

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Под редакцией А.Н. Суркова, А.С. Потапова, А.П. Фисенко

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ

Москва
2019

УДК 616.831.322-003.8-06-053.2:616.36-004-053.2

ББК 57.336.12,42

Б79

Рецензенты:

Хавкин А.И. — д.м.н., профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Малиевский В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Б79 Болезнь Вильсона у детей / под ред. А.Н. Суркова [и др.]. — М.: НМИЦ здоровья детей, 2019. — 84 с. — (Информационные материалы / Федеральное гос. авт. учреждение «Нац. мед. исслед. центр здоровья детей» М-ва здравоохранения Российской Федерации).

ISBN 978-5-6043946-4-9

Болезнь Вильсона относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний печени в связи с длительным латентным течением, особенно на начальных стадиях, и широким полиморфизмом клинической картины. В связи с этим болезнь Вильсона необходимо исключать у каждого пациента детского и подросткового возраста с патологией печени неуточненной этиологии. Данное методическое пособие содержит обзор современной медицинской литературы, посвященный состоянию проблемы болезни Вильсона; иллюстрировано клиническими наблюдениями и результатами собственных клинических исследований, проведенных на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пособие предназначено для врачей-педиатров, гастроэнтерологов стационаров и поликлиник, семейных врачей, ординаторов, интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 616.831.322-003.8-06-053.2:616.36-004-053.2

ББК 57.336.12,42

ISBN 978-5-6043946-4-9



© Коллектив авторов, 2019

© ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 2019

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ:

Фисенко А. П. — д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (*редактор*)

Потапов А. С. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (*редактор*)

Сурков А. Н. — д.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, ведущий научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Центра редких болезней НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (*редактор*)

Анущенко А. О. — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Батырова А. С. — врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики лабораторного отдела НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Дворяковский И. В. — д.м.н., профессор, главный специалист методического отдела НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Журкова Н. В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Центра фундаментальных исследований в педиатрии НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Кулебина Е. А. — врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Кустова О. В. — врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии отдела лучевой диагностики НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Лазуренко С. Б. — д.п.н., профессор, член-корреспондент РАО, начальник Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт коррекционной педагогики Российской академии образования»

Мовсисян Г. Б. — к.м.н., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Свиридова Т. В. — к.псх.н., заведующая отделением специальной психологии и коррекционного обучения Центра психолого-педагогической помощи в педиатрии НИИ педиатрии им. Г. Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Туманова Е. Л. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований отдела детской хирургии НИИ детской хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Четкина Т. С. — к.м.н.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Глава 1. Историческая справка	8
Глава 2. Патофизиология болезни Вильсона	10
Глава 3. Генетические аспекты болезни Вильсона	14
Глава 4. Классификация болезни Вильсона	16
Глава 5. Клиническая картина болезни Вильсона	18
Глава 6. Поражение печени при болезни Вильсона	19
Глава 7. Неврологические проявления болезни Вильсона	34
Глава 8. Поражение глаз при болезни Вильсона	37
Глава 9. Поражение других органов при болезни Вильсона	40
Глава 10. Диагностика болезни Вильсона	45
Глава 11. Терапия болезни Вильсона	57
Глава 12. Трансплантация печени при болезни Вильсона	64
Глава 13. Психологические аспекты в лечении детей с болезнью Вильсона–Коновалова	69
Заключение	80
Список использованной литературы	81

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ГГТ — γ -глутамилтраспептидаза

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГА — индекс гистологической активности

ИП — индекс плотности

К IV — коллаген IV типа

КТ — компьютерная томография

МКБ-10 — Международная классификация болезней десятого пересмотра

ММП — матриксные металлопротеиназы

МРТ — магнитно-резонансная томография

ТИМП — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

ТФР- β — трансформирующий фактор роста- β

ЩФ — щелочная фосфатаза

УЗИ — ультразвуковое исследование

ASQ — Acoustic Structure Quantification

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона — редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением преимущественно в печени и центральной нервной системе (Радченко В. Г., 2003; Шерлок Ш., 1999; Prochazkova D., 2009; Merle U., 2007). Клиническая картина болезни Вильсона характеризуется многообразием симптомов с первичной манифестацией заболевания у детей с 3-летнего возраста (Четкина Т. С., 2011).

Учитывая редкость заболевания, в современной медицинской литературе представлены либо описания клиничко-лабораторных характеристик отдельных случаев, либо исследования ограничены объемом малой выборки и редко превышают 40–50 человек (Nicastro E., 2010; Wang L., 2010; Tryambak S., 2009; Jimenez G., 2009; Manolaki N., 2009; Muller T., 2007; Багаева М. Э., 2005), либо наблюдения не разграничены по возрасту, и выявленные особенности дебюта, диагностики и течения болезни Вильсона распространяются на взрослую и педиатрическую когорту больных (Taly A., 2007; Merle U., 2007; Machado A., 2005). На современном этапе развития медицинской науки диагностика болезни Вильсона у детей не отличается от таковой у взрослых: используемые диагностические критерии нарушения метаболизма меди и дифференциально-диагностические алгоритмы с одинаковой чувствительностью и лимитирующими значениями применяются как в педиатрии, так и во взрослой практике. В то же время болезнь Вильсона у детей отличается широким полиморфизмом клинической симптоматики, что в сочетании с отсутствием настороженности педиатров в отношении этой патологии затрудняет раннюю диагностику заболевания и начало патогенетической терапии, отрицательно влияя на прогноз заболевания и качество жизни больного.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Болезнь Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона–Коновалова; код по МКБ-10 E83.0) — редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в различных органах и тканях, проявляющееся преимущественно симптоматикой поражения печени и центральной нервной системы.

Первое клиническое описание болезни Вильсона было дано К. Wilson в 1912 г. как «семейного» заболевания, характеризующегося сочетанным поражением печени и головного мозга, началом в молодом возрасте с дальнейшим прогрессированием ригидности, дисфагии, дизартрии, гиперкинезов, психических расстройств и получившего название прогрессирующей лентикулярной дегенерации. В течение нескольких последующих десятилетий был достигнут значительный прогресс в понимании роли меди в патогенезе заболевания, а также клинических и генетических аспектов болезни Вильсона. В 1929 г. I. Scheimberg, I. Sternlieb, E. Vogt, в 1930 г. F. Haurowit, в 1945 г. R. Glazebrook продемонстрировали накопление меди в печени и базальных ядрах головного мозга у пациентов с болезнью Вильсона. В 1948 г. В. Maldelbrote впервые описал повышенную суточную экскрецию меди с мочой у больных с болезнью Вильсона, в 1954 г. G. Cartwright отмечено повышение свободной меди в сыворотке крови. В 1952 г. H. Scheinberg и D. Gitlin определили связь заболевания с пониженным уровнем церулоплазмينا в плазме, однако попытки терапии с помощью донорской плазмы оказались безуспешными. В 1948–1960-х годах Н. В. Коновалов значительно расширил представления о клинической картине, патофизиологии болезни Вильсона, выделив ее формы — брюшную, аритмогиперкинетическую, дрожательно-ригидную, дрожательную и экстрапирамидно-корковую, предложив термин «гепатоцеребральная дистрофия». С 1983 г. используется современная классификация болезни Вильсона, предложенная J. Walsh, построенная на степени выраженности клинической симптоматики и вовлечения печени и центральной нервной системы в патологический процесс, согласно которой выделяют следующие формы заболевания: бессимптомную, печеночную, церебральную и смешанную. В 1985 г. был определен патологический ген болезни Вильсона и доказан аутосомно-рецессивный характер наследования, а в 1993 г. данный ген был идентифицирован и клонирован.

С 1950-х годов начато применение хелирующей терапии при болезни Вильсона: в 1956 г. J. Walshe предложил для длительной терапии при болезни Вильсона D-пеницилламин, что стало революционным прорывом в терапии болезни Вильсона, считавшейся до этого открытием фатальным диагнозом. С 1960-х годов начато эффективное применение препаратов цинка, тетрамолибдата аммония, триентина при непереносимости D-пеницилламина у пациентов с болезнью Вильсона. Болезнь Вильсона считается одним из первых генетических заболеваний печени, для которого был найден эффективный метод терапии.

ГЛАВА 2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

NB! В основе патогенеза болезни Вильсона лежит генетически детерминированное нарушение функции АТР7В (АТР-азы типа В), приводящее к снижению экскреции меди в желчь и нарушению встраивания в церулоплазмин, что в свою очередь приводит к избыточному накоплению меди в гепатоцитах и их разрушению, повышению содержания свободной меди в сыворотке крови и компенсаторному увеличению экскреции меди с мочой. Концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови имеет диагностическое, но не патогенетическое значение.

Несмотря на то, что болезнь Вильсона известна давно, обусловленные ею биохимические нарушения продолжают изучаться. Установленной причиной болезни Вильсона является нарушение метаболизма меди, вызванное снижением экскреции меди в желчь, что приводит к ее накоплению в токсических концентрациях в печени, головном мозге, почках и других органах, что обеспечивает полиморфизм клинических проявлений заболевания.

Медь как важный диетический нутриент является кофактором многих ферментов, таких как цитохром с-оксидаза, Cu/Zn-зависимая супероксиддисмутаза, лизосомальная оксидаза, тирозиназа, допамин- β -гидроксилаза, церулоплазмин и других, участвуя в процессах метаболизма железа, продукции катехоламинов, пигментов, аминирования пептидов, митохондриального окисления и антиоксидантной защиты. Реактивность меди обеспечивает ее потенциальную токсичность при нарушении клеточного гомеостаза.

Оптимальное содержание меди в организме 70–100 мг, из которых 10–20 мг находится в печени, а остальное в прочих органах и тканях. Баланс этого металла обеспечивается желудочно-кишечной абсорбцией и билиарной экскрецией. В среднем дневной рацион человека содержит 4–6 мг меди, 40% от этого количества всасывается в кишечнике, столько же экскретируется с желчью. При болезни Вильсона экскреция меди с желчью резко снижена и составляет 0,2–0,4 мг/сут, что приводит к ее избыточному накоплению в организме. Наиболее богаты медью следующие продукты: печень, моллюски, крабы, креветки, устрицы, лобстеры, соевые бобы, шоколад, орехи.

Всасывание меди из пищи происходит в желудке и проксимальных отделах тонкой кишки. Поступление меди в энтероцит осуществляется с помощью высокоаффинного переносчика *CTR1*, дивалентного переносчика *DMT1* и механизмов пиноцитоза. Экскреция меди из энтероцита в кровотоки осуществляется с помощью *Cu-ATPase* — *ATP7A*, блокировка которого играет ключевую роль в патогенезе болезни Менкеса. Невсосавшаяся медь (40–75%) остается в энтероцитах в связанном с металлотионеинами (цистеинсодержащими протеинами) состоянии и удаляется через кишечник при десквамации реснитчатого эпителия, предохраняя, таким образом, внутриклеточные структуры от избытка не только ионов меди, но и цинка и кадмия. Всосавшаяся медь связывается в крови с альбумином, гистидином и макроглобулином — транскупреином, поступает в большем количестве (около 90%) в печень и меньшем количестве в другие органы и ткани. Незначительная часть меди, потеряв связь с белками-переносчиками, фильтруется в почечных клубочках.

