

## От редакции

Детской поликлинике Газпрома исполняется 10 лет. Опыт работы высококвалифицированных специалистов, широкие возможности комплексного обследования, преемственность работы врачей поликлиники, взаимодействие с научными и лечебно-диагностическими учреждениями города Москвы позволяет диагностировать и проводить терапию даже в случаях сложной и редкой патологии, такой как заболевание Вильсона–Коновалова.

**Е.А. Мытникова, Т.В. Поздеева, О.В. Караштина, М.Б. Шабат, Т.С. Бердникова**

Филиал № 2 Поликлиники ОАО «Газпром», Москва

# Болезнь Вильсона–Коновалова у детей: семейный случай с ранним прогрессированием

## Контактная информация:

Мытникова Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог филиала № 2 Поликлиники ОАО «Газпром»

Адрес: 119192, Москва, Мичуринский пр-т, 19, корпус 5, тел.: 8(495)631-50-03;

Статья поступила: 17.05.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

102

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, — тяжелое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризуется сочетанным поражением головного мозга и внутренних органов (в первую очередь, печени).

Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность ГЛД в популяции составляет в среднем 2–3:100 000 населения при частоте гетерозиготного носительства 1:100 [1].

ГЛД впервые описана С. Westphal (1883) и А. Strumpell (1898) и названа «псевдосклерозом» (болезнь Вестфала–Штрюмпеля) из-за своего клинического сходства с рассеянным склерозом. В. Kauser (1902) и В. Fleisher (1903) впервые отметили отложение зеленовато-бурого пигмента в роговице у подобных больных, названное впоследствии кольцом Кайзера–Флейшера. В 1912 г. S. Wilson опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания с сочетанным поражением печени и мозга, дебютом в молодом возрасте и прогрессирующей ригидностью, дисфагией, дизартрией, гиперкинезами, психическими расстройствами при отсутствии признаков поражения пирамидных путей; двусторонними изменениями чечевицеобразных ядер и цирро-

зом в печени — при морфологическом исследовании. В 1921 г. псевдосклероз Вестфала–Штрюмпеля и прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Вильсона объединили в одно заболевание — гепатолентикулярную дегенерацию. В 1948–1952 гг. были выявлены нарушения обмена в виде дефицита медь-содержащего белка — церулоплазмينا в плазме, а также повышенного отложения меди в печени, почках, мозговой ткани и гиперэкскреции ее с мочой. В 1956 г. J. Walshe синтезировал из пенициллина новый высокоэффективный препарат — Д-пеницилламин для лечения больных с ГЛД.

В России учение о ГЛД связано в первую очередь с именем Н. Коновалова и его школы в НИИ неврологии АМН СССР, где была разработана подробная классификация болезни (1948, 1960 гг.), а также доказано, что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер («гепатоцеребральная дистрофия» по Н. Коновалову) [2]. В 1993 г. выявлен патологический ген болезни Вильсона — АТР7В, расположенный на 13-й хромосоме, а в настоящее время идентифицировано уже более 300 мутаций, что объясняет полиморфизм клинических проявлений и течения этой болезни [3].

**E.A. Mytnikova, T.V. Pozdeeva, O.V. Karashtina, M.B. Shabat, T.S. Berdnikova**

Policlinic № 2 of «Gazprom», Moscow

# Wilson's disease in children: a family case with an early progression

Начальные клинические проявления болезни разнообразны и редко выявляются у больных до достижения ими 5-летнего возраста. Развернутая клиническая симптоматика характеризуется значительным разнообразием, обусловлена недостаточной экскрецией меди из организма и ее накоплением в разных органах и системах в определенной последовательности. Первоначально медь накапливается в печени (бессимптомный период болезни), затем в ЦНС, роговице глаза, почках, сердце, костях. В связи с этим преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста: у детей, в основном, диагностируют нарушения функции печени (печеночная форма), на 2 и 3-м десятилетиях жизни преобладают неврологическая симптоматика (у 34% пациентов) и нарушения психики (нейропсихическая форма в 10% случаев), но возможно сочетание обеих форм. Неврологические нарушения включают экстрапирамидную симптоматику: обеднение мимики, избыточную саливацию, расстройства речи и координации движений, тремор, нарушения мелкой моторики, походки. Симптомы нарушения функции печени при болезни Вильсона у детей чрезвычайно вариабельны и имеют тенденцию к манифестации в возрасте 8–12 лет, хотя описаны случаи развития цирроза печени уже в возрасте 3 лет. Психические нарушения проявляются компульсивно-импульсивным поведением, агрессивными реакциями, фобиями. Патогномоничным симптомом является обнаружение желто-коричневого кольца по периферии роговицы (кольцо Кайзера–Флейшера). Иногда его можно рассмотреть только с помощью щелевой лампы. Накопление меди в роговице происходит после насыщения медью печени [4–7].

