

*Вахлова И.В.<sup>1</sup>, Сафронова Л.Е.<sup>1</sup>, Овчинникова С.В.<sup>2</sup>, Новогилова Е.П.<sup>2</sup>, Зигулева Л.М.<sup>2</sup>*

## **Болезнь Вильсона у детей. Сложный для диагностики клинический случай**

1-ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург;  
2-ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург

*Vahlova I.V., Safronova L.E., Ovchinnikova S.V., Novogilova E.P., Ziguleva L.M.*

### **Wilson's disease in children. Clinical case difficult for diagnostics**

#### **Резюме**

Представлено клиническое наблюдение ребенка с болезнью Вильсона. Данный клинический случай необычен тем, что на протяжении всего периода наблюдения сохранялся нормальным уровень церулоплазмينا крови, а повышение экскреции меди с мочой длительное время было диагностически не значимо, что затруднило раннюю диагностику заболевания. **Ключевые слова:** болезнь Вильсона, дети, поражение печени

#### **Summary**

Clinical supervision of the child with Wilson's disease is presented. This clinical case is unusual that throughout the entire period of supervision level of ceruloplasmin of blood remained normal, and increase of an excretion of copper with urine a long time diagnostic wasn't significant that complicated early diagnostics of a disease.

**Key words:** Wilson's disease, children, liver defeat

#### **Введение**

Болезнь Вильсона – редкое наследственное (аутосомно-рецессивное) заболевание, обусловленное нарушением обмена меди с накоплением ее в печени, мозге, почках и других органах [1]. Накопление меди в различных органах развивается в определенной последовательности: сначала в печени, затем в ЦНС, роговице глаза, почках, сердце, костях. Это обуславливает ступенчатость течения заболевания и особенности его клинических проявлений в разном возрасте [1,2]. У детей в основном диагностируют абдоминальную (печеночную) форму. Она наблюдается в так называемый преневрологический период болезни, манифестирует в возрасте от 5 до 17 лет [1,3,4]. Симптомы поражения печени при болезни Вильсона весьма разнообразны: бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз, клиника острого или хронического гепатита, цирроза печени, может быть фульминантный гепатит. К диагностическим критериям болезни Вильсона относят снижение концентрации церулоплазмينا в крови, повышение суточной экскреции меди с мочой, кольцо Кайзера-Флейшнера, повышение содержания меди в сухом остатке печени, определение мутаций гена АТР7В, ответственного за развитие заболевания [3,4,5,6].

При отсутствии лечения наступает летальный исход, связанный с развитием декомпенсированного цирроза печени, фульминантного гепатита. При адек-

ватном и своевременно начатом лечении через 3-5 лет после начала терапии у 80% больных происходит полное исчезновение симптомов [1,2,4]. Болезнь Вильсона внесена в список орфанных заболеваний в РФ. В Свердловской области в регистр включены 8 детей с болезнью Вильсона.

#### **Клинический пример**

Девочка Р., впервые поступила в гастроэнтерологическое отделение ОДКБ №1 г. Екатеринбурга в июне 2011 г. в возрасте 7 лет 10 месяцев с жалобами на рвоту, съеденной пищей, приносящую облегчение; сниженный аппетит; вялость, утомляемость; длительное повышение температуры тела до 37° С неясного генеза; отставание в физическом развитии.

Из анамнеза жизни заслуживает внимание неблагоприятное течение беременности у матери: грипп в I триместре; отягощенная наследственность по аутоиммунному тиреондиту по женской линии, по онкозаболеваниям; отставание в физическом развитии с 1 года.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые повышение уровня трансаминаз обнаружено случайно в возрасте 1 года 8 месяцев при обследовании по поводу бронхопневмонии. Следующее обследование в возрасте 6,5 лет выявило повышение активности АЛТ/АСТ (в 5 и 2 раза соответственно), гепатомегалию. На протяжении следующего года изменения в биохимическом анализе крови сохранялись на прежнем уровне

на фоне лечения гепатопротекторными препаратами (урсофальк, фосфоглив, эссенциале). В 7,5 лет (март 2011 г.) девочка впервые обследуется в гастроэнтерологическом отделении ДМБ №9 г. Екатеринбурга, где исключаются вирусные гепатиты, проводится биопсия печени. Заключение патологистологического исследования биоптатов: болезнь накопления, неидентифицированная, больше данных за липидоз.

При обследовании в ОДКБ №1 (7 лет 10 мес, июнь 2011 г.) выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени (УЗИ, статическая сцинтиграфия печени, МРТ брюшной полости), синдром цитоллиза (АЛТ до 247 МЕ/л (6,3 нормы), АСТ до 207 МЕ/л (4,4 нормы), ГГТП до 69 МЕ/л (4 нормы)); гиперамилаземия до 612 МЕ/л (6 норм). Показатели липидограммы в норме. Для этиологической расшифровки поражения печени определялись маркеры вирусных гепатитов В, С, ВИЧ, антитела к токсоплазме, вирусам простого герпеса, вирусу Эпштейн-Барр – результат отрицательный. Выявлены антитела к цитомегаловирусной инфекции Ig G (7,67 МЕ/мл, норма до 1,2 МЕ/мл), Ig M, ДНК – не выявлены. Церулоплазмин в сыворотке крови – 0,29 г/л (норма 0,2-0,4 г/л), содержание меди в плазме крови – 18,3 мкмоль/л (норма), суточная экскреция меди с мочой 0,67 мкмоль/сут (норма). Для исключения болезней Гоше и Нимана-Пика проведена костно-мозговая пункция – данных за болезни накопления нет.