Печень является центральным органом гомеостаза меди, где происходят процессы выделения избытка этого металла из организма. В гепатоцитах медь подвергается связыванию с различными протеинами. Перенос меди через мембрану гепатоцита осуществляется с помощью переносчиков *CTR1*, *DMT1*, аналогичных переносчикам меди в энтероцитах. Внутри гепатоцита медь связывается с металлошаперонами, которые транспортируют ее к местам синтеза медьсодержащих протеинов: *CCS*-шаперон транспортирует медь к цитозольной *Cu/Zn*-зависимой супероксиддисмутазе (*SOD1*), *COX17*-металлошаперон переносит медь к митохондриям, где с помощью *SCO1/SCOII*-протеинов происходит встраивание меди в цитохром *c*-оксидазу, *Atox1* (или *НАН1*) металлошаперон доставляет медь к *ATP7B* в аппарат Гольджи, стимулируя каталитическую активность последнего. *ATP7B* — медьтранспортирующая АТФ-аза Р-типа, трансмембранный переносчик катионов меди, использующий энергию гидролиза АТФ, представляет собой генетически детерминированное центральное звено патогенеза в нарушении обмена меди при болезни Вильсона. Основные функции АТФ-азы *7B* заключаются в экскреции избытка меди в желчь и встраивание меди в церулоплазмин.

Церулоплазмин — 132 kDa белок, синтезируется преимущественно в печени и является реагентом острой фазы. Церулоплазмин связывает 6 атомов меди и превращается в голоцерулоплазмин; оставшийся белок, не связанный с атомами меди, представляет апоцерулоплазмин. Церулоплазмин представляет собой феррооксидазу, является

главным переносчиком меди в системе кровообращения, отвечающим за 90% транспорта данного микроэлемента у здорового человека. При болезни Вильсона нарушаются процессы встраивания меди в церулоплазмин, в результате чего печенью синтезируется апоцерулоплазмин, время циркуляции в крови которого резко снижено по сравнению с голоцерулоплазмином, что является причиной сниженного уровня данного белка в сыворотке крови, определяемого в большинстве случаев при болезни Вильсона. При нормальной внутриклеточной концентрации меди АТР7В локализуется в аппарате Гольджи, обеспечивает встраивание меди в апоцерулоплазмин, который превращается в голоцерулоплазмин и отвечает за транспорт меди в крови. При повышенной концентрации внутриклеточной меди АТР7В дислоцируется из аппарата Гольджи в цитоплазматические везикулы, осуществляя экскрецию избытка меди в желчь. Таким образом, локализация АТР7В в гепатоците зависит от концентрации внутриклеточной меди. При низкой или нормальной концентрации меди АТР7В локализуется в аппарате Гольджи и отвечает за металлизацию апоцерулоплазмينا. При повышенной концентрации внутриклеточной меди АТР7В перемещается в цитоплазматические везикулы, обеспечивая экскрецию избытка меди в желчь. В транспорте меди в желчные каналцы принимают участие недавно открытые трансмембранные переносчики COMMD1 (MURR1) и MRP2. Избыток меди в цитоплазме находится в связанном с глутатионом и затем металлотионеинами состоянии и поступает в лизосомы, образуя нерастворимые полимеры, которые также выделяются в желчные каналцы. Различные мутации могут влиять на разные функции АТР-азы 7В в разной степени, поэтому можно предположить, что при некоторых мутациях нарушается экскреция меди в желчь, но при этом встраивание меди в церулоплазмин и его экскреция в кровь не изменяются. Таким образом, дальнейшее изучение связи последовательности мутации и структуры и функции АТР7В является первым шагом к лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе болезни Вильсона.

Патогенные эффекты избытка меди в клетке опосредованы генерацией свободных радикалов, которые истощают клеточные запасы глутатиона и токоферола, окисляют липиды, ферменты и белки цитоскелета. Вследствие повышения внутриклеточной концентрации меди повреждается множество внутриклеточных систем, включая мембраны органелл, ДНК, микротрубочки, различные белки и ферменты, хотя точная клеточная мишень, на которую воздействует избыток меди, неизвестен. На ран-

них стадиях печеночно-клеточного повреждения вовлечение в процесс эндоплазматического ретикулула, митохондрий, пероксисом и ядрышек в сочетании со снижением активности митохондриальных ферментов ведет к перекисному окислению липидов, накоплению триглицеридов и далее к некрозу гепатоцитов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу. Лизис перегруженных медью гепатоцитов приводит к повышению уровня свободной меди в сыворотке и, следовательно, суточной экскреции ее с мочой и накоплению в органах-мишенях.

При изучении болезни Вильсона используются различные модели на животных — крысы LEC (Long-Evans Cinnamon) — мутантная ветвь Long-Evans крыс с модифицированной функциональной недостаточностью АТР7В, у которых в возрасте 3–4 месяцев спонтанно развивается фульминантная печеночная недостаточность, сопровождающаяся 40% летальностью; у выживших животных развивается хроническое заболевание печени с низким уровнем церулоплазмينا и повышением печеночной концентрации меди, что имитирует многие клинические, биохимические и гистологические признаки болезни Вильсона. Накопление меди у данной линии крыс связано со снижением ее экскреции в желчь вследствие нарушения включения меди в лизосомы, в то время как высвобождение лизосомальной меди в желчь не нарушено. Для изучения внутриклеточного транспорта меди используются различные виды генно-модифицированных видов бактерий, дрожжей, крыс, мышей, собак, а также культуры различных тканей. Так, например, механизмы всасывания меди изучены на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* и *Schizosaccharomyces pombe*, с помощью которых были идентифицированы 4 трансмембранных переносчика меди (CTR1, CTR2, CTR3, CTR4), играющие определенную роль в поступлении меди в эти организмы. Дальнейшие исследования позволили внести ясность в понимание функций аналогичных переносчиков у млекопитающих. Берлингтонские терьеры явились моделью для открытия и изучения функций трансмембранного переносчика меди COMMD1 (MURR1).

ГЛАВА 3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

***NB!* Болезнь Вильсона — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание. Заболевание проявляется при гомозиготном и/или компаунд-гетерозиготном носительстве патологического гена *ATP7B*.**

В 1993 году был открыт патологический ген, ответственный за развитие болезни Вильсона. Этот ген (*ATP7B*, также *WND*) локализован на длинном плече 13-й хромосомы (13q14.3-q21.1), состоит из 21 экзона и примерно 7,5 тысяч гетероциклических оснований нуклеиновой кислоты. Ген *ATP7B* экспрессируется в основном в печени и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу (АТФ-азу 7 В или АТФ-азу 2, АТФ-азу Р-типа). Снижение функции медьтранспортирующей АТФ-азы в результате молекулярных дефектов в гене *ATP7B* приводит к снижению гепатобилиарной экскреции меди и накоплению меди в различных органах и тканях, преимущественно в печени, головном мозге, почках, обеспечивая полиморфизм клинических проявлений болезни Вильсона.

Известно около 380 мутаций *ATP7B*. Частота встречаемости болезни Вильсона в популяции колеблется, по мнению различных авторов, от 1:30 000 до 1:100 000 с частотой гетерозиготного носительства 1:90. Более высокая частота встречаемости болезни Вильсона наблюдается в Китае, Японии и Сардинии и составляет 1:10 000. Наиболее распространенными мутациями в гене *ATP7B* среди европеоидной расы является с.3207C>A (р.Н1069Q) в экзоне 14, встречающаяся примерно в 11,0–58,8% случаев. Около 50–80% пациентов с болезнью Вильсона, проживающих в странах Центральной, Восточной и Северной Европы, являются носителями по крайней мере одной аллели с данной мутацией. Среди европейского населения встречаются также мутации в экзоне 8 (2299insC, G710S), в экзоне 15 (3402delC), в экзоне 13 (R969Q), однако частота встречаемости данных мутаций составляет менее 10%. Частота встречаемости мутации Н1069Q в российской популяции составляет 30,5%, мутации 3402delC — 2,2%. В Бразилии в 30% случаев болезни Вильсона определяется мутация с.3402delC, среди монголоидной расы — мутация с.2333G>T (р.R778L) в 8-м экзоне, идентифицируемая с частотой 12–45,6% в зависимости от территориального ареала проживания. Заболевание проявляется при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носи-

тельстве мутаций гена *ATP7B*. Характер наследования заболевания — аутосомно-рецессивный.

Различные мутации *ATP7B* могут оказывать влияние на различные уровни молекулярного функционирования АТФ-азы: каталитическую активность АТФ-азы, процессы переноса ионов меди, посттрансляционную модификацию, протеин-протеин взаимодействие (*ATP7B-Atox1*, *ATP7B-COMMD1*), перемещение АТФ-азы в цитоплазматические везикулы при избытке внутриклеточной меди, обеспечивая, таким образом, различные гено-фенотипические корреляции при болезни Вильсона и, соответственно, полиморфизм клинических проявлений. Так, например, гомозиготное носительство H1069Q ассоциируется с более поздним возрастом манифестации болезни Вильсона и меньшим нарушением метаболизма меди. Наличие мутации 3402delC коррелирует с развитием дисфагии у пациентов с болезнью Вильсона. Гомозиготное носительство R778L проявляется ранней печеночной симптоматикой болезни Вильсона. Однако разнообразие клинических проявлений, наблюдаемое у пациентов с болезнью Вильсона, может быть не только результатом аллельной гетерогенности, но, вероятно, и других факторов, неизвестных в настоящее время, поскольку различия в клинической симптоматике, возрасте дебюта и характере течения заболевания наблюдались у близких родственников, имевших два идентичных мутантных аллеля гена *ATP7B*.

В Российской Федерации молекулярно-генетическое исследование основано на скрининговом определении наиболее частых для данного ареала мутаций гена *ATP7B*: с.3207C>A, с.3402delC, с.2304insC, с.1770insT, с.1340_1343del4, с.3649_3654del6, с.3627_3630del4. Суммарная информативность данного диагностического протокола у российских больных достигает 40%. Кроме того, возможно проведение комплексной диагностики семьи и поиск мутаций во всей кодирующей последовательности гена *ATP7B* методом прямого автоматического секвенирования.

ГЛАВА 4. КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

В соответствии с международной классификацией и МКБ-10 для патологии используется название «Болезнь Вильсона» (E83.0). Однако в отечественной литературе также применяется следующая терминология: болезнь Вильсона–Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия.

В настоящее время используется классификация, построенная на клинических признаках болезни, сочетании поражения печени и центральной нервной системы, предложенная J. Walsh (1983).

Формы болезни Вильсона (классификация J. Walsh, 1983):

- бессимптомная форма;
- печеночная форма;
- церебральная форма;
- смешанная форма.

Согласно классификации Н. В. Коновалова (1960), в зависимости от вовлечения в патологический процесс печени и центральной нервной системы и характера экстрапирамидной симптоматики распознают 5 форм гепатоцеребральной дистрофии.

Брюшная (абдоминальная) форма — тяжелое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Продолжительность — от нескольких месяцев до 3–5 лет.

Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя, форма отличается быстрым течением; начинается так же в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2–3 года, заканчивается летально.

Дрожательно-ригидная форма встречается чаще других; начинается в юношеском возрасте, течет медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжелой ригидности и дрожания: дрожание очень ритмичное (2–8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные

хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около 6 лет.

Дрожательная форма начинается с возраста 20–30 лет, течет довольно медленно (10–15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжелые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.

Экстрапирамидно-корковая форма встречается реже других форм. Типичные для гепатоцеребральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжелым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6–8 лет, заканчивается летально.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

***NB!* Болезнь Вильсона необходимо исключать у всех детей от 3 до 18 лет с диффузными заболеваниями печени и/или поражениями центральной нервной системы неустановленного генеза.**

Клиническая картина болезни Вильсона характеризуется многообразием симптомов и редко манифестирует до 5-летнего возраста. Однако описаны случаи дебюта болезни Вильсона у ребенка до достижения 2 лет, цирроза печени в исходе болезни Вильсона у 3-летнего ребенка и развития острой печеночной недостаточности у ребенка 5 лет. Наиболее поздний дебют болезни Вильсона описан у пациента 70 лет. Также имеются сообщения о бессимптомном течении болезни Вильсона, выявленной путем молекулярно-генетического тестирования у двух сиблингов в возрасте 80 лет.

