

Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей

М.Э.Багаева¹, Б.С.Каганов¹, С.В.Готье², Г.М.Дворяковская¹, С.В.Балканская¹, Н.Ю.Семенова¹,
Н.А.Карагулян¹, Е.Л.Туманова¹, М.И.Шадрин³, Т.В.Строкова¹, О.В.Буканович¹, З.М.Зайнудинов¹

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²Российский научный центр хирургии РАМН, Москва;

³Институт молекулярной генетики РАН, Москва

В статье представлены особенности клинического течения, темпов формирования цирроза печени и принципы терапии болезни Вильсона в детском возрасте. Под наблюдением находились 40 детей с болезнью Вильсона в возрасте от 7 до 17 лет. Диагноз болезни Вильсона был установлен при первой госпитализации на стадии цирроза печени у 19 (47,5%) из 40 пациентов, а у 21 (52,5%) ребенка на стадии хронического гепатита. Показана эффективность патогенетической терапии болезни Вильсона и определены показания к трансплантации печени у детей с декомпенсированным циррозом.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона, цирроз печени, терапия, трансплантация печени

Clinical presentation and course of Wilson disease in children

M.E.Bagaeva¹, B.S.Kaganov¹, S.V.Gotie², G.M.Dvoryakovskaya¹, S.V.Balkanskaya¹, N.Yu.Semyonova¹,
N.A.Karagulyan¹, E.L.Tumanova¹, M.I.Shadrina³, T.V.Strokovaya¹, O.V.Bukanovich¹, Z.M.Zainudinov¹

¹Scientific Centre for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Russian Scientific Centre of Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Moscow

The article presents features of clinical course, rate of forming of hepatocirrhosis, as well as principles of therapy of Wilson disease in children. 40 children aged from 7 to 17 years with Wilson disease have been observed. The diagnosis of Wilson disease was determined in first hospitalization in 19 (47,5%) patients at the stage of hepatocirrhosis and in 21 (52,5%) children at the stage of chronic hepatitis. It was shown effectiveness of pathogenetic therapy of the Wilson disease and defined indications for the liver transplantation in children with decompensated cirrhosis.

Key words: children, Wilson disease, hepatocirrhosis, therapy, liver transplantation.

Больше Вильсона – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди. В его патогенезе ведущую роль играет нарушение экскреции с желчью и накопление меди в токсической концентрации в печени, ЦНС и в других органах и тканях, что обуславливает полиморфизм клинических проявлений [1, 2]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется с частотой 1 : 30 000. Ген, ответственный за развитие болезни Вильсона (ATP7B), находится на длинном плече 13-й хромосомы. В настоящее время выявлено более 200 различных мутаций этого гена. Наиболее распространенные мутации обнаружены в 14 и 15 экзоне 13-й хромосомы. Тот факт, что во всех исследованных популяциях болезнь Вильсона связана с 13-й хромосомой, предполагает, что различные мутации именно в

этом локусе могут объяснять клиническое многообразие заболевания [3–5].

Начальные клинические проявления болезни Вильсона вариabельны и редко выявляются у детей до 5-летнего возраста [6, 7]. Преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста пациента. У детей, в основном, диагностируют нарушения функции печени (печеночная форма), но на 2-м и 3-м десятилетии жизни преобладают неврологическая симптоматика и нарушения психики (нейропсихическая форма), хотя возможно и сочетание обеих форм. Диагноз болезни Вильсона устанавливается на основании снижения уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, повышения суточной экскреции меди с мочой, в том числе в пробе с Д-пеницилламином, наличия кольца Кайзера–Флейшера на роговице глаза, неврологической симптоматики (экстрапирамидная недостаточность) [8–10].

Терапия при болезни Вильсона должна продолжаться в течение всей жизни пациента, т.к. ее прекращение может привести к быстрым и необратимым печеночным и неврологическим нарушениям [11–13]. Препаратом выбора является Д-пеницилламин, который связывает медь и увеличивает ее суточную экскрецию с мочой. При непереносимости Д-пеницилла-

Для корреспонденции:

Багаева Мадлена Энверовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник гепатологического отделения НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Телефон: (095) 935-6238

Статья поступила 24.06.2004 г., принята к печати 01.10.2004 г.

мина и в качестве поддерживающей терапии назначают препараты цинка (оксид, сульфат, ацетат). Прогноз при болезни Вильсона зависит от времени выявления заболевания и начала терапии. Без лечения заболевание прогрессирует и приводит к необратимым печеночным и/или неврологическим изменениям с последующим летальным исходом [14, 15].