В августе-сентябре 2011 г. девочка находилась в отделении гастроэнтерологии РДКБ Минздравсоцразвития России. При обследовании исключались вирусные, аутоиммунные, наследственные заболевания печени. Антитела к глицину IgA 3 МЕ/мл (норма до 12), IgG 9 МЕ/мл (норма до 12); антитела к тканевой трансглутаминазе IgA 0,685 МЕ/мл (норма до 12), IgG 1,536 МЕ/мл (норма до 12). Антитела к цитоплазме нейтрофилов, к нативной ДНК не обнаружены. Альфа-фетопроин, активность креатинфосфокиназы, уровень  $\alpha 1$ -антитрипсина – в норме. Энзимодиагностика болезни Гоше (бета-D-галактозидаза, бета-D-глюкозидаза, хитотриозидаза), данные проведения тандемной массспектрометрии (исключение аминокислотопатий, органических ацидурий, дефектов митохондриального бета-окисления) – результаты отрицательные. Молекулярно-генетическая диагностика мутаций гена наследственного гемохроматоза HFE (МГНЦ РАМН): с вероятностью 99,5% мутации C282Y и H63D не обнаружены. При пересмотре биоптатов печени профессором Е.С. Тумановой описано крупно- и мелкоклеточное ожирение печени. Для диагностики болезни Вильсона проведена проба с купренилом, показавшая отсутствие диагностически значимого повышения суточной экскреции меди с мочой: до провокации – 101 мкг/сут (норма 0-60), после провокации – 231 мкг/сут (норма 0-60). Концентрация церулоплазмينا – 28 мг/дл (норма 22-58). Кольцо Кайзера-Флейшнера не определялось. Ребенок был выписан с диагнозом: Хронический гепатит неясной этиологии.

При контрольном обследовании в декабре 2011 г. в г. Екатеринбурге в ОДКБ №1 уровень АЛТ/АСТ сохранялся повышенным в 4 и 1,5 раза соответственно, уровень церулоплазмينا оставался в норме, повышение экскреции меди в моче было диагностически незначимым.

Скрининговое медико-генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре РАМН в феврале 2012 г. выявило мутацию гена АТР7В с.3207C>A в гетерозиготном состоянии. За прошедшие к этому времени полгода у девочки появились тремор пальцев рук, носовые кровотечения.

Контрольное обследование в РДКБ в марте 2012 г. (8,5 лет) впервые выявило такие критерии болезни Вильсона как повышение суточной экскреции меди в пробе с купренилом до 1032–1901 мкг/сут, легкое напыление желтого пигмента у лимба с внутренней стороны (начальная стадия кольца Кайзера-Флейшнера), при этом уровень церулоплазмينا оставался нормальным – 29 мг/дл. МРТ головного мозга – без патологии; ЭЭГ – эпилептиформной активности нет. На основании проведенного обследования выставлен диагноз: Болезнь Вильсона, печеночная форма. С апреля 2012 г. начата патогенетическая терапия D-пеницилламином (купренилом) в дозе 20 мг/кг. Через 3 месяца от начала терапии наблюдалось статистически значимое уменьшение активности трансаминаз: АЛТ 48-57 МЕ/л, АСТ 45-56 МЕ/л; ГГТП снизилась до 31 МЕ/л.

В октябре 2012 г. (9 лет) проведено исследование образца ДНК пациентки Р. методом прямого автоматического секвенирования с целью поиска мутаций во всей кодирующей последовательности гена АТР7В. Выявлены мутации с.3207C>A (p.His1069Gln) и с.1847G>A (p.Arg616Gln) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило поставить точку в диагностике болезни Вильсона у данного ребенка. Через год от начала терапии (март 2013 г.) достигнута биохимическая ремиссия заболевания: АЛТ 11 МЕ/л, АСТ 22 МЕ/л, ГГТП 13 МЕ/л.

## Заключение

Данный клинический случай необычен тем, что на протяжении всего периода наблюдения сохранялся нормальным уровень церулоплазмينا крови, а повышение экскреции меди с мочой длительное время было диагностически не значимым, что затруднило раннюю диагностику заболевания. Несмотря на то, что болезнь Вильсона встречается редко, у всех пациентов до 30 лет с этиологически неясным поражением печени требуется её исключение, поскольку отсутствие патогенетической терапии ускоряет развитие летального исхода. ■

*Вахлова И.В., Сафронова Л.Е., Овчинникова С.В., Новожилова Е.П., Зигулева Л.М., ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург; ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург*

**Литература:**

1. Вельтишев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы. М.: Медицина, 1998. 10-30.
2. Надинская М.Ю. Болезнь Вильсона. Русский медицинский журнал 2001; 3 (2): 24-4.
3. Четкина Т.С., Потапов А.С., Цирульникова О.М., Сенякович В.М., Туманова Е.Л. Болезнь Вильсона у детей варианты манифестации и трудности ранней диагностики. Вопросы диагностики в педиатрии 2011; 3 (1) 41- 7.
4. Щербакова М.Ю., Строкова Т.В., Потапов А.С. и соавт. Болезнь Вильсона у детей: варианты дебюта и трудности диагностики. Педиатрия 2008; 87 (5): 59-7.
5. Wilson D.S., Phillips M.J., Cox D.W., Roberts E.A. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. J. Pediatr. 2000; 137 (5): 719-4.
6. Jimenez G., Cambronero V., Morales C. et al. Wilson's disease: pediatric experience in Costa Rica. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 32 (4): 274-5.