Развернутая клиническая симптоматика болезни Вильсона характеризуется значительным разнообразием, обусловлена тем, что недостаточная экскреция меди приводит к ее накоплению в различных органах и системах, проявляется преимущественно симптомами поражения печени, центральной нервной системы, глаз, реже почек, костей, сердца, желез внутренней секреции. Неврологическая симптоматика болезни Вильсона манифестирует позже, чем поражение печени, в большинстве случаев на втором-третьем десятилетии жизни, но может проявляться и в детском возрасте. В исследованиях, проведенных на педиатрической когорте больных с болезнью Вильсона, показано, что в дебюте болезни поражение печеночной паренхимы выявляется с частотой 69–88%, в то время как неврологическая симптоматика описана в 2–26% наблюдений.

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в которое был включен 101 ребенок с болезнью Вильсона в возрасте от 5 до 18 (средний возраст $12,3 \pm 2,9$) лет было показано, что средний возраст первичной манифестации болезни Вильсона у наблюдаемых больных составил $9,3 \pm 3,4$ года, при этом начальные клинические проявления ранее 3 лет не отмечались. Средний возраст детей при установлении диагноза болезни Вильсона составил $12,1 \pm 3,0$ года. Период медицинского наблюдения от момента первичной манифестации заболевания до постановки диагноза болезни Вильсона составил в среднем $3,0 \pm 2,8$ года при минимальном времени наблюдения от 3 месяцев и максимальном — до 11 лет. Среди наблюдаемых больных смешанная форма болезни Вильсона при первичной диагностике заболевания была установлена у 21,8% детей, печеночная — у 78,2%. Наиболее ранний возраст дебюта неврологической симптоматики болезни Вильсона в проведенном исследовании был установлен у девочки 6 лет, печеночной — у ребенка 3 лет.

ГЛАВА 6. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

NB! Поражение печени при болезни Вильсона у детей может проявляться в виде фульминантного гепатита, хронического гепатита, цирроза печени. Характерной гистопатологической особенностью поражения печени при болезни Вильсона у детей является сочетание высокого уровня склеротических изменений с минимальным и низким уровнем воспалительной активности в печеночной паренхиме. Цирроз печени при отсутствии специфической патогенетической терапии формируется у детей с болезнью Вильсона в 43,6% наблюдений в возрасте $13,3 \pm 2,1$ года.

Симптомы поражение печени при болезни Вильсона у детей весьма вариабельны и имеют тенденцию к более ранней манифестации, чем неврологическая симптоматика. Первичная манифестация болезни Вильсона может протекать в виде острого фульминантного гепатита, проявляющегося коагулопатией, энцефалопатией, Кумбс-негативной гемолитической анемией, печеночно-клеточной и почечной недостаточностью с выявлением значительного превышения меди в сыворотке крови и моче. Отличительными чертами фульминантной печеночной недостаточности при болезни Вильсона является нарушение метаболизма меди с выявлением высокой экскреции меди с мочой, Кумбс-негативная гемолитическая анемия с прогрессирующим снижением уровня гемоглобина, более низкий уровень щелочной фосфатазы, холинэстеразы и сывороточных аминотрансфераз по сравнению с высоким уровнем билирубина. В связи с этим коэффициент щелочной фосфатазы (ммоль/л)/билирубина (мг/дл) составляет менее 2, а коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) превышает 4 в связи с сопутствующим гемолизом. Кольца Кайзера–Флейшера обнаруживаются менее чем у 50% больных с острым течением болезни Вильсона. Большинство пациентов с фульминантным течением болезни Вильсона имеют цирроз печени, однако встречается развитие массивного некроза гепатоцитов с картиной острого фульминантного гепатита на фоне формирующегося фиброза печени. Основным методом лечения болезни Вильсона при фульминантном течении является ортотопическая трансплантация печени, хотя описаны единичные наблюдения применения ранней хелирующей терапии и альбуминового диализа. Несмотря на то, что болезнь Вильсона и является редким заболеванием, среди детей

с острым фульминантным гепатитом, подвергшихся срочной трансплантации печени, она выявляется в 5–15% случаев.

Клиническая картина хронического гепатита при болезни Вильсона мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени, что диктует необходимость исключения болезни Вильсона у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы с/без цирроза печени. Характерной чертой хронического гепатита при болезни Вильсона является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и билирубинового обмена с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы при морфологическом исследовании биоптатов печени. Болезнь Вильсона может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита с выявлением повышенного уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител, следовательно, необходимо исключать болезнь Вильсона и у больных с аутоиммунным гепатитом при неэффективности глюкокортикостероидной терапии.

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, было показано, что поражение печени при болезни Вильсона у детей при отсутствии патогенетической терапии характеризуется высокой частотой (43,6%) формирования цирротической трансформации печени в возрасте $13,3 \pm 2,1$ года. При отсутствии цирроза (56,4%) отмечено преобладание симптомов хронического гепатита минимальной и умеренной степени активности (91,3%).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Ультразвуковая диагностика (УЗИ) — один из самых доступных и информативных визуальных методов диагностики хронических болезней печени у детей, имеющий немаловажное значение в алгоритме диагностических мероприятий на первом этапе обследования пациентов и для динамической оценки состояния органа. Инновационные технологии, реализованные в ультразвуковых системах экспертного класса, значительно расширяют возможности УЗИ, поднимая его качество на новый уровень. При этом специалисты располагают объективными неинвазивными методиками УЗИ паренхимы печени и стадий фиброза. Это транзиентная эластография печени и метод количественной оценки структуры паренхимы печени (Acoustic Structure Quantification, ASQ).

В то же время у детей таких комплексных исследований паренхимы печени ранее не проводилось.

Собственные данные

В исследование, проведенное на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, было включено 89 детей с болезнью Вильсона в возрасте от 5 до 18 (средний возраст $12,3 \pm 2,9$) лет. Референтную группу составили 50 условно здоровых детей того же возраста. Группа сравнения состояла из 127 детей с хроническими гепатитами различной этиологии (вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит). Всем детям проводили специальное УЗ-исследование органов брюшной полости с помощью УЗ-диагностической системы экспертного класса Toshiba Aplio XG V4 (конвексный датчик с частотой 6,0–8,0 МГц и линейный датчик с частотой 10,0–14,0 МГц). При этом в протокол обследования был введен количественный анализ акустической структуры паренхимы печени. Функция ASQ включала 3 варианта оценки: построение гистограммы, цветовое кодирование и сравнительный анализ с определением индекса плотности (ИП) паренхимы печени. ИП измеряли в каждом сегменте печени 3 раза, вычисляли среднюю величину, которая являлась окончательным показателем. Данные УЗ-методов исследования сопоставляли с гистологическими исследованиями, которые были выполнены у 64 пациентов с болезнью Вильсона и у 127 детей группы сравнения. Морфологическая оценка стадии фиброза была проведена по шкале METAVIR: отсутствие фиброза (F0), фиброз без образования септ (F1), фиброз с единичными септами (F2), фиброз с множественными септами без цирроза (F3), фиброз с множественными септами с циррозом (F4).

По данным традиционного УЗ-исследования у детей с болезнью Вильсона на стадии хронического гепатита определялось умеренное увеличение размеров печени и селезенки по сравнению с нормой. Наблюдалась однотипность изменений структуры паренхимы печени и селезенки в виде множественных гипоэхогенных участков неправильной формы с размытым контуром, без определенной локализации, размером 6–10 мм на фоне диффузной неоднородности паренхимы (рис. 1, А). Было установлено, что гипоэхогенные участки являются особенностью УЗ-картины паренхимы печени у детей с болезнью Вильсона, наличие которых высокоинформативно для диагностики этой патологии: специфичность и чувствительность составили 100%.

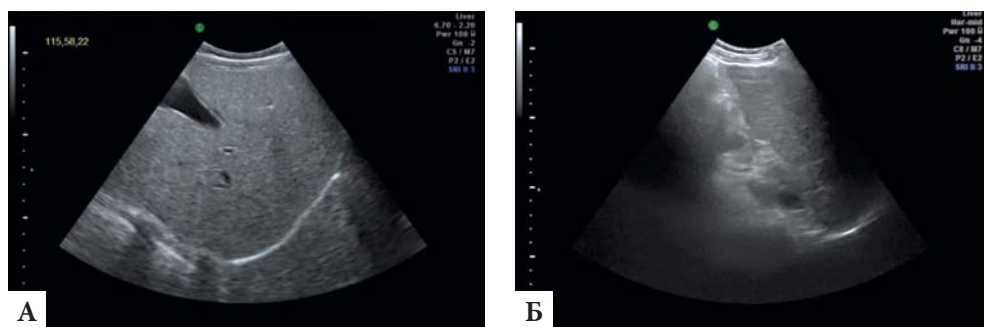


Рис. 1. Эхограмма печени ребенка с болезнью Вильсона: А — на стадии хронического гепатита; Б — на стадии цирроза печени.

На стадии цирроза печени в исходе болезни Вильсона неоднородность паренхимы характеризовалась тяжестью печеночного рисунка и узлами регенерации размером от 6 до 20 мм (рис. 1, Б). Определялись увеличение продольного размера селезенки по сравнению с возрастными нормами, диффузная неоднородность ее паренхимы и множественные внутриорганные ветви селезеночной вены с гиперэхогенными стенками. Четко определялись УЗ-признаки портальной гипертензии: увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы за счет расширения стволов воротной и селезеночной вен, повышение индекса резистентности в сосудах чревного ствола (общая печеночная и селезеночная артерии); выявлялись также анастомозы в виде реканализации пупочной вены с кровотоком и варикозное расширение вен стенок желудка и желчного пузыря. При отсутствии фиброза (F0) у 6 пациентов с болезнью Вильсона изменения структуры паренхимы печени были обусловлены лишь дистрофией гепатоцитов. Данные ASQ не отличались от таковых в группе здоровых детей. При цветовом кодировании лишь соединительнотканые структуры капсулы печени и стенок крупных ветвей воротной вены окрашивались красным цветом на фоне зеленого тона нормальной ткани печени (рис. 2, А). На гистограмме отсутствовали вариации (рис. 3, А). На кривой вероятности плотности (кривая Рэля) вариации не выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (желтая кривая) (рис. 4, А). Значение ИП колебалось от 0,70 до 1,19, медиана составила 0,98 [0,92; 1,08], что соответствовало нормальной ткани печени у детей референтной группы.

У 32 пациентов по морфологическим данным отмечался минимальный и умеренно выраженный фиброз (F1–2). При наложении цветового кода на изображение паренхимы печени при использовании ASQ соединительнотканые структуры красного цвета фиксировались по ходу порталь-

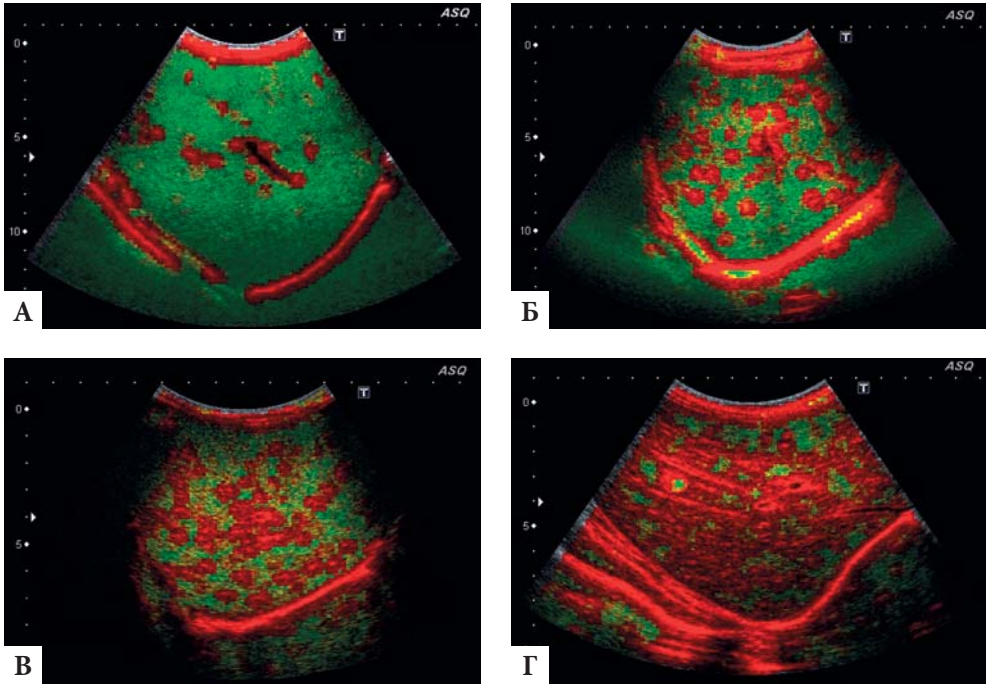


Рис. 2. Цветовое кодирование: А — нормальная паренхима печени; Б — минимально выраженный фиброз; В — выраженный фиброз; Г — цирроз печени.

ных трактов (рис. 2, Б). На гистограмме отмечалось небольшое количество вариаций (рис. 3, Б). На кривой Рэля вариации выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (рис. 4, Б). ИП колебался от 1,19 до 1,78, медиана составила 1,40 [1,26; 1,58].

У 15 детей с болезнью Вильсона по данным морфологического исследования определялись признаки выраженного фиброза (F3). При цветовом кодировании красный тон отмечался не только по ходу портальных трактов, но и отдельными участками в паренхиме печени (рис. 2, В). Количество вариаций на гистограмме (рис. 3, В) и кривой Рэля было значительным (рис. 4, В). ИП колебался от 1,80 до 2,70, медиана составила 2,32 [1,99; 2,58].

У 11 пациентов с признаками макронодулярного цирроза печени (F4) при окрашивании паренхимы преобладал красный тон (рис. 2, Г). Множественные вариации на гистограмме (рис. 3, Г) и кривой Рэля выходили за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени (рис. 4, Г). Диапазон значений ИП в группе пациентов с циррозом печени был в пределах от 2,77 до 3,60, медиана составила 2,88 [2,80; 3,14].

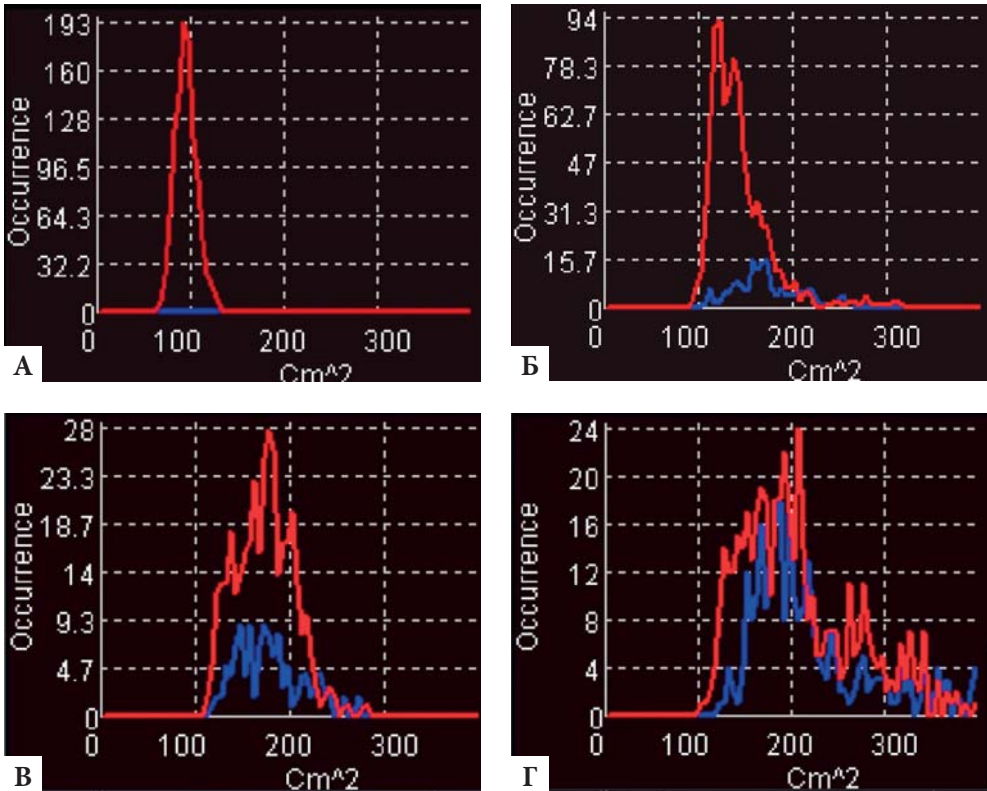


Рис. 3. Гистограмма: А — нормальная паренхима печени; Б — минимально выраженный фиброз; В — выраженный фиброз; Г — цирроз печени.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что представленная альтернативная неинвазивная УЗ-методика количественного анализа акустической структуры паренхимы печени ASQ имеет непосредственное диагностическое значение при обследовании детей с болезнью Вильсона. Цветовое кодирование позволяет визуально оценить степень выраженности фиброза и количество функционирующей паренхимы: чем более гомогеннее ткань печени, тем меньше вариаций на гистограмме и кривой Рэля, выходящих за пределы фиксированных параметров нормальной ткани печени, и наоборот, чем больше вариаций, тем выраженнее фиброз. Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь между ИП и гистологической степенью выраженности фиброза. ИП является репрезентативным параметром ASQ-анализа паренхимы печени. Он не только может быть использован как неинвазивный маркер, но и дает возможность проследить за развитием процесса у каждого конкретного больного.

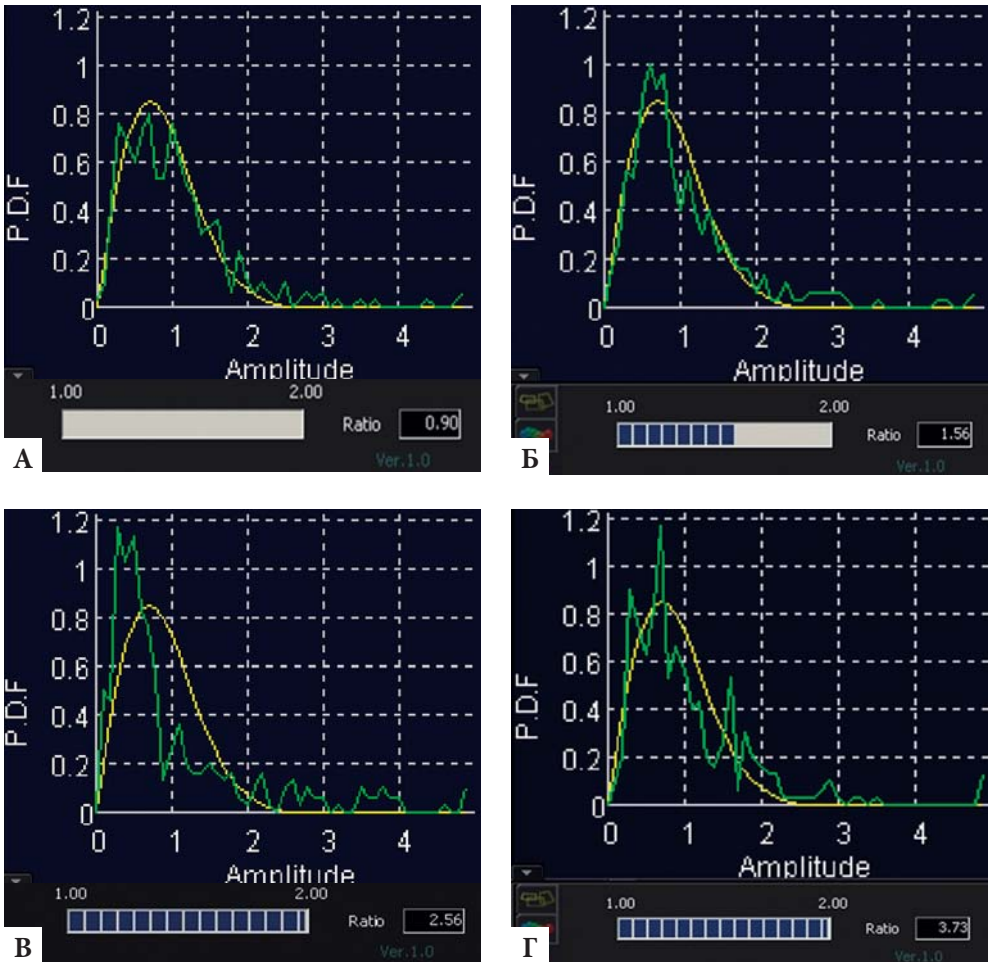


Рис. 4. График вероятности плотности и индекс плотности (Ratio): А — нормальная паренхима печени; Б — минимально выраженный фиброз; В — выраженный фиброз; Г — цирроз печени.

Компьютерная томография органов брюшной полости

В последние годы большое внимание уделяется изучению особенностей визуализации при гепатобилиарной патологии по данным компьютерной томографии (КТ). Основными дифференциально-диагностическими КТ-критериями при диффузных заболеваниях печени являются изменения ее величины, формы, денситометрических показателей, реже — структуры.

КТ печени позволяет визуализировать весь орган — от его верхней границы у купола диафрагмы до конца хвостатой доли — и измерять

плотность паренхимы, выражаемую количественно в единицах шкалы Хаунсфилда (ед. X), в которой плотность воды принята за 0, плотность воздуха — за 1000. Нормальная паренхима печени имеет КТ-плотность от +55 до +65 ед. X, т. е. более высокую, чем другие мягкие ткани, что считается следствием содержания в печени определенного количества гликогена и железа. Наиболее успешно с помощью КТ можно выявить жировую дистрофию печени. При этом состоянии рентгеновское ослабление печени уменьшается примерно на 15 ед. X на каждые 10% увеличения жира.

Некоторые авторы указывают на важное диагностическое значение измерения рентгеновской плотности ткани печени при болезнях накопления. Так, гиперденсивность печеночной паренхимы описана при наследственном гемохроматозе и гемосидерозе, лекарственных гепатитах, вызванных длительным приемом амиодарона и препаратов золота, хроническом отравлении мышьяком, при использовании контрастных средств, содержащих торий. В немногочисленных работах указывается на широкий диапазон колебаний денситометрических показателей паренхимы печени при болезни Вильсона.

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, было включено 27 детей с болезнью Вильсона, которым проводили компьютерную томографию органов брюшной полости. Анализ изображений выполняли на основе визуальных и денситометрических данных с учетом формы, характера контуров, плотности паренхимы печени, наличия дополнительных образований, включений и др. Переднезадние размеры долей печени измеряли на уровне ворот, правой доли — по среднеключичной линии, левой доли — по срединной линии. Для выявления сегментарной или диффузной атрофии или гипертрофии печени определяли соотношение долей и вычисляли индекс I сегмента (отношение ширины хвостатой доли печени к ширине правой доли печени). Денситометрические показатели выявленных структур определяли по шкале в ед. X. Измерение рентгеновской плотности паренхимы печени проводили на уровне ворот печени, в I–VII сегментах, с дальнейшим выведением средней величины значений рентгеновской плотности в нативную фазу. Дополнительно измеряли диаметры воротной и селезеночной вен.

По результатам КТ, у 11 (40,7%) из 27 пациентов была выявлена умеренная гепатомегалия, с диспропорцией долей и увеличением индекса I сегмента. Неровность контура печени отмечена у 9 (33,3%) детей

с болезнью Вильсона. У этих же пациентов в паренхиме печени выявлены множественные регенераторные узлы, указывавшие на наличие цирроза (рис. 5). Колебания рентгеновской плотности печени у пациентов с болезнью Вильсона находились в диапазоне от +39,0 до +77,0 ед. X. Нормальные денситометрические показатели имели место у 15 (55,6%), их снижение, свидетельствовавшее о жировом гепатозе, зафиксировано у 10 (37,0%), а повышение, связанное, очевидно, с накоплением меди в органе, — у 2 (7,4%) пациентов. Расширение диаметра воротной вены выявлено у 11 (40,7%) пациентов, из них 9 имели расширение диаметра и селезеночной вены. Эти признаки косвенно свидетельствовали о наличии у данных больных признаков портальной гипертензии.



Рис. 5. КТ органов брюшной полости у девочки 16 лет с болезнью Вильсона (фронтальная проекция): гепатоспленомегалия, снижение плотностных характеристик паренхимы печени (+39 ед. X), портальная гипертензия, конкремент желчного пузыря. Собственное наблюдение.

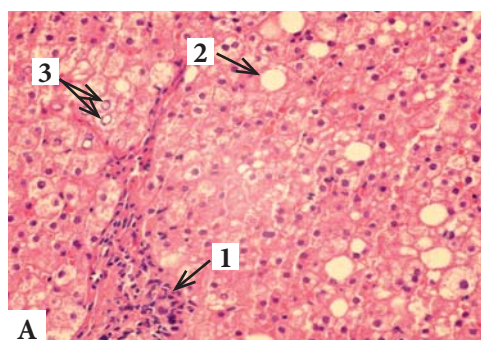
Морфологические изменения печени

Морфологические изменения печени при болезни Вильсона не являются патогномоничными и включают в себя на ранних стадиях признаки жировой инфильтрации гепатоцитов (крупнокапельной и мелкокапельной), гликогеновой дегенерации ядер и фокальный гепатоцеллюлярный некроз. Как полагают, жировая дегенерация гепатоцитов при болезни Вильсона связана с оксидативным повреждением митохондрий с последующим нарушением метаболизмом липидов, а воспалительные проявления — с перекисным окислением липидов, генерацией свободных радикалов и истощением запасов глутатиона в результате накопления избытка меди в гепатоцитах. Описаны гистологические изменения печеночной паренхимы по типу аутоиммунного гепатита, вирусного, алкогольного и лекарственного поражения печени. По мере прогрессирования повреждений паренхимы формируется фиброз и впоследствии цирроз печени. Обычно встречается гистологическая картина крупно-

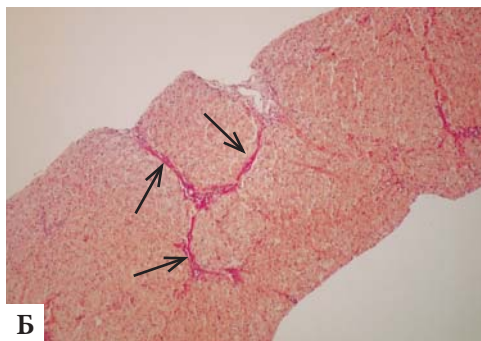
узлового цирроза печени в исходе болезни Вильсона, однако описаны случаи и мелкоузлового цирроза.

При болезни Вильсона окрашивание ткани печени на медь имеет низкую диагностическую ценность: на ранних стадиях медь неравномерно распределяется в цитоплазме гепатоцитов и часто не выявляется при окраске родамином или рубеоановой кислотой. Орсеин, который, как полагают, окрашивает полимеризованные металлотионеины, секвестированные в лизосомах, дает характерное окрашивание только у половины больных с ранней стадией болезни Вильсона.

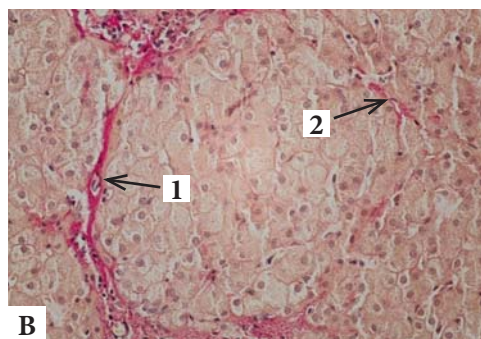
Собственные данные



А



Б



В

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, пункционная биопсия печени была выполнена 64 детям с болезнью Вильсона. При морфологическом исследовании (рис. 6, А–В) во всех наблюде-

Рис. 6. Морфологическое исследование ткани печени у детей (собственные наблюдения)

Примечание.

А. Пациент с болезнью Вильсона, 14 лет (окраска гематоксилином и эозином, ув. 400): 1 — слабо выраженная инфильтрация портального тракта; 2 — крупно- и мелкокапельное ожирение гепатоцитов; 3 — вакуолизация ядер гепатоцитов. Б. Пациент с болезнью Вильсона, 14 лет (окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизона, ув. 100): множественные порто-портальные септы (стрелки). В. Пациент с болезнью Вильсона, 9 лет (окраска пикрофуксином по методу Ван-Гизона, ув. 400): 1 — порто-портальная септа; 2 — зоны перигепатоцеллюлярного фиброза.

ниях не выявлено патогномоничных изменений печеночной ткани, имели место дегенеративные изменения в гепатоцитах: мутное набухание цитоплазмы — у 41 (64,1%), мелкие и/или крупные вакуоли — у 35 (54,7%), баллонная дистрофия — у 20 (31,3%) детей. Наличие двухъядерных гепатоцитов отмечено в 33 (51,6%) морфологических исследованиях, анизокариоз — в 20 (31,3%), вакуолизация и гликогеновая дегенерация ядер гепатоцитов наблюдалась у 26 (40,7%) детей с болезнью Вильсона. Набухание Купферовских клеток отмечалось у 17 (26,6%), их пролиферация — у 9 (14,1%) пациентов. Проплиферация желчных протоков в портальных трактах и септах выявлена в 20 (31,3%) случаях. Морфологически фиброз печени выявлен у 58 пациентов: минимальный (фиброз портальных трактов) — у 13 (22,4%), умеренный (порто-портальный фиброз) у 19 (32,8%), выраженный (порто-центральный фиброз) — у 15 (25,9%). У 11 (19,0%) детей обнаружены признаки цирроза. Признаки хронического гепатита минимальной активности (среднее значение индекса гистологической активности, ИГА, по Knodell $2,4 \pm 0,6$ балла) выявлены у 26 (40,6%) больных, низкой (ИГА по Knodell $5,3 \pm 1,3$ балла) — у 26 (40,6%), умеренной и высокой (ИГА по Knodell 9–14 баллов) — у 4 (6,3%) больных. Воспалительные изменения отсутствовали в 6 (9,4%) случаях. Значимых корреляций между морфологическим индексом гистологической активности и уровнем трансаминаз в сыворотке крови у детей с болезнью Вильсона не выявлено. Таким образом, морфологическими особенностями поражения печени при болезни Вильсона являлось преобладание минимальной и низкой степени активности процесса (81,2%) в сочетании с высокой долей выраженных фибротических изменений (44,9%).

При проведении специфической окраски на медь ткани печени с помощью рубеоановой кислоты 25 морфологических образцов ткани печени детей с болезнью Вильсона положительный результат был выявлен только в 25% случаев.

Ультраструктурные изменения в гепатоцитах могут сопутствовать или даже опережать проявления, наблюдаемые при световой микроскопии. Митохондрии гепатоцитов выглядят гетерогенными по размерам и форме, с увеличенной плотностью матрикса, сепарацией в норме склеенных наружной и внутренней митохондриальных мембран, расширенными межребешковыми пространствами со множеством вакуолизированных и кристаллических включений в матрикс. Изменения в митохондриях обычно становятся менее выраженными или исчезают после длительной терапии Д-пеницилламином.

Молекулярные основы фиброзирования печени

Ключевая роль в инициации фиброза принадлежит звездчатым клеткам печени, которые под действием триггеров фиброгенеза проходят несколько стадий трансдифференциации, секретируют различные цито- и хемокины (например, ростовые факторы, эндотелин-1) и активно продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса (гиалуриновая кислота, коллагены I, III и IV типов, ламинин, тенасцин и др.). В результате происходит избыточное развитие фиброзной ткани в печени. В последние годы интенсивно исследуются изменения концентраций серологических показателей у больных с хроническими болезнями печени. Среди них наиболее изученными являются гиалуриновая кислота, коллаген IV типа (К IV), матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП).

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, сывороточные концентрации маркеров фиброзирования были определены у 21 ребенка с болезнью Вильсона. В группу контроля включено 15 здоровых детей, в группу сравнения I — 30 пациентов с аутоиммунным гепатитом, в группу сравнения II — 36 детей с гликогеновой болезнью. Повышение содержания гиалуриновой кислоты выявлено у 10 (47,6%), К IV — так же у 10 (47,6%), ММП-2 — у 2 (9,5%), ММП-9 — у 9 (42,9%), ТИМП-1 — у 12 (57,1%), трансформирующего ростового фактора бета (ТФР-β) — у 4 (19,0%) пациентов. Медиана концентрации гиалуриновой кислоты при болезни Вильсона составила 29,7 [20,7; 113,2] нг/мл, при аутоиммунном гепатите — 51,2 [29,2; 137,2] нг/мл, при гликогеновой болезни — 21,4 [13,7; 36,4] нг/мл, у здоровых детей — 8,3 [6,2; 22,8] нг/мл. Медиана концентрации К IV при болезни Вильсона составила 211,7 [143,4; 404,5] нг/мл, при аутоиммунном гепатите — 407,4 [233,1; 533,2] нг/мл, при гликогеновой болезни — 422,6 [198,9; 735,1] нг/мл, у здоровых детей — 205,6 [182,4; 225,3] нг/мл. Медиана концентрации ММП-2 при болезни Вильсона составила 274,0 [235,0; 323,0] нг/мл, при аутоиммунном гепатите — 295,5 [267,0; 340,0] нг/мл, при гликогеновой болезни — 274,0 [221,5; 315,5] нг/мл, у здоровых детей — 351,5 [319,0; 373,5] нг/мл. Медиана концентрации ММП-9 при болезни Вильсона составила 210,0 [160,0; 280,0] нг/мл, при аутоиммунном гепатите — 235,0 [140,0; 330,0] нг/мл, при гликогеновой болезни — 210,0 [165,0; 275,0] нг/мл, у здоровых детей — 150,0 [130,0; 200,0] нг/мл. Медиана концентрации ТИМП-1 при болезни Вильсона составила 488,0 [428,0; 498,0] нг/мл, при аутоиммунном гепатите — 498,0 [436,0; 536,0] нг/мл, при гликогеновой

болезни — 515,0 [498,0; 596,0] нг/мл, у здоровых детей — 416,0 [284,0; 482,0] нг/мл. Медиана концентрации ТФР- β при болезни Вильсона составила 16,0 [2,2; 32,8] нг/мл, при аутоиммунном гепатите — 15,4 [11,3; 28,1] нг/мл, при гликогеновой болезни — 25,2 [14,0; 103,0] нг/мл, у здоровых детей — 9,3 [2,4; 34,0] нг/мл.

При проведении статистического анализа установлено, что концентрация гиалуроновой кислоты при болезни Вильсона и аутоиммунном гепатите была значимо выше, чем у здоровых детей ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно) и при гликогеновой болезни ($p = 0,028$ и $p = 0,001$ соответственно). Содержание К IV в сыворотке крови у пациентов с болезнью Вильсона значимо не отличалось от такового у здоровых детей, а также при аутоиммунном гепатите и гликогеновой болезни ($p > 0,05$), в то время как при этих двух нозологических формах было получено статистически значимое повышение этого маркера относительно нормы ($p = 0,007$ и $p = 0,021$ соответственно). Концентрация ММП-2 в сыворотке крови как при болезни Вильсона, так и при аутоиммунном гепатите и гликогеновой болезни была значимо ниже, чем у здоровых детей ($p = 0,022$, $p = 0,032$, $p = 0,012$ соответственно). Сывороточное содержание ТИМП-1 при болезни Вильсона было значимо выше, чем у здоровых детей ($p = 0,005$), но ниже, чем при гликогеновой болезни ($p = 0,027$), а при аутоиммунном гепатите — выше, чем в норме ($p = 0,016$). Различий в сывороточном содержании ММП-9 и ТФР- β между пациентами с болезнью Вильсона, аутоиммунным гепатитом, гликогеновой болезнью и здоровыми детьми не получено ($p > 0,05$). Таким образом, сывороточные концентрации исследованных маркеров в той или иной степени отражают процессы фиброзирования печени. Так, повышение содержания гиалуроновой кислоты и К IV свидетельствует о депонировании компонентов внеклеточного матрикса в печени. При этом отсутствие значимого повышения концентрации К IV у пациентов с болезнью Вильсона относительно нормальных значений может подтверждать факт предполагаемого антифибротического эффекта Д-пенициллина, активно обсуждаемого в научной литературе. Концентрация ММП-2 в сыворотке крови у пациентов с аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона и гликогеновой болезнью была значимо ниже, чем у детей контрольной группы, что может говорить об угнетении противофибротического действия этого маркера на фоне повреждения печени при изученных нозологических формах ее патологии, что впоследствии может приводить к усилению депонирования компонентов внеклеточного матрикса.

Изменения факторов ангиогенеза и маркеров эндотелиальной дисфункции

Ключевую роль среди факторов, способствующих повреждению печени, играет патологический ангиогенез — формирование новых кровеносных сосудов из уже существующих, при этом общая архитектура оказывается нарушенной. Ведущую роль в процессах ангиогенеза играют васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов типа А (VEGF-A), его растворимые рецепторы sVEGFR1 и sVEGFR2, а также ангиогенин (ANG). Самым ранним признаком патологических изменений стенок сосудов, когда нет еще видимых морфологических нарушений, является эндотелиальная дисфункция, возникающая за счет сниженного вазодилатирующего ответа эндотелиоцитов на ишемию, а также измененной прокоагулянтной и провоспалительной активности этих клеток. Предполагают, что тромбомодулин, плазминоген и фактор Виллебранда могут быть предикторами нарушений работы эндотелиальных клеток при повреждении печени.

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, по результатам обследования 16 детей с болезнью Вильсона установлено выраженное снижение сывороточного содержания VEGF-A по сравнению со здоровыми детьми ($n = 122$): $189,2 \pm 49,6$ против $354,0 \pm 17,6$ пг/мл ($p < 0,01$). Концентрация sVEGFR1 в крови у пациентов с болезнью Вильсона хотя и была несколько выше, чем у здоровых ($186,6 \pm 22,3$ против $151,5 \pm 10,0$ пг/мл), однако эти различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$), что мы связываем с небольшим объемом выборки. При этом сывороточное содержание sVEGFR2 было значимо выше при болезни Вильсона по сравнению со здоровыми детьми: 17265 ± 1153 против 14829 ± 262 пг/мл ($p < 0,05$). Для характеристики ангиогенной активности нами проведено сравнение соотношения уровней стимуляторов/ингибиторов ангиогенеза: VEGF-A+ANG/sVEGFR1+sVEGFR2. У пациентов с болезнью Вильсона это соотношение составило $16,7 \pm 1,9$, в то время как у здоровых детей — $23,0 \pm 1,6$ ($p < 0,05$). Следовательно, при болезни Вильсона отмечается дефицит проангиогенных факторов. Содержание тромбомодулина отличалось значительной вариабельностью. Были выделены 2 подгруппы с очень высоким ($86,5 \pm 11,0$ нг/мл) и умеренным ($26,0 \pm 3,2$ нг/мл) повышением его концентрации. У здоровых детей содержание тромбомодулина

в сыворотке крови составило $14,4 \pm 0,8$ нг/мл ($p < 0,05$ в том и другом случаях). Таким образом, изменения концентраций ангиогенных факторов и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с болезнью Вильсона свидетельствуют о дисбалансе исследованных биохимических показателей и усугублении эндотелия. При этом нарушения функционирования системы VEGF могут инициировать активацию патологического ангиогенеза, что в дальнейшем может повлечь за собой формирование новых дополнительных сосудов и структурную перестройку сосудистой сети и паренхимы печени.

Онкологическое поражение печени

Частота обнаружения злокачественных новообразований при болезни Вильсона очень низка, что может быть связано с протективной ролью меди в канцерогенезе. Однако на мутантной ветви крыс LEC, являющейся моделью болезни Вильсона, было показано последовательное формирование хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, несмотря на высокий уровень аккумуляции меди в печени, что противоречит гипотезе о защитной роли меди против неопластических изменений печеночной паренхимы. В мировой научной литературе описаны случаи формирования гепацеллюлярной карциномы, холангиокарциномы и недифференцированной аденокарциномы на фоне течения болезни Вильсона на стадии цирроза печени, что доказывает необходимость ранней диагностики и лечения болезни Вильсона для профилактики формирования цирроза и онкологических новообразований печени.

ГЛАВА 7. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

NB! Поражение центральной нервной системы у детей с болезнью Вильсона отмечено в 21,8% случаев и проявляется гипер- и/или гипокинетической экстрапирамидной симптоматикой различной степени выраженности. В 72,7% наблюдений наличие смешанной формы заболевания ассоциировано с циррозом печени и наличием колец Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре. При наличии смешанной формы болезни Вильсона детям необходимо проводить МРТ или КТ головного мозга. МР-поражение подкорковых ядер головного мозга у детей со смешанной формой болезни Вильсона диагностируется в 92,9% наблюдений с вероятностью опережения клинической манифестации экстрапирамидной симптоматики в 10,3% случаев.

Накопление меди в головном мозге при болезни Вильсона приводит к повреждению базальных ганглиев с развитием гипо- или гиперкинетической экстрапирамидной симптоматики в виде акинетико-ригидного синдрома, атаксии, тремора, дистонического синдрома. Неврологические нарушения развиваются постепенно и без лечения неуклонно прогрессируют. У детей психоневрологическая симптоматика редко дебютирует до 10 лет, однако описаны случаи неврологической манифестации болезни Вильсона у ребенка 4 лет. Возможно появление первых неврологических симптомов в виде нарушения почерка (микрография), отсутствия возможности выполнять точные координационные пробы с дальнейшим развитием тремора, слюнотечения, дисфагии, дизартрии, дистонии и спастичности. Редко возникают полинейропатии и вегетативная дисфункция. Описан случай дебюта неврологической симптоматики болезни Вильсона с транзиторного гемипареза и энцефалопатии у подростка 17 лет. Психические нарушения при болезни Вильсона встречаются в 10% случаев и включают в себя нарушение поведения, агрессию, фобии, мании, психозы, интеллектуальную и когнитивную недостаточность, а также синдромальные состояния: биполярные расстройства, депрессии, дистимии. Описывают также мигрени, головные боли, бессонницу, эпилептические приступы у детей с неврологической симптоматикой болезни Вильсона.

Для выявления структурных изменений головного мозга при неврологической симптоматике болезни Вильсона используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) и КТ. Наиболее часто выявляются понижение плотности на КТ и гиперинтенсивность сигнала в T2- и T1-режимах МРТ в области базальных ядер головного мозга. В исследовании Т. J. Kim и соавт., проведенном у детей с болезнью Вильсона, было показано, что изменение сигнала от базальных ядер при МРТ в T2-режиме коррелирует с наличием неврологической симптоматики, а в T1-режиме — с наличием гепатоцеребральной дисфункции; у 4 из 23 детей при наличии типичной неврологической симптоматики изменений на МРТ не было. Также выявляются изменения сигнала в области ствола головного мозга, таламуса, мозжечка в сочетании с диффузной атрофией коры и белого вещества головного мозга.

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, из 22 детей со смешанной формой болезни Вильсона, проявляющейся экстрапирамидной симптоматикой различной степени выраженности, МРТ головного мозга было проведено 14 детям. На МР-томограммах головного мозга выявлены следующие изменения: усиление МР-сигнала от базальных ядер головного мозга — у 11 (78,6%) детей, усиление сигнала от таламуса — у 6 (42,9%), от моста — у 2 (14,3%), от среднего мозга — у 1 (7,2%), от мозжечка — у 1 (7,2%), перивентрикулярно — у 2 (14,3%) детей со смешанной формой болезни Вильсона (рис. 7). Подкорковые структуры (базальные ядра, средний мозг, таламус) были поражены у 13 (92,9%) детей со смешанной формой болезни Вильсона: изменение сигнала было локальным и визуализировалось в T1-, T2- и Flair-режимах. Расширение боковых желудочков имело место в 4 (28,6%) случаях, субатрофия долей — у 4 (28,6%) детей (у 4 — субатрофия височных долей, у 2 — лобных долей, у 1 — теменных долей), гипоплазия червя мозжечка — у 6 (42,9%) детей (в сочетании с гипоплазией гемисфер — у 1 ребенка). Изменения на МРТ не зарегистрированы у 1 (7,2%) ребенка со смешанной формой болезни Вильсона при наличии неврологической симптоматики в виде тремора, дизартрии и изменения мышечного тонуса по экстрапирамидному типу. Изменения на МРТ головного мозга опережали развитие неврологической симптоматики у 10,3% детей. В нашем исследовании показано, что у детей со смешанной формой болезни Вильсона достоверно чаще выявлялись поражение печени

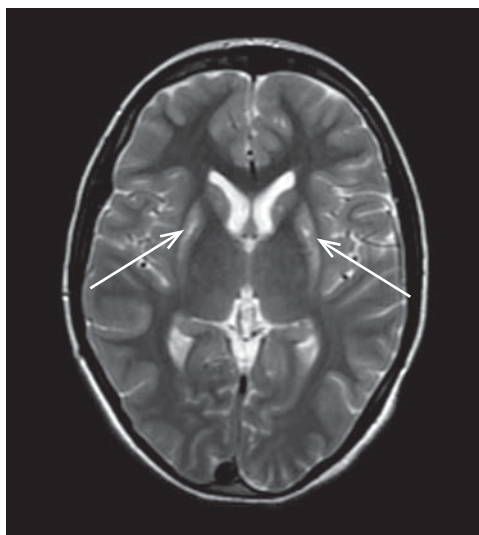


Рис. 7. Усиление МР-сигнала в Т2-режиме от подкорковых ядер головного мозга у девочки 11 лет со смешанной формой болезни Вильсона. Собственное наблюдение

и повреждению клеток с развитием фокального глиоза, отека, демиелинизации, локального нейронального некроза с кистозной дегенерацией, приводящей к изменению сигнала при МР-визуализации. У некоторых больных изменения на МРТ и КТ могут опережать клиническую симптоматику и быть обратимыми на фоне медьхелатирующей терапии.

на стадии цирроза печени и наличие колец Кайзера-Флейшера при офтальмологическом осмотре в 72,7% случаев по сравнению с печеночной формой заболевания, при которой цирроз печени и офтальмологические проявления были выявлены лишь в 35,4% наблюдений ($p < 0,05$).

При гистопатологическом исследовании головного мозга в области базальных ядер, таламуса и ствола головного мозга выявляются губчатое размягчение, атрофия, уменьшение числа нейронов и наличие клеток Опальски в результате аккумуляции меди в указанных областях, приводящей к оксидативному стрессу

ГЛАВА 8. ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

Офтальмологические проявления при болезни Вильсона включают в себя кольца Кайзера–Флейшера и наличие катаракты. Кольца Кайзера–Флейшера представляют собой отложение депозитов меди на внутренней поверхности роговицы в десцеметовой оболочке. Визуализация кольца Кайзера–Флейшера производится при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы, иногда при помощи гониолинза; в далеко зашедших стадиях заболевания можно видеть кольцо невооруженным взглядом. Цвет кольца Кайзера–Флейшера зависит от цвета радужки и описывается от золотисто-коричневого до зеленовато-желтого цвета, реже — рубиново-красного или ультрамаринового цвета с желтыми или дымчатыми вкраплениями. Кольцо образовано гранулами меди, однако основная масса металла откладывается в строме роговицы и при осмотре не визуализируется. Медь вначале выделяется в слезную жидкость и затем диффундирует в роговицу; степень отложения металла зависит от скорости испарения слез с оболочки глаз. Медленнее всего слезная жидкость испаряется с верхнего, и затем с нижнего полюсов роговицы, поэтому отложение меди формируется вначале сверху и снизу, затем дополняется с боков, образуя медное роговичное кольцо. Во время лечения кольцо исчезает в обратном порядке. В ряде исследований показано, что у пациентов с неврологической манифестацией болезни Вильсона кольца Кайзера–Флейшера обнаруживаются в 95%, без неврологической симптоматики — в 44–62%, при асимптоматическом течении заболевания — в 5–10% случаев. У детей с болезнью Вильсона, по результатам исследования М. Э. Багаевой и соавт., кольца Кайзера–Флейшера были выявлены при смешанной форме заболевания у 7 из 10 детей, при печеночной форме — у 8 из 30. R. Rodman с соавт. при обследовании 32 больных с болезнью Вильсона (16 из них не получали медьэлиминирующую терапию) показали, что наличие кольца Кайзера–Флейшера не коррелирует с высоким уровнем экскреции меди с мочой, однако размер кольца коррелирует с более тяжелым течением заболевания. В исследовании Т. П. Розиной выявлено, что у больных с наличием колец Кайзера–Флейшера достоверно чаще встречаются поражения почек, дисфункция яичников, гемолитические кризы. Кольцо Кайзера–Флейшера не является строго специфичным

для болезни Вильсона и встречается у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями печени, неонатальным холестазом у детей и печеночно-клеточной недостаточностью, сопровождающейся резким (свыше 20 мг/дл) увеличением уровня билирубина.

Собственные данные

В результате исследования, проведенного на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, кольца Кайзера–Флейшера были выявлены при офтальмологическом осмотре у 43,6% детей с болезнью Вильсона (рис. 8, А, Б). Наиболее раннее выявление колец Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре имело место у 5 (5%) детей в возрасте 9 лет, при этом у 2 детей сочеталось с наличием неврологической симптоматики и цирротической трансформацией печени, у 1 ребенка — с острой гемолитической анемией, у 2 детей внепеченочных проявлений болезни Вильсона

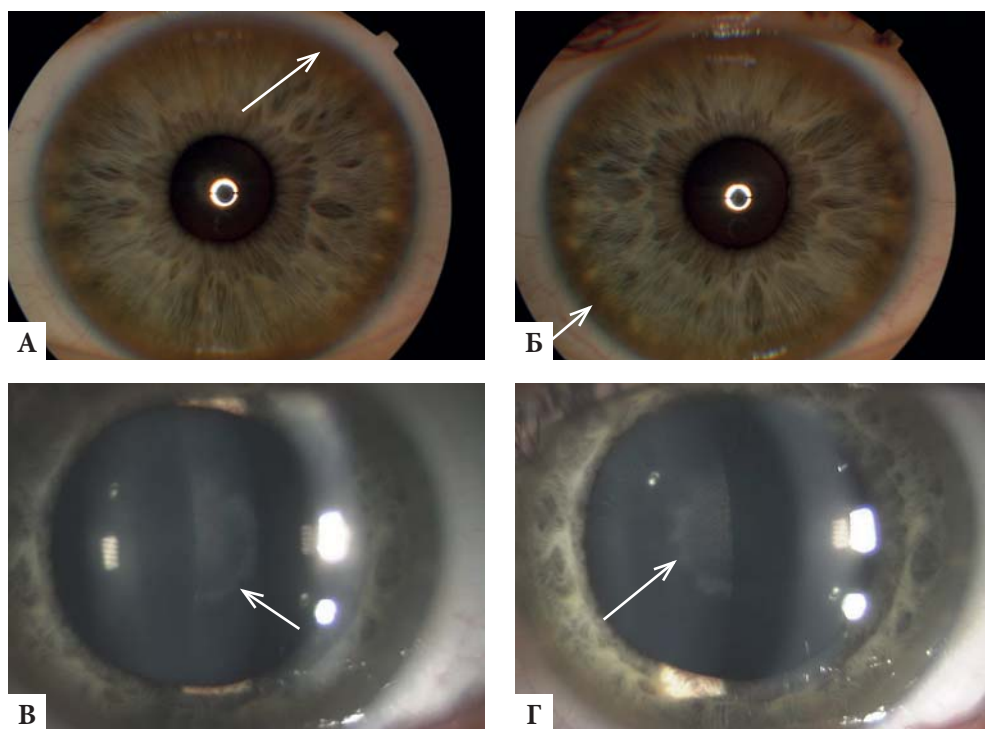


Рис. 8. Изменения глаз при болезни Вильсона

Примечание.

А, Б — кольца Кайзера–Флейшера (отложение депозитов меди во всех квадрантах роговицы) у девочки 14 лет; В, Г — медная катаракта в виде «подсолнуха» у девочки 14 лет.

не зарегистрировано, а поражение печени было выявлено на стадиях цирроза печени (1 ребенок) и хронического гепатита (1 ребенок).

При наличии колец Кайзера–Флейшера у детей с болезнью Вильсона ($n = 44$) симптомы поражения центральной нервной системы были выявлены в 17 (38,6%) случаях, цирроз печени — в 30 (68,2%), гемолитическая анемия — в 8 (18,1%), что достоверно ($p < 0,05$) превышало аналогичные показатели у детей с отсутствием офтальмологических проявлений болезни Вильсона ($n = 57$), у которых цирроз печени был диагностирован в 14 (24,6%) наблюдениях, смешанная форма заболевания — в 6 (10,5%), острая гемолитическая анемия — в 3 (5,3%).

Гораздо реже при болезни Вильсона встречается развитие катаракты в виде «подсолнуха» (рис. 8, В, Г). Катаракта не влияет на остроту зрения и визуализируется при помощи щелевой лампы в виде серого или золотого диска на передней оболочке хрусталика, от которого радиально отходят лучи на периферию хрусталика.

При успешном лечении или трансплантации печени кольца Кайзера–Флейшера и катаракта исчезают, хотя этот эффект не коррелирует с разрешением клинической симптоматики. Рецидив офтальмологических проявлений болезни Вильсона на фоне терапии указывает на неэффективность лечения или отсутствие комплаенса.

ГЛАВА 9. ПОРАЖЕНИЕ ДРУГИХ ОРГАНОВ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

***NB!* Варианты манифестации болезни Вильсона у детей имеют широкий спектр клинических проявлений, что затрудняет раннюю диагностику заболевания и диктует необходимость четкого диагностического алгоритма при обследовании.**

При болезни Вильсона наблюдается широкий спектр внепеченочных проявлений, однако частота их выявления не превышает 10%. К ним относят поражение опорно-двигательного аппарата с выявлением симптомов остеомаляции, остеопороза, остеоартритов, хондропатии, спонтанных переломов, субхондральных кистозных формаций. Наиболее частой локализацией является позвоночник и коленный сустав.

Описаны повреждения мышц при болезни Вильсона, протекающие по типу рабдомиолиза, вследствие поражения мышечных митохондрий.

Отложение избытка меди в сердечной мышце приводит к формированию кардиомиопатий, аритмий, внезапной сердечной смерти и дисфункции синусового узла. Наиболее частые проявления сердечной патологии включают электрокардиографические признаки (34%) левожелудочковой и бивентрикулярной гипертрофии, синдром ранней реполяризации желудочков, депрессию сегмента ST и инверсию зубца T, изменение зубца P. Также описаны случаи ортостатической гипотензии, предсердной и желудочковой фибрилляции, синоатриальных и атриовентрикулярных блокад. При морфологическом исследовании аутопсий сердечной мышцы выявляются признаки фибротических процессов в желудочках и дилатационной кардиомиопатии.

Другими редкими проявлениями болезни Вильсона являются симптомы повреждения желез внутренней секреции, характеризующиеся симптомами гипопаратиреодизма, гиперпролактинемии, аменореи, бесплодием, повторными эпизодами невынашивания беременности.

Поражение почек при болезни Вильсона связано с воздействием избытка меди на проксимальные канальцы. Спектр тубулярных дисфункций разнообразен — от выявления повышения экскреции мочевой кислоты с мочой до формирования синдрома Фанкони с аминоацидурией, почечным канальцевым ацидозом, глюкозурией и электролитными нарушениями. Нарушение экскреции электролитов может приводить

к нефрокальцинозу. В исследовании О. Ю. Рахимовой поражение почек выявлено у 65% больных с болезнью Вильсона. При медьхелатирующей терапии в течение 1 года или более отмечается нормализация экскреции мочевой кислоты, фосфора, кальция у 74,2% и исчезновение почечного канальцевого ацидоза у 37,2% больных. Различные уровни азотемии и снижения клубочковой фильтрации выявляются у 10–20% пациентов с болезнью Вильсона, однако их связь с токсическим воздействием избытка меди при болезни Вильсона не доказана.

Гемолитическая анемия выявляется при болезни Вильсона с частотой 1–12% и связана с повышением сывороточного уровня меди в результате некроза гепатоцитов. Избыток свободной меди повреждает мембраны эритроцитов, ингибируя транспорт глицерола и снижение уровня глутатиона в них, что приводит к повышению свободных радикалов и перекисному окислению мембран эритроцитов с последующим их разрушением. В экспериментах на животных гемолиз вызывает повышение сывороточной концентрации меди более 750 мкг/л. Гемолитическая анемия может быть острой и ассоциироваться с резким подъемом уровня билирубина, сочетаться с фульминантной печеночной недостаточностью, а также носить слабовыраженный персистирующий характер, приводя к хронической анемии и являясь первым симптомом манифестации болезни Вильсона. Повторные эпизоды гемолитических кризов приводят к развитию желчнокаменной болезни, при этом камни смешанного типа, образованы солями билирубина и холестерина.

Собственные данные

Среди детей с болезнью Вильсона, наблюдавшихся на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в дебюте заболевания только у 11 (10,9%) из них отмечалась внезапная манифестация заболевания в виде острой гемолитической Кумбс-негативной анемии. У 4 детей гемолитическая анемия сочеталась с декомпенсацией печеночных функций, что потребовало проведения срочной ортотопической трансплантации печени в возрасте 10–16 лет. У остальных 90 детей заболевание протекало в течение многих лет латентно, симптомы заболевания были неспецифическими или выявлялись при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания. При этом в дебюте заболевания у 41 (40,6%) ребенка отмечались признаки астении, у 52 (51,5%) — боли в животе, у 39 (38,6%) — диспептические явления, у 13 (12,9%) — частые носовые кровотечения, у 18 (17,8%) —

иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек, у 26 (25,7%) — отечный синдром, у 8 (7,9%) — артралгии, у 6 (5,9%) девочек — аменорея. Не предъявляли жалоб при поступлении в клинику 32 (31,7%) ребенка, причиной обследования которых стали либо персистирующее изменение биохимических показателей и выявленная гепатомегалия, либо отягощенная наследственность по болезни Вильсона.

При первичной диагностике заболевания смешанная форма болезни Вильсона была диагностирована у 21,8% детей, печеночная — у 78,2%. Кольца Кайзера–Флейшера были выявлены при офтальмологическом осмотре у 43,6% пациентов. Поражение других органов отмечено у детей с болезнью Вильсона со следующей частотой встречаемости: острая гемолитическая Кумбс-негативная анемия — 10,9%, калькулезный холецистит — 9,9%, поражение почек — 3%, аменорея — 5,9%, артралгии — 7,9%, изменение метаболизма костной ткани в виде «низкой костной плотности» — 28,4%.

Клинический пример № 1

Девочка С. А., 9 лет, поступила экстренно в стационар по месту жительства с жалобами на желтушность кожных покровов, слабость, вялость, периодические боли в животе. Со слов матери, симптоматика заболевания появилась остро с нарастанием в течение 3 дней. Прием токсических препаратов отрицает; вакцинации в течение 1 года не было. При стационарном обследовании в общем анализе крови — снижение уровня гемоглобина до 50 г/л, эритроцитов до $1,4 \times 10^9$, ретикулоцитоз до 115%; в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня билирубина до 625 мкмоль/л за счет прямой (456 мкмоль/л) и непрямой (169 мкмоль/л) фракции, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 2–3 норм. Отрицательная прямая реакция Кумбса исключала аутоиммунный генез гемолитической анемии. При УЗИ брюшной полости выявлены увеличение размеров печени и селезенки, признаки асцита. Проводилась интенсивная терапия свежезамороженной плазмой, эритроцитарной массой, назначен короткий курс преднизолона в дозе 30 мг/сут с быстрой отменой в течение 5 дней, с положительной динамикой в виде стабилизации уровня гемоглобина, улучшения лабораторных показателей, уменьшения размеров печени и селезенки, купирования признаков асцита, нормализации самочувствия ребенка. При плановом амбулаторном обследовании по месту жительства у девочки в течение года сохранялись изменения

в биохимических показателях крови в виде повышения уровня АЛТ и АСТ до 2 норм, повышения уровня билирубина до 26,68 мкмоль/л, за счет прямой фракции — 15,92 мкмоль/л. Увеличение размеров печени (121×73 мм) и селезенки (104×40 мм). Исключены вирусные гепатиты В, С, ТТV, G; герпесвирусные маркеры отрицательные. Получала по месту жительства гепатопротективную терапию без положительного эффекта. Ребенок был направлен на дообследование в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Жалоб активно не предъявляет. Самочувствие не нарушено. При осмотре: девочка 10 лет, нормального гармоничного физического развития, правильного телосложения, стигмы дизэмбриогенеза не выявлены. Кожные покровы смуглые, чистые. Нижняя граница печени перкуторно и пальпаторно определяется +2 см по передней подмышечной линии, +3 см по срединно-ключичной линии, +5 см по срединной линии из-под края реберной дуги; край печени острый, при пальпации безболезненный, мягкоэластичной консистенции. Селезенка выступает +1 см из-под края реберной дуги, плотной консистенции, безболезненная при пальпации.

При сборе анамнеза отмечено, что акушерско-гинекологический анамнез не отягощен. Привита по возрасту. Аллергоанамнез без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции 1–2 раза в год, ветряная оспа в возрасте 5 лет. Наследственность отягощена по заболеваниям гастроэнтерологического профиля: мать и отец здоровы, старший брат девочки умер в возрасте 21 года от цирроза печени неустановленного генеза.

При лабораторно-инструментальном обследовании в биохимическом анализе крови — симптомы цитолиза (АЛТ 72 Ед/л, АСТ 82 Ед/л); признаки холестаза (γ -глутамилтраспептидаза, ГГТ, 38 Ед/л; щелочная фосфатаза, ЩФ, — норма), билирубиновый обмен не нарушен, синтетическая функция печени сохранена; иммунологической активности нет. В общем анализе крови отклонений от возрастной нормы не отмечено. При УЗИ брюшной полости: печень увеличена в размерах (левая доля 69 мм, правая доля 121 мм); контур печени ровный, паренхима повышенной эхогенности с диффузной среднеочаговой неоднородностью. Кровоток печеночных вен двухфазный. Селезенка увеличена в размерах до 120×54 мм, паренхима гиперэхогенна, мелкоочаговая диффузная неоднородность. Расширены ствол воротной вены до 8 мм, диаметр ствола селезеночной вены 5,8 мм,

визуализируются внутриорганные ветви селезеночной вены. Признаки дисхолии с выявлением рентген-негативного конкремента в просвете желчного пузыря диаметром до 2 мм.

Учитываяотягощенную наследственность по заболеваниям печени, наличие в анамнезе острой гемолитической Кумбс-негативной анемии, ребенку требовалось исключение болезни Вильсона.

При оценке параметров метаболизма меди было выявлено снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови до 16,8 (при норме 20–40) мг/дл, повышение суточной экскреции меди с мочой (базальной до 53,6 мкг/сут с незначительным повышением суточной экскреции меди с мочой в пробе с Д-пеницилламином до 773,8 мкг/сут). При офтальмологическом осмотре обнаружены кольца Кайзера–Флейшера во всех квадрантах роговицы. При неврологическом осмотре экстрапирамидной симптоматики не зафиксировано. С целью окончательной верификации диагноза выполнено молекулярно-генетическое исследование: выявлена компаунд-гетерозиготная ассоциация мутаций гена АТР7В, подтверждающая наличие у ребенка болезни Вильсона.

Заключение. Таким образом, в данном клиническом примере проиллюстрирована редкая манифестация болезни Вильсона в виде острой гемолитической Кумбс-негативной анемии. При скрининговом дообследовании (снижение уровня церулоплазмينا, повышение суточной экскреции меди с мочой, выявление колец Кайзера–Флейшера, обнаружение мажоритарных мутаций гена АТР7В) ребенку был подтвержден диагноз болезни Вильсона и своевременно назначена патогенетическая терапия.

ГЛАВА 10. ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

NB! Скрининг на болезнь Вильсона должен проводиться у всех пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологические нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативную гемолитическую анемию, отягощенный семейный анамнез по болезни Вильсона.

При подозрении на болезнь Вильсона у детей необходимо проведение комплексного обследования с определением уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой (базальной и в пробе с Д-пеницилламином), количественного определения меди в ткани печени и молекулярно-генетического исследования гена *ATP7B*.

Ни один лабораторный тест (за исключением полного секвенирования гена *ATP7B*) не обладает 100% чувствительностью и не обеспечивает 100% специфичность, и диагноз болезни Вильсона ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа.

Диагностика болезни Вильсона базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования и включает в себя следующие параметры:

- снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови;
- повышение суточной экскреции меди с мочой:
 - базальной;
 - в пробе с Д-пеницилламином (500 мг 2 раза/сут);
- повышение количественного содержания меди в ткани печени (или положительная специфическая окраска на медь печеночной ткани);
- наличие колец Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре;
- наличие специфической нейропсихиатрической симптоматики (или изменения на МРТ головного мозга);
- гомозиготное/компаунд-гетерозиготное носительство мутаций гена *ATP7B*.

На VIII Интернациональной конференции, посвященной изучению болезни Вильсона и болезни Менкеса (16–18 апреля 2001 г., Лейпциг, Германия) была утверждена балльная шкала диагностики болезни Вильсона (табл. 1).

Таблица 1. Балльная шкала диагностики болезни Вильсона

I. Симптомы	Баллы	II. Лабораторные тесты	Баллы
1. Кольца Кайзера–Флейшера: • присутствуют • отсутствуют	2 0	1. Экскреция меди с мочой: • норма • 1–2 нормы • более 2 норм • норма, но увеличение более 5 норм при пробе с Купренилом	0 1 2 2
2. Нейропсихиатрическая симптоматика (изменения на МРТ): • присутствует • отсутствует	2 0	2. Количественное определение меди в биоптатах печени • норма • 50–250 мкг/г • более 250 мкг/г	-1 1 2
3. Кумбс-негативная гемолитическая анемия: • присутствует • отсутствует	1 0	3. Родамин-позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени): • присутствуют • отсутствуют	0 1
		4. Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (при норме более 20 мг/дл): • норма • 10–20 • менее 10	0 1 2
III. Молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций гена <i>ATP7B</i>) • гомозигота (компаунд-гетерозигота) • гетерозигота • мутаций не обнаружено			4 1 0
<p><i>Суммарные баллы:</i> 4 и более: болезнь Вильсона высоко вероятна 2–3: болезнь Вильсона вероятна, но требуется дальнейшее обследование пациента 0–1: болезнь Вильсона сомнительна</p>			

Американской ассоциацией по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) выделены основные клинические признаки болезни Вильсона (табл. 2).

Таблица 2. Клинические признаки болезни Вильсона (методические рекомендации AASLD Practice Guidelines)

Проявления болезни Вильсона	Симптомы
Поражение печени	Бессимптомная гепатомегалия Изолированная спленомегалия Цитолитическая активность биохимических показателей Стеатогепатит Острый (фульминантный) гепатит Аутоиммуноподобный гепатит Цирроз печени
Поражение центральной нервной системы	Двигательные нарушения (тремор, непроизвольные движения) Слюнотечение, дизартрия Ригидная дистония Псевдобульбарный синдром Вегетативная дистония Мигреноподобные головные боли Бессоница Припадки
Психиатрические симптомы	Депрессия Невротическое поведение Изменения личности Психоз
Другие системы	Офтальмология: кольца Кайзера–Флейшера, «медная» катаракта Гемолитическая анемия Дерматологические проявления: «голубые ногтевые луночки» Патология почек: аминоацидурия, нефролитиаз Патология скелета: ранний остеопороз, артрит Поражение сердца: кардиомиопатия, нарушения ритма Панкреатит, желчнокаменная болезнь Гипопаратиреодизм Нарушение менструального цикла, бесплодие, повторные выкидыши

При наличии колец Кайзера–Флейшера, снижении уровня церулоплазмина и повышении базальной экскреции меди с мочой диагноз болезни Вильсона не вызывает сомнений. Однако в ряде случаев клинические симптомы могут отсутствовать или быть неспецифичными, а лабораторные данные — находиться в пределах нормальных величин, что затрудняет скрининговую диагностику болезни Вильсона и требует дальнейшего углубленного обследования пациентов с проведением пункционной биопсии печени с количественной оценкой меди в биоптатах печени и молекулярно-генетического тестирования с целью выявления мутаций гена *ATP7B*.

У детей обычно отсутствует неврологическая симптоматика в дебюте болезни Вильсона и первыми симптомами манифестации заболевания является повышение цитолитической активности печеночных ферментов. Уровень повышения аминотрансфераз при болезни Вильсона невысокий, что не отражает тяжести поражения печеночной паренхимы.

Низкий уровень церулоплазмина часто выявляется у пациентов с болезнью Вильсона, однако не является окончательным критерием при постановке диагноза в отсутствие колец Кайзера–Флейшера (табл. 3). Нормальный уровень церулоплазмина наблюдается в 30% случаев болезни Вильсона, в то время как сниженный уровень может выявляться у гетерозиготных носителей гена *ATP7B* в 20–30% случаев, при нарушении синтетической функции печени, больших потерях белка при мальабсорбции, поражении почечных клубочков, болезни Менкеса, длительном парентеральном питании в отсутствие включения микроэлементов. При редком заболевании ацерулоплазминемии полное отсутствие данного белка в результате мутации гена церулоплазмина в хромосоме 3 приводит к гемосидерозу, но не к аккумуляции меди. Ложнозавышенные результаты уровня церулоплазмина наблюдаются при острых воспалениях и состояниях, связанных с гиперэстрогениями. Лабораторные методы измерения уровня церулоплазмина в сыворотке крови разнообразны (радиоиммунные, радиальная иммунодиффузия, нефелометрия, ферментные) и в большинстве случаев показывают эквивалентные результаты, хотя при применении радиоиммунных методов в клинической практике содержание церулоплазмина часто бывает завышенным, так как эти методы не различают голоцерулоплазмин и апоцерулