene polymorphisms in Wilson disease / J. Pfeiffenberger, D.N. Gotthardt, T. Herrmann [et al.] // Liver Int. — 2012. — Jan.; Vol. 32 (1). — P. 165—170.

КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ПЕЧІНКОВОЇ ФОРМИ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА—КОНОВАЛОВА В ДІТЕЙ

М.Ф. Денисова, С.М. Донде, М.Б. Діба, Н.М. Музика, Н.Т. Ремінна, Н.В. Чернега

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Мета: вивчити клініко-параклінічні особливості хвороби Вільсона—Коновалова залежно від віку дітей та форми хвороби.

Пацієнти та методи. Первинно обстежено 24 дитини з хворобою Вільсона—Коновалова віком 3–18 років. В усіх хворих поряд із загальноклінічними методами обстеження визначено концентрацію церулоплазмину в сироватці крові, добову екскрецію міді з сечею, проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та позачеревного простору, консультацію окуліста з використанням щільової лампи, консультацію невролога.

Результати. У всіх дітей при надходженні у відділення виявлено клініко-лабораторні ознаки ураження печінки: у 12 хворих діагностовано гепатит, у 12 — цироз печінки. Встановлено, що хвороба Вільсона—Коновалова в дитячому віці тривалий час має латентний перебіг, клінічно характеризується на початковому етапі переважно ознаками ураження печінки, відсутністю кільця Кайзера—Флейшера та неврологічної симптоматики, що запобігає своєчасній діагностиці захворювання.

Висновки. Використання спеціальних лабораторних досліджень (концентрація церулоплазмину в сироватці крові), консультації окуліста, невролога дає змогу своєчасно встановити діагноз хвороби Вільсона—Коновалова та призначити адекватний курс терапії. Слід зазначити, що для більш раннього виявлення хвороби Вільсона—Коновалова, вторинної профілактики цирозу печінки, підвищення якості життя пацієнтів необхідно встановлювати показники обміну міді у всіх хворих з не уточненою етіологією хронічного гепатиту.

Ключові слова: діти, хвороба Вільсона—Коновалова, гепатит, цироз.

CLINICAL VARIANTS OF THE HEPATIC FORM OF WILSON'S DISEASE IN CHILDREN

M.F. Denysova, S.M. Donde, M.B. Dyba, N.N. Muzyka, N.T. Reminnaya, N.V. Chernega

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

The aim — to explore the clinical and paraclinical features of Wilson's disease, depending on the age of the children and the form of the disease.

Patients and methods. Primarily 24 children with Wilson's disease at the age of 3–18 years were examined. In addition to general clinical methods of examination, was determined the concentration of ceruloplasmin in the blood serum and the rate of daily copper excretion in the urine of all the patients. They also had ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space, ophthalmologist checkup with a slit lamp and advisory of the neurologist.

Outcomes. All the children at admission had clinical laboratory characters (signs) of liver disease, of whom 12 were diagnosed with hepatitis B, 12 — cirrhosis of the liver. According to the data obtained, Wilson's disease in children for a long time was latent, and was clinically characterized in the initial period mainly by signs of liver damage, absence of Kayser—Fleischer ring and neurological symptoms, making it difficult to diagnose it.

Conclusion. The use of laboratory tests (the concentration of copper in daily urine, the concentration of ceruloplasmin in the blood serum), advisory of the ophthalmologist and neurologist allowed to determine early the diagnosis of the Wilson's disease, to assign an adequate course of treatment. We consider it necessary to recommend the study of copper metabolism indices in all children with unknown etiology of chronic hepatitis B for early detection of Wilson's disease, secondary prevention of cirrhosis of the liver, improvement of the quality of life of patients.

Key words: children, Wilson's disease, hepatitis, cirrhosis.

Сведения об авторах:

Денисова Маргарита Федоровна — д-р мед. н., проф., руководитель отделения болезней печени и органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, ул. Майбороды, 8, тел. 483-62-32.

Донде Светлана Максимовна — канд. мед. н., врач высшей категории, зав. отделения гастроэнтерологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, ул. Майбороды, 8, тел. 483-62-36.

Дыба Марина Борисовна — канд. мед. н., науч. сотр. отделения болезней печени и органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, ул. Майбороды, 8, тел. 483-62-36.

Музыка Наталья Николаевна — канд. мед. н., ст. н. сотр. отделения болезней печени и органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, ул. Майбороды, 8, тел. 483-62-36.

Реминная Наталья Тарасовна — врач-ординатор отделения гастроэнтерологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», врач высшей категории, 04050, ул. Майбороды, 8, тел. 483-62-36.

Чернега Наталья Викторовна — канд. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения болезней печени и органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, ул. Майбороды, 8, тел. 483-62-36.

Статья поступила в редакцию 11.06. 2013 г.

НОВОСТИ

**Найден белок,
влияющий на развитие плода**

Исследователи из Колумбийского университета в Нью-Йорке обнаружили новую важную роль белка остеокальцина для развития плода в утробе.

В ходе эксперимента на лабораторных мышах удалось выяснить, что остеокальцин, являющийся специфическим маркером метаболизма костной ткани, способен проникать через плацентарный барьер и влиять на

формирование мозга плода. Специалисты пояснили, что при недостаточном количестве этого белка в организме беременной нарушается развитие мозга плода, в частности участков, отвечающих за эмоции и память.

Эксперты полагают, что аналогичная ситуация происходит и у женщин. Планируется проведение дальнейших исследований для выяснения данного вопроса.

Источник: <http://medexpert.org.ua/>