Таким образом, основными диагностическими критериями болезни Вильсона являются:

- сочетанное поражение мозга и внутренних органов, в первую очередь печени;
- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- дебют в детском, юношеском возрасте;
- экстрапирамидные симптомы: тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;
- экстрапеченочные симптомы: боль в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боль в костях и суставах, раннее разрушение зубов;
- нарушение медно-белкового обмена:
  - роговичное кольцо Кайзера–Флейшера;
  - снижение уровня медь-содержащего белка церулоплазмينا в сыворотке крови;
  - гиперэкскреция меди с мочой;
  - повышение концентрации меди в биоптатах печени;
  - ДНК-диагностика;
  - высокий терапевтический эффект от применения медь-содержащих препаратов [5, 8].

Кроме поражения печени и нервной системы при болезни Вильсона могут наблюдаться поражения других органов (10%): почек (в частности, почечных канальцев) — в результате отложения меди (тубулопатия) и опорно-двигательного аппарата (остеопороз, рахит,

остеомаляция, спонтанные переломы и т.д.). В случае выраженного цитолиза гепатоцитов и массивного выброса меди в кровоток в результате повреждения мембран эритроцитов может развиваться гемолитическая анемия. У части пациентов наблюдаются задержка полового развития, гинекомастия, аменорея [5, 8].

Несмотря на многообразие клинической симптоматики, для постановки диагноза болезни Вильсона достаточно триады признаков: поражение печени, неврологические нарушения, кольцо Кайзера–Флейшера [5, 8].

Пациентка С., 9 лет, впервые обратилась к кардиологу Поликлиники ОАО «Газпром» в 2007 г. с жалобами на слабость, вялость, повышенную утомляемость, периодические боли в коленных суставах при ходьбе.

Семейный анамнез не отягощен, родители ребенка и близкие родственники считают себя здоровыми. Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х срочных родов; раннее развитие без особенностей. Прививки — по возрасту. Перенесенные болезни: частые ОРВИ, неоднократно — ангина; с 2005 г. наблюдалась кардиологом по поводу открытого овального окна со сбросом. В биохимических анализах крови и по данным УЗИ органов брюшной полости ранее патологии не выявлялось.

При осмотре отмечены особенности фенотипа ребенка: бледность кожных покровов с желтушным оттенком, мелкая геморрагическая сыпь на голених, пастозность голеней и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца звучные, раздвоение второго тона в 5-й точке, мягкий систолический шум на верхушке и в 5-й точке. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, одышки нет. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в точке проекции желчного пузыря. Пальпаторно печень и селезенка не увеличены. Дизурических явлений нет.

При обследовании (март 2007 г.) в биохимическом анализе крови выявлено повышение щелочной фосфатазы — до 937 ЕД/л, общего билирубина — до 33,25, за счет непрямой фракции — 27,95, АЛТ — 60,8 МЕ/л (в 2 раза больше нормы), АСТ — 129,6 МЕ/л (в 4 раза больше нормы).

При УЗИ органов брюшной полости были обнаружены изменения только со стороны желчного пузыря: увеличение объема, утолщение и слоистость стенок и снижение сократительной функции.

Для дальнейшего обследования и лечения девочка была госпитализирована в РДКБ с предварительным диагнозом: Гепатит неясной этиологии.

При поступлении в стационар отмечались жалобы на сонливость, вялость. При обследовании: в биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня альбуминов до 30 г/л (норма — 35–52), повышение общего билирубина — 23,8 мкмоль/л (норма — 20,7), непрямого — 7,3–6,0 мкмоль/л (норма — 2,5), повышение щелочной фосфатазы — 857–768 ЕД/л (норма — 720), АСаТ — 93–72 МЕ/л (норма — 42), АЛаТ — 35–44 МЕ/л (норма — 45), снижение альбуминов — 51,8% (норма — 58,3–69,6), повышение бета-глобулинов до 16,3% (норма — 8,9–15) и гамма-глобулинов до 27,3–23,6% (норма — 8,4–18).

Маркеры на вирусные гепатиты и другие вирусные инфекции — отрицательные.

Церулоплазмин — 16,0 мг/дл (норма — 22,0–58,0).

Содержание меди в моче (суточный анализ) — 331,3 мкг/л, 414 мкг/л (норма — до 50 мкг/л).

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, паренхима обычной эхогенности, несколько неоднородна, подчеркнут сосудистый рисунок.

Консультация окулиста: выявлено кольцо Кайзера–Флейшера у нимба; отмечено легкое венозное полнокровие.

Консультация невролога: дистальная моторная полиневропатия с преимущественным поражением нижних конечностей.

На МРТ головного мозга: в области подкорковых ядер (головка хвостатого ядра, скорлупа) справа и слева симметрично визуализированы очаги гиперинтенсивного МР сигнала в режимах T1, T2, FLAIR. Гипоплазия червя мозжечка с кистозным расширением большой затылочной цистерны.

По результатам проведенного обследования была диагностирована болезнь Вильсона–Коновалова, печеночная форма. Назначена постоянная терапия пеницилламином (Купренил) в дозе 750 мг/сут, урсодеоксихолевой кислотой (Урсофальк) — по 500 мг на ночь, витамином B<sub>6</sub> — по 50 мг/сут (по 2 мес, с перерывом 2 мес). Проведено курсовое лечение Актовегином, Тренталом, затем — Глиатилином.

В дальнейшем у девочки на фоне постоянной терапии пеницилламином и урсодеоксихолевой кислотой сохранялись слабость, периодические боли в коленных суставах, проявления дистальной полиневропатии (с преимущественным поражением левой ноги в виде преходящей слабости, торпидность коленных рефлексов без нарушений чувствительности).

В течение 1 года в биохимических анализах отмечались следующие показатели: АЛат — в норме, АСаТ — увеличена в 2 раза, сохранялся высокий уровень АСЛ-О — 1091, снижение церулоплазмينا до 9 мг/дл (норма > 20).

В декабре 2007 г. девочка была планово госпитализирована в отделение гастроэнтерологии Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении отмечалось увеличение печени до 4 см, селезенка — +0,5+1,0 см, в анализе крови — снижение тромбоцитов до  $158-132 \times 10^9/\text{л}$ , АЛат — 19–16 МЕ/л, АСаТ — 51–45 МЕ/л, церулоплазмин — 8,1 мг/дл.

По данным УЗИ в НЦЗД (через 7 мес от первой госпитализации): выраженная дольчатость паренхимы печени, множественные гиперэхогенные участки 3–7 мм, тяжесть печеночного рисунка, диаметр ствола воротной вены — 10 мм. Перипортальные тракты умеренно уплотнены и расширены. Селезенка увеличена: 140×60 мм; структура ее умеренно диффузно-неоднородная. V. lienalis — 8,5 мм (расширена). Усилен рисунок мелких внутриселезеночных сосудов. При поперечном сканировании в области хвоста поджелудочной железы создается впечатление о наличии портосистемных анастомозов (признак портальной гипертензии).

Продолжена базисная терапия пеницилламином и урсодеоксихолевой кислотой.

После перенесенных в марте–апреле 2008 г. повторных ОРИ на фоне явлений синусита состояние девочки резко ухудшилось. В неврологическом статусе: гипомимия, гиперсаливация, дисфагия, «затухающий» голос с явлениями дисфонии, прогрессирование полиневропатии, нарушение походки и почерка. Повторно консультирована неврологом, диагностирован псевдобульбарный синдром, экстрапирамидно-мозжечковый синдром, нарастание явлений дистальной полиневропатии. Рекомендовано добавить в лечение Мильгамму, Церебролизин, Трентал. После проведения комплексной терапии общее состояние ребенка улучшилось, неврологическая картина стабилизировалась.

Далее, в течение апреля–мая 2008 г. отмечено нарастание неврологической симптоматики, формирование акинетико-ригидного синдрома. Проведен курс терапии Кавинтоном, Пантогамом, Накомом; после плановой госпитализации в НЦЗД получала амантадин (ПК-Мерц) с положительной динамикой проявлений акинетико-ригидного синдрома. На фоне комплексной терапии (базисное лечение пеницилламином и урсодеоксихолевой кислотой, витамином B<sub>6</sub>, а также курсы сосудистых и ноотропных препаратов; ПК-Мерц — курсами по 2 мес) в состоянии ребенка достигнута клинко-лабораторная ремиссия. Купированы явления гипомимии, дисфонии, гиперсаливации; восстановилось глотание, произвольность движений, улучшились походка и почерк.

При дальнейшем наблюдении (в течение 2009–2010 гг.) отмечалось прогрессирование неврологической симптоматики в виде нарушения походки (пошатывание, отклонение влево), смазанности речи, снижения мышечного тонуса и замедленности спонтанных движений. Отмечено снижение интеллекта легкой степени. При МРТ головного мозга в динамике (в 2010 г.) выявлено незначительное прогрессирование поражения без изменения распространенности зон измененного МР сигнала.

Консультирована окулистом в динамике: кольца Кайзера–Флейшера на обоих глазах (преимущественно в верхних квадрантах).

К постоянной поддерживающей терапии пеницилламином (20 мг/кг в сут) и урсодеоксихолевой кислотой (500 мг на ночь) добавлен постоянный прием амантадина по 0,025 2–3 раза в день с последующим повышением дозы до 0,05–2 раза в день, а также регулярные курсы ноотропной и сосудистой терапии. На фоне комплексной терапии отмечена положительная динамика в виде стабилизации неврологической картины и постепенного регресса подкорково-мозжечковой симптоматики.

Данный случай демонстрирует трудность ранней диагностики в результате длительного бессимптомного течения болезни — диагноз был установлен на стадии цирроза печени и изменений подкорковых ядер, что в последствии отражается на прогнозе болезни, несмотря на выраженную положительную динамику неврологических проявлений на фоне базисной терапии и постоянного приема противопаркинсонического препарата.

Учитывая, что болезнь Вильсона–Коновалова — наследственное заболевание (у sibсов выявляется в 25% случаев), был обследован родной брат пациентки (в возрасте 10 лет, несмотря на отсутствие жалоб).

В биохимических анализах крови было выявлено повышение АЛТ в 5 раз выше нормы, АСТ — в 6 раз выше нормы, церулоплазмин снижен до 12,2 мг/дл.

При УЗИ у мальчика определялось умеренное увеличение правой доли печени (до 1–1,5 см) при неизменной эхогенности и эхоструктуре, усиление рисунка перипортальных трактов. Желчный пузырь увеличен в размерах (95×45 мм), с уплотненными, умеренно утолщенными стенками до 1,5–2 мм, признаками дисхолии. При этом достоверных изменений со стороны кровотока сосудов портальной системы не выявлено. Селезенка средних размеров. При пункционной биопсии в апреле 2008 г. выявлен цирроз печени.

На глазном дне: без особенностей. Признаки формирования кольца Кайзера–Флейшера впервые выявлены через 1 год после первичного обследования с подозрением на болезнь Вильсона–Коновалова.

При электронейромиографии выявлено поражение малоберцовых нервов по аксональному типу.

По результатам проведенного обследования (церулоплазмин — 12,2 мг/дл, суточная экскреция меди с мочой — 2720 мкг/сут, кольцо Кайзера–Флейшера, цирроз печени) диагностирована болезнь Вильсона–Коновалова, печеночная форма. Назначен постоянный прием пенициллина.

Консультирован неврологом, выявлен симптомокомплекс моторной полиневропатии на фоне дисплазии соединительной ткани, минимальной мозговой дисфункции. Несмотря на то, что по данным МРТ головного мозга диагностированы изменения в базальных ганглиях («скорлупа», «хвостатое ядро»), клинических признаков поражения этих структур на момент осмотра не выявлено. Проведены курсы лечения Мильгаммой, Элькаром и Пикамилоном, затем курс Церебролизина на фоне постоянной базисной терапии пенициллина и урсodeоксихолевой кислотой. Далее ребенок получал плановые курсы лечения сосудистыми и ноотропными препаратами с положительной динамикой проявлений моторной полиневропатии в виде нарастания мышечной силы и объема активных движений.

За время дальнейшего наблюдения в течение 2009–2010 гг. на фоне постоянной терапии пенициллина в дозе 20 мг/кг в сут, цинка сульфатом (Цинктерал) — по 150 мг/сут и урсodeоксихолевой кислотой в дозе 500 мг/сут неврологическая симптоматика не нарастала. При УЗИ органов брюшной полости отмечалась отрицательная динамика: печень обычных размеров (115×55 мм),

внутрипеченочные протоки и сосуды не расширены. Структура паренхимы грубая, тяжистая, диффузно-неоднородная за счет чередования мелких эхонегативных участков и эхогенных сигналов, умеренно-повышенной эхогенности. Очаговые изменения не выявлены. Углы печени не увеличены. Перипортальные тракты умеренно уплотнены и расширены. Утолщена круглая связка печени. В воротах лоцируется единичный лимфоузел диаметром 11 мм. V. portae — 9 мм. I сегмент не увеличен. При сканировании области дистальных отделов пищевода и хвоста поджелудочной железы: наличие портосистемных анастомозов (признаки портальной гипертензии).

При проведении КТ органов брюшной полости (май 2010 г.): картина гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы. Признаки портальной гипертензии.

Суточная экскреция меди с мочой на фоне приема пенициллина — 909,3 мкг/сут. Уровень церулоплазмина в крови — 5,8 мг/дл.

Особенность течения болезни Вильсона–Коновалова в данном случае — латентное, в связи с чем диагноз поставлен на стадии цирроза печени. Кроме того, у мальчика отмечалось преобладание в клинической картине поражения печени с явлениями цирроза (с портальной гипертензией), отсутствие прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на имеющееся поражение базальных ганглиев в течение 4 лет после выявления болезни, что, вероятно, связано с проводимой патогенетической терапией пенициллина.

Семейный случай болезни Вильсона–Коновалова демонстрирует разнообразие клинических проявлений данной болезни с наиболее тяжелым поражением ЦНС и печени, положительной динамикой на фоне адекватно подобранной поддерживающей терапии.

Таким образом, болезнь Вильсона–Коновалова — наследственно детерминированное заболевание, протекающее длительное время бессимптомно. В начальном периоде процесс у детей характеризуется поражением печени, отсутствием неврологической симптоматики и кольца Кайзера–Флейшера, что затрудняет диагностику заболевания на ранних стадиях. Тяжесть клинических проявлений и прогноз болезни во многом зависят от своевременной диагностики и лечения, чему будет способствовать обследование всех sibсов в случае выявления у одного из членов семьи болезни Вильсона–Коновалова.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilsons disease // *Medicine*. — 1992; 71: 139–164.
2. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. — М.: Медицина, 1960. — 162 с.
3. Cox D.W., Prat L., Walshe J.M. et al. Twenty-four novel mutations in Wilson disease patients of predominantly European ancestry // *Hum Mutat*. — 2005; 26: 280–286.
4. Walshe J.M. History of Wilson's disease: 1912 to 2000 // *Mov. Disord*. — 2006; 21: 142–147.

5. Багаева М.Э. и др. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей // *Вопр. совр. пед.* — 2004; 3 (5): 13–18.
6. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левина О.С. Экстрапиримидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.
7. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Л. Компьютерная томография мозга. — М.: Медицина, 1986. — С. 256.
8. Das S.K., Ray K. Wilson's disease: an update // *Nat. Clin. Pract. Neurol*. — 2006; 2: 482–493.