Современный этап изучения болезни Вильсона в нашей стране отличается многими нерешенными вопросами. До настоящего времени в России недостаточно широко внедрены в клиническую практику методы лабораторной диагностики этой болезни, плохо разработаны принципы ее выявления на доклинической стадии, не проводится широкого молекулярно-генетического обследования, в том числе для выяснения генетических мутаций, обуславливающих развитие болезни Вильсона.

Цель настоящего исследования – разработать критерии диагностики и изучить течение болезни Вильсона в детском возрасте.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находились 40 детей с болезнью Вильсона в возрасте от 7 до 17 лет. Все больные в течение 1996–2003 гг. были госпитализированы (некоторые – неоднократно) в гепатологическое отделение НИИ педиатрии НЦЗД РАМН с различными направляющими диагнозами: болезнь Вильсона – 9, криптогенный хронический гепатит – 16, аутоиммунный гепатит – 5, цирроз печени неясной этиологии – 10 пациентов. Среди них было 22 мальчика и 18 девочек, средний возраст пациентов при первом поступлении в нашу клинику составил $12,6 \pm 2,1$ лет.

При установлении диагноза болезни Вильсона мы основывались на классификации J.Walsh (1983), выделяющей бессимптомную, печеночную, церебральную и смешанную формы заболевания [6]. На основании этой классификации у 30 больных с признаками поражения печени была диагностирована печеночная, а у 10 с клиникой сочетанного поражения печени и центральной нервной системы – смешанная форма заболевания.

Всем детям, поступившим в стационар, проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование. Клиническое и биохимическое исследование крови проводили в клиничко-гематологической лаборатории (зав. – проф. Д.А.Торубарова) и в лаборатории клинической биохимии (зав. – проф. М.И.Баканов); содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли в лаборатории иммунологии и молекулярной диагностики (зав. – проф. В.В.Ботвиньева); маркеры вирусных гепатитов В и С определяли методом иммуноферментного анализа в лаборатории клинической вирусологии и серологической диагностики (зав. – проф. Т.Б.Сенцова) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. Наличие ДНК HBV и РНК HCV в сыворотке крови исследовали методом полимеразной цепной реакции в лаборатории молекулярной диагностики (зав. – проф. Г.А.Шипулин) ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ. Определение аутоантител (ANA, SMA) в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции производили в лаборатории иммунологии (зав. – проф. А.И.Сперанский) НИИ ревматологии РАМН. Суточную экскрецию меди с мочой и в пробе с D-пеницилламином, а также количественное определение меди в тка-

ни печени проводили методом спектрофотометрии на атомно-абсорбционном спектрофотометре в лаборатории биохимии (зав. – д.б.н. Л.П.Кузьмина) НИИ труда РАМН.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости производили в отделении ультразвуковой диагностики (зав. – проф. И.В.Дворяковский) на аппаратах Aloka SSD-680 и SSD-1700, эзофагогастродуоденоскопию – в эндоскопическом отделении (зав. – проф. П.Л.Щербаков) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

Клинические проявления поражения центральной нервной системы у пациентов с болезнью Вильсона оценивали с участием сотрудников психоневрологического отделения (зав. – проф. О.И.Маслова); электроэнцефалографию (ЭЭГ) проводили на компьютерном электроэнцефалографе Medelec в отделении функциональной диагностики и терапии (зав. – проф. О.Ф.Лукина) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН.

Пункционная биопсия печени была произведена у 28 из 40 пациентов. Морфологическое исследование биоптатов у 24 больных было проведено в патологоанатомической лаборатории (зав. – проф. А.Г.Талалаев) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, и у 4 – в лечебных учреждениях по месту жительства. Наряду с качественной характеристикой структурных изменений печени у 22 детей был определен индекс гистологической активности Кноделля. Этот индекс учитывает выраженность гистологической активности (перипортального и мостовидного некрозов, внутридольковой дегенерации и очаговых некрозов, портального воспаления). Связь между активностью хронического воспалительного процесса в ткани печени и индексом гистологической активности (без учета выраженности фиброза) оценивали с учетом того, что индекс Кноделля от 1 до 3 баллов соответствует минимальной, от 4 до 8 – низкой, от 9 до 12 – умеренной, от 13 до 18 – высокой активности процесса [3, 16].

Молекулярно-генетическое исследование образцов крови больных и их родственников было выполнено на базе отдела молекулярных основ генетики человека Института молекулярной генетики РАН (зав. – проф. С.А.Лимборская).

В ходе исследования нами было обследовано 40 родственников пациентов с болезнью Вильсона (26 родителей и 14 братьев и/или сестер, возраст sibсов составил от 9 до 23 лет). Самочувствие родителей и sibсов было удовлетворительным. В результате обследования у 8 (57,1%) из 14 обследованных sibсов нами впервые был установлен диагноз болезни Вильсона (у 7 выявили гепатомегалию, у 8 – снижение уровня церулоплазмينا, повышение суточной экскреции меди с мочой, изменение паренхимы печени при ультразвуковом исследовании, у 2 была повышена активность АЛТ и АСТ). В настоящее время эти пациенты получают патогенетическую терапию и находятся под медицинским наблюдением.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью компьютерных программ методами математической статистики с расчетом среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (δ). Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с использованием критерия Стьюдента, результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для установления взаимосвязи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ. Для сравнительной характеристики был использован пакет прикладных программ STATISTICA-6.

Результаты исследования и их обсуждение

Как уже было сказано, среди наблюдаемых нами 40 детей с болезнью Вильсона число мальчиков и девочек было примерно одинаковым (22 и 18 соответственно). Каких-либо различий в клинической картине в зависимости от пола пациентов выявлено не было. Первые клинические проявления заболевания у 8 больных наблюдались в возрасте 5–7 лет, у 12 – в 7–10 лет, у 14 – в 10–14 лет и у 6 – после 14 лет. Средний возраст выявления начальных симптомов болезни составил $9,5 \pm 2,8$ лет.

У 4 детей первой манифестацией болезни Вильсона было развитие гемолитического криза, сопровождавшегося анемией и непрямой билирубинемией, в возрасте 9–15 лет. У остальных пациентов первые клинические симптомы, свидетельствующие о наличии заболевания, были или неспецифическими, или выявлялись при случайном обследовании. Так, у 19 детей были обнаружены диспептические или астенические явления, у 7 – частые носовые кровотечения, у 17 – гепатомегалия, у 8 – спленомегалия, у 14 – появление отеков или асцита.

У трех больных в возрасте 7–13 лет был выявлен экстрапиримидный синдром при обследовании по поводу неврологических проявлений (непроизвольные или замедленные движения, подергивание мимической мускулатуры и плечевого пояса, замедленность речи).

У пяти пациентов симптомы болезни Вильсона были выявлены после обследования, связанного с этим заболеванием у близких родственников. У части детей было обнаружено повышение активности АЛТ, АСТ и уровня билирубина в сыворотке крови. С диагнозом аутоиммунный гепатит длительное время наблюдались 5 детей, из них трое получали иммуносупрессивную или симптоматическую терапию без существенных результатов.

Таким образом, лишь у 4 (10%) из 40 пациентов с болезнью Вильсона в возрасте 9–15 лет отмечалась острая манифестация процесса в виде гемолитического криза. У остальных 36 (90%) детей заболевание протекало в течение многих лет латентно, без явных признаков поражения печени или ЦНС.

Следует также отметить, что только трое (7,5%) детей имели начальные признаки неврологических расстройств, а у большинства (92,5%) при первичном обращении преобладали печеночные симптомы болезни. Это совпадает с данными литературы, согласно которым у детей, как правило, печеночные проявления болезни Вильсона на много лет опережают неврологические [17].

При поступлении в клинику продолжительность медицинского наблюдения за пациентами составляла от 3 месяцев до 8 лет, в среднем – $3,0 \pm 1,5$ лет. Состояние 18 детей расценивалось как тяжелое, 22 – как средне-тяжелое. В ходе комплексного обследования у всех 40 больных была диагностирована болезнь Вильсона, из них у 19 – на стадии сформированного цирроза печени. Средний возраст детей при установлении диагноза составил $12,3 \pm 2,1$ лет.

У большинства детей при поступлении отмечали диспептические явления, астенические реакции, у части – иктеричность кожи и склер, телеангиэктазии на лице и конечностях. У 35 пациентов выявили гепатомегалию, у 22 – спленомегалию, у 11 – отеки и асцит (табл. 1). Маркеров вирусного гепатита В и С не обнаружено ни у одного из пациентов.

У всех 40 пациентов отмечено минимальное или умеренное повышение активности трансаминаз, а у 38 – снижение кон-

Таблица 1. Основные клинические симптомы у детей с болезнью Вильсона (n = 40)

Показатели	В период начальных клинических проявлений	При поступлении в клинику и установлении диагноза БВ
Возраст	$9,5 \pm 2,8$ лет	$12,3 \pm 2,1$ лет
Диспептические явления	11	20
Астенический синдром	8	25
Гемолитический криз	4	2
Иктеричность кожи и склер	10	15
Сосудистые звездочки	9	28
Носовые кровотечения	7	6
Асцит, отеки	14	11
Печень:		
не пальпируется	нет данных	5
выступает из подреберья		
на 1–2 см	3	10
на 2–3 см	10	22
на 4–5 см	4	3
Селезенка:		
не пальпируется	нет данных	18
выступает из подреберья		
на 1–2 см	нет данных	13
на 3–5 см	6	6
на 6–13 см	2	3

центрации церулоплазмينا в сыворотке крови. Уровень церулоплазмينا был снижен, в среднем, до $7,8 \pm 4,3$ мг/дл, при этом необходимо отметить, что у двоих (5%) детей церулоплазмин был на нижней границе нормы. Известно, что нормальная концентрация церулоплазмينا может выявляться у 15% пациентов с болезнью Вильсона. Это связано с тем, что церулоплазмин является белком острой фазы и при выраженных воспалительных изменениях в печени его синтез увеличивается [1].

Содержание меди в сыворотке крови было нормальным у всех больных. Важным диагностическим критерием является уровень базальной экскреции меди с мочой: его повышение отмечалось у всех больных (в среднем, до $237,2 \pm 232,3$ мкг/сут при норме до 50 мкг/сут). Резкое повышение этого показателя отмечалось при проведении нагрузки с Д-пеницилламином – до $2321,5 \pm 1526,1$ мкг/сут (при норме 600–800 мкг/сут). Изменение содержания меди в моче является одним из наиболее значимых аргументов в пользу болезни Вильсона и служит хорошим показателем контроля эффективности терапии (табл. 2) [1, 3].

Достоверной корреляционной связи между активностью трансаминаз, уровнем церулоплазмينا в сыворотке крови или с суточной экскрецией меди с мочой обнаружено не было.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обращало внимание достоверное увеличение обеих долей печени в группе детей с хроническим гепатитом и селезенки у пациентов с циррозом печени. Паренхима этих органов была неоднородной, гиперэхогенной за счет множественных, мелких, различных по эхогенности сигналов. У больных с циррозом печени выявляли гиперэхогенные участки («узлы») различных размеров, спленомегалию, расширение ствола и ветвей воротной и селезеночной вен.

Морфологическая оценка выраженности изменений ткани печени при ее пункционной биопсии у 22 из 28 детей была проведена с использованием индекса Кноделля. Результаты морфологического исследования показали, что признаки хронического гепатита минимальной активности имели место у 7, низкой – у 9, умеренной – у 3 из 22 обследованных больных; воспалительные изменения отсутствовали у 3 детей.

Таблица 2. Лабораторные показатели у детей с болезнью Вильсона (n = 40)

Показатели	Норма	В период начальных клинических проявлений	При поступлении в клинику
Эритроциты (10 ⁹ /л)	4,2–4,7	3,6 ± 0,6	4,3 ± 0,8
Hb (г/л)	116–135	111,4 ± 18,1	126,6 ± 19,6
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	200–400	150,3 ± 81,7	192,9 ± 100,6
СОЭ (мм/ч)	2–10	7,1 ± 3,7	8,6 ± 9,3
Билирубин общий (мкмоль/л)	2–15	69,8 ± 50,2	28,8 ± 42,5
Общий белок (г/л)	65–83	63,9 ± 5,9	69,0 ± 12,5
АЛТ (ед/л)	10–40	110,0 ± 104,9	130,8 ± 116,5
АСТ (ед/л)	10–42	80,2 ± 73,3	89,2 ± 52,1
Альбумины (%)	50–55	38,4 ± 7,0	43,9 ± 8,2
γ-глобулины (%)	15–20	39,0 ± 12,0	27,5 ± 9,8
ЩФ (ед/л)	40–550	503,0 ± 421,8	342,1 ± 270,2
ГГТ (ед/л)	12–40	66,0 ± 26,8	39,4 ± 30,6
Медь в сыворотке крови (мкмоль/л)	12–32	нет данных	14,8 ± 4,7
Церулоплазмин (мг/дл)	17–40	15,4 ± 0,4	7,8 ± 4,3
Протромбиновый индекс (%)	85–105	64,2 ± 17,5	61,4 ± 26,6
Ig A (мг%)	43–149	237,0 ± 195,2	226,0 ± 162,8
Ig M (мг%)	90–111	362,5 ± 23,3	236,7 ± 198,6
Ig G (мг%)	1035–1100	1215,5 ± 120,9	1578,6 ± 883,3
Суточная экскреция меди с мочой (мкг/сут)	< 50	нет данных	237,2 ± 232,3
Суточная экскреция меди с мочой в пробе с Д-пеницилламином (мкг/сут)	600–800	нет данных	2321,5 ± 1526,1

Морфологическая картина фиброза печени была выявлена у 18 из 28 пациентов: порто-портальный фиброз – у 3, фиброз портальных трактов – у 10, порто-центральный фиброз – у 5 детей. У 7 из 28 больных были выявлены морфологические признаки цирроза печени. У детей с фиброзом или циррозом печени отмечалась минимальная или низкая гистологическая активность процесса.

Таким образом, среди морфологических изменений ткани печени у детей с болезнью Вильсона преобладали минимальная и низкая воспалительная активность с высоким уровнем формирования фиброза и цирроза печени.

Окраска 17 биоптатов рубеоновой кислотой на определение депозитов меди выявила положительную реакцию в 7 случаях. Количественное определение меди в биоптате было проведено у 10 пациентов, из них у 5 было обнаружено повышение ее содержания в ткани печени (в среднем – 505,8 ± 221,9 мкг/г при норме не более 250 мкг меди на грамм сухого вещества).

У 12 пациентов в связи с тяжелым общим состоянием и наличием противопоказаний пункционная биопсия печени произведена не была. Тем не менее, у этих больных можно было говорить о формировании цирроза печени на основании клинико-лабораторных данных: выраженная гепатоспленомегалия, расширение венозной сети на передней поверхности живота, асцит, отеки, снижение уровня тромбоцитов и протромбинового индекса (ниже 50%), уровня альбуминов в сыворотке крови ниже 40%, расширение ствола воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода.

Таким образом, у 19 (47,5%) из 40 наблюдаемых нами детей с болезнью Вильсона диагноз цирроза печени был установлен уже при первом поступлении в клинику, у 21 (52,5%) ребенка имелись признаки хронического гепатита, но без перехода в цирроз печени.

Средний возраст установления клинико-лабораторного и/или морфологического диагноза цирроза печени у наблюда-

емых детей составил 11,8 ± 2,1 лет. Частота выявления цирроза печени у пациентов с болезнью Вильсона с возрастом увеличивалась. Так клинические и/или морфологические признаки цирроза печени были обнаружены у 3 из 20 больных в возрасте 7–10 лет и у 16 из 20 в возрасте 10–17 лет ($p < 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что болезнь Вильсона у детей характеризуется неблагоприятным прогрессирующим течением с формированием цирроза печени, частота которого возрастает с годами, а значит – и с продолжительностью болезни.

В группе детей с циррозом печени по сравнению с группой больных с хроническим гепатитом было выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания общего билирубина, уровня гамма-глобулинов и иммуноглобулинов G, суточной экскреции меди с мочой и в пробе с Д-пеницилламином, снижение уровня общего белка и протромбинового индекса. Активность АЛТ была достоверно ($p < 0,05$) выше в группе детей с хроническим гепатитом. Концентрация сывороточного церулоплазмينا не зависела от стадии развития хронического воспалительного процесса в печени (фиброз или цирроз) (табл. 3).

Имелась достоверная зависимость между выявлением кольца Кайзера–Флейшера и наличием цирроза печени у детей с болезнью Вильсона. Этот симптом имел место у 15 (37,5%) из 40 наблюдаемых нами больных, но при этом у 10 (52,6%) из 19 с циррозом печени и лишь у 5 (23,8%) из 21 с хроническим гепатитом без признаков цирроза ($p < 0,05$).

У всех наблюдаемых детей мы обследовали ЦНС с целью определения клинических симптомов ее поражения. Результаты обследования позволили диагностировать у 10 из 40 больных смешанную форму болезни Вильсона: сочетание поражения печени (у 4 – цирроз печени, у 6 – хронический гепатит) и ЦНС (признаки экстрапирамидного синдрома разной степени выраженности).

У 5 из 10 больных с неврологическими проявлениями отмечены значительные общемозговые и психоэмоциональные расстройства (депрессивный фон настроения, нарушения сна, ухудшение внимания, памяти, снижение когнитивных функций), а также изменения со стороны черепно-мозговых нер-

Таблица 3. Лабораторные показатели у детей с болезнью Вильсона на стадии хронического гепатита или цирроза печени

Лабораторные показатели	Норма	Хронический гепатит (n = 21)	Цирроз печени (n = 19)
Билирубин общий (мкмоль/л)	2–15	15,0 ± 4,1	43,4 ± 57,9*
Общий белок (г/л)	65–83	73,9 ± 5,0	63,6 ± 5,9*
Альбумины (%)	50–55	46,2 ± 7,6	41,5 ± 8,2
Гамма-глобулины (%)	15–20	21,9 ± 4,9	33,8 ± 10,1*
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	150–450	262,7 ± 71,2	115,5 ± 65,5
IgG (мг%)	1035–1100	1249,0 ± 504,9	1996,1 ± 1084,9*
Протромбиновый индекс (%)	85–105	73,6 ± 27,0	48,4 ± 19,6*
ГГТ (ед/л)	12–40	28,1 ± 23,4	32,8 ± 20,8
ЩФ (ед/л)	40–550	291,9 ± 109,5	412,2 ± 420,8
АЛТ (ед/л)	10–40	181,1 ± 141,0	75,3 ± 33,9*
АСТ (ед/л)	10–42	97,3 ± 66,0	80,3 ± 27,5
Церулоплазмин (мг/дл)	17–40	7,0 ± 4,8	8,8 ± 3,5
Медь в сыворотке крови (мкмоль/л)	12–32	14,1 ± 3,2	15,9 ± 6,3
Суточная экскреция меди с мочой (мкг/сут)	< 50	191,1 ± 2,4	352,3 ± 302,8*
Суточная экскреция меди с мочой в пробе с Д-пеницилламином (мкг/сут)	600–800	1933,1 ± 882,1	2709,5 ± 1566,6*

*достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

вов: горизонтальный нистагм, недостаточность конвергенции и аккомодации, нарушение иннервации лицевого нерва по периферическому типу, дисфония, дизартрия, замедление речи. В двигательной сфере были выявлены брадикинезия, разнообразные гиперкинезы (хореоформные, атетоидные, торсионные, дрожательные), статокINETический тремор, изменение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу («восковая ригидность» или «зубчатое колесо»), гиперрефлексия, патологические рефлексy Бабинского, Россоломо, Оппенгейма; отмечены тенденция к формированию контрактур в крупных суставах, нарушения осанки и походки. У 4 из 5 детей выраженные неврологические расстройства сочетались с признаками сформированного цирроза печени.

ЭЭГ-исследование, проведенное у 38 из 40 пациентов, показало, что характер и выраженность изменений зависят от формы болезни Вильсона. Так, нарушения корковой ритмики, локальные ирритативные расстройства, изменения функции срединных мозговых структур чаще выявлялись при смешанной (6 из 9 больных), чем при печеночной форме болезни (8 из 29 детей, $p < 0,05$). Выявленные изменения спектральной мощности α -ритма, медленноволновой и β -активности указывают на то, что у пациентов с печеночной формой заболевания страдает функция срединных мозговых структур, а у больных со смешанной формой имеют место нейрофизиологические нарушения как срединных мозговых структур, так и структур коры полушарий мозга.

Кольцо Кайзера–Флейшера выявлялось при смешанной (7 из 10 больных) достоверно чаще, чем при печеночной форме болезни Вильсона (8 из 30 детей, $p < 0,05$).

У 30 пациентов было выполнено молекулярно-генетическое исследование крови с целью выявления наиболее часто встречающихся мутаций гена ATP7B, ответственного за развитие болезни Вильсона. Известно, что большинство пациентов с этим заболеванием являются компаунд-гетерозиготами, т.е. имеют различные мутации гена ATP7B [18]. С учетом того, что в российской популяции наиболее часто встречается мутация His1069Gln в 14-м экзоне, широко представленная и в европейских популяциях, мы провели анализ частоты встречаемости данной мутации у наблюдаемых нами больных [19, 20]. Анализ ДНК выявил у 17 (56,6%) из 30 наших пациентов, а также у 3 (21,4%) из 14 сибсов и у 4 (15,3%) из 26 родителей наличие в 14 экзоне гена ATP7B мутации His1069Gln в гетерозиготном состоянии. Кроме этого, с помощью анализа одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP-анализ) и последующего секвенирования было проведено изучение 8-го, 15-го и 17-го экзонов гена ATP7B. В 8-м экзоне мутаций обнаружено не было. При анализе 15-го экзона у одного больного была выявлена мутация 3400delC (P1134Pfs). Было также установлено, что один пациент является компаундной гетерозиготой по двум мутациям гена ATP7B: 3649-3654del6 (V12171218Ldel) в 17 экзоне и His1069Gln в 14 экзоне.

Таким образом, у более чем половины (56,6%) обследованных нами детей установлено гетерозиготное носительство мутации His1069Gln в 14 экзоне гена ATP7B. Однако, ни одного больного, гомозиготного по данной мутации, выявлено не было.

Лечение. В настоящее время установлено, что фактором, сдерживающим естественное неблагоприятное течение болезни Вильсона, является патогенетическая терапия хелато-

рами меди, направленная на усиление ее выведения из организма, и препаратами цинка, уменьшающими всасывание меди в кишечнике [5].

После установления диагноза болезни Вильсона мы начали патогенетическую терапию у 37 из 40 детей. Трое больных (13–14 лет) с циррозом печени и признаками печеночно-клеточной недостаточности имели экстренные показания к проведению трансплантации печени и были переведены для проведения операции родственной трансплантации печени в Российский научный центр хирургии (РНЦХ) РАМН.

Д-пеницилламин получали 29 детей из расчета 20 мг/кг/сут в 4 приема. Учитывая, что этот препарат обладает антипиридоксиновым эффектом, в лечении обязательно добавляли пиридоксин (витамин B₆) в дозе 25 мг три раза в неделю [4]. Оксид цинка получали 8 больных из расчета 75 мг элементарного цинка в сутки в 3 приема.

Помимо патогенетической дети получали и симптоматическую терапию: альбумин, гепатопротекторы, мочегонные и желчегонные препараты, урсодезоксихолиевую кислоту. Пациенты со смешанной формой болезни получали также средства, корректирующие мышечный тонус и уменьшающие болезненность дистонических спазмов, антиоксидантные препараты, витамины.

На фоне указанного лечения уже через 3–6 месяцев после его начала мы отмечали положительную динамику клинико-лабораторных показателей у всех пациентов: снижение ак-

Таблица 4. Динамика ряда основных клинических и лабораторных показателей у детей с болезнью Вильсона на фоне терапии

Показатели	Через 6 мес от начала терапии (n = 30)	Через 1 год от начала терапии (n = 26)	Через 1,5–2 года от начала терапии (n = 22)
Диспептические симптомы	14	8	4
Астенический синдром	15	5	-
Иктеричность кожи и склер	6	2	-
Носовые кровотечения	5	2	-
Телеангиэктазии	23	22	14
Асцит, отеки	3	-	-
Печень:			
не пальпируется	11	13	10
выступает из подреберья			
на 1–2 см	15	9	9
на 2–3 см	4	4	3
Селезенка:			
не пальпируется	17	18	15
выступает из подреберья			
на 1–2 см	9	4	3
на 3–5 см	3	3	4
на 6–13 см	1	1	-
Экстрапирамидный синдром	6	3	1
Синдром вегетативной дистонии	15	10	4
Тромбоциты (200–400 × 10 ⁹ /л)	179,7 ± 96,7	190,1 ± 102,7	208,8 ± 99,1
АЛТ (10–40 ед/л)	55,7 ± 44,1	46,2 ± 33,7	48,1 ± 36,1
АСТ (10–42 ед/л)	46,5 ± 21,9	42,3 ± 18,1	35,3 ± 19,1
ЩФ (40–550 ед/л)	358,2 ± 178,8	374,1 ± 220,1	260,5 ± 160,6
ГГТ (12–40 ед/л)	34,7 ± 18,3	25,8 ± 19,2	22,1 ± 12,7
Церулоплазмин (17–40 мг/дл)	9,4 ± 7,6	8,1 ± 4,9	8,6 ± 6,1
Ig A (143–149 мг%)	195,3 ± 84,4	158,1 ± 52,5	148,3 ± 63,5
Ig M (90–111 мг%)	200,8 ± 106,3	154,1 ± 122,5	136,1 ± 62,7
Ig G (1035–1100 мг%)	1610,6 ± 875,2	1265,7 ± 237,1	1237,5 ± 262,9
Суточная экскреция меди с мочой на фоне лечения Д-пеницилламином (600–800 мкг/сут)	1067,5 ± 682,8	687,1 ± 434,1	500,6 ± 304,1

тивности трансаминаз, нормализацию уровня билирубина и иммуноглобулинов, уменьшение суточной экскреции меди с мочой. У пациентов со смешанной формой болезни Вильсона улучшались также психоэмоциональные показатели, менее выраженными становились неврологические проявления (табл. 4).

Через 6 месяцев от начала терапии у 13 из 37 (35,1%) больных была отмечена клиничко-лабораторная ремиссия. Это позволило через 12–18 месяцев лечения снизить дозу Д-пенициллина до 10 мг/кг/сут у 7 детей и уменьшить дозу оксида цинка до 25 мг элементарного цинка в сутки у 6 детей. В связи с нарастающими признаками печеночно-клеточной недостаточности у одного ребенка с циррозом печени через 2 года после начала патогенетической терапии в РНЦХ РАМН была проведена трансплантация печени.

Побочные явления на фоне приема Д-пенициллина отмечались у 3 детей (повышение температуры тела до фебрильных цифр у 1, аллергический дерматит – у 2 детей). Доза Д-пенициллина у них была снижена, а у 2-х из них впоследствии этот препарат был отменен и назначен оксид цинка. Двое из 8 детей, получавших оксид цинка, ввиду отсутствия клинического эффекта и сохранения активности процесса были переведены на терапию Д-пеницилламином.

У 9 детей с циррозом печени в терминальной стадии болезни Вильсона выявлялась печеночно-клеточная недостаточность и портальная гипертензия, что привело к необходимости операции ортотопической трансплантации печени. После обследования по программе родственной трансплантации печени эти дети были включены в лист ожидания этой операции, а у 4 из них она была успешно произведена в РНЦХ РАМН [21].

Послеоперационный период у этих больных составляет в настоящее время от 6 месяцев до 3,5 лет (на октябрь 2004 г.), состояние их стабильное, самочувствие удовлетворительное, клиничко-лабораторные показатели нормализовались, они получают иммуносупрессивную терапию циклоспорином А в поддерживающей дозе.

Как показали наши исследования, болезнь Вильсона у детей протекает, как правило, латентно, с появлением первых клинических симптомов в возрасте 5–14 лет, не имеет половых различий, характеризуется у всех пациентов признаками поражения печени и у 1/4 из них – неврологическими симптомами.

Заболевание сопровождается формированием цирроза печени почти у половины (47,5%) детей, причем частота его выявления увеличивается с возрастом и составляет 15,0% у больных в возрасте от 7 до 10 лет и 80,0% – у больных от 10 до 17 лет.

Морфологические изменения в ткани печени при болезни Вильсона у детей характеризуются преобладанием минимальной и низкой воспалительной активности с высоким уровнем формирования фиброза и цирроза печени.

Неврологическая симптоматика выявляется у 25% пациентов в виде изменений в когнитивной сфере, функции черепно-мозговых нервов, экстрапирамидного синдрома, нарушения функционального состояния коры и подкорковых структур мозга по данным электроэнцефалографии.

Наличие кольца Кайзера-Флейшера у детей с болезнью Вильсона свидетельствует о высокой вероятности формирования цирроза печени и является одним из косвенных признаков смешанной формы заболевания.

Молекулярно-генетическое исследование более, чем у половины (56,6%) пациентов, у 1/5 сибсов и 1/6 их родителей выявляет гетерозиготное носительство мутации His1069Gln в 14 экзоне гена АТР7В, ответственного за развитие болезни Вильсона.

Патогенетическая терапия Д-пеницилламином и оксидом цинка оказывает выраженный терапевтический эффект уже через 3–6 месяцев и не сопровождается серьезными побочными явлениями. У детей с декомпенсированным циррозом печени в терминальной стадии болезни Вильсона показано проведение ортотопической трансплантации печени.

Литература

- Gollan J.L., Gollan T.J. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatology* 1998; 28(1): 28–36.
- Chitkara D.K., Pleskow R.G., Grand R.J. Wilson disease. Clinical manifestations and management the liver. 2000; 1171–84.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар Медицина, 1999.
- Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine*. 1999; 71(3): 139–64.
- Brewer G.J. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223(1): 39–46.
- Надинова К.Г., Аринова А.А. Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта. 2001; 128.
- Надинская М.Ю. Болезнь Вильсона. Болезни органов пищеварения. 2001; 3(2): 2001.
- Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медицина, 1960.
- Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В., Овчинников И.В. и др. Современные подходы к ранней диагностики гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона-Коновалова). Проблемы нейрогенетики, ангионеврологии, нейротравматологии: сб. научных работ. 1999; 43–8.
- Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: «Издательский Дом «М-Вести», 2002: 416.
- Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М.: Гэотар Медицина, 1999; 252–61.
- Tanner M.S. Wilson' disease. Specific diseases of the liver. *Comprehensive Clin Hepatol* 2000; 21.1–21.12.
- Ferenci P., Caca K., Loudianos G., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003; 23(3): 139–42.
- Sternlieb I. Wilson's disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4(1): 229–39.
- Scheinberg I.H., Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 842–5.
- Knodel R.G., Ishak K.Q., Black W.I., et al. Formulation and application of a numeral scoringsystem for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431–5.
- Walshe J.M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(8): 692–6.
- Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I., et al. Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; (5): 344–350.
- Shah A.B., Chernov I., Zhang H.T., et al. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (АТР7В): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *Am J Hum Genet* 1997; 61(2): 317–28.
- Шадрина М.И., Сломинский П.А., Карабанов А.В. и др. Простой и быстрый метод определения мутации гена His1069Gln при болезни Вильсона-Коновалова. Медицинская генетика 2002; 12(38): 17–24.
- Готье С.В. Ерамишанцев А.К., Цирульников О.М. и др. Ортотопическая трансплантация печени при болезни Вильсона-Коновалова. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии 1995; (2, прил 5): 89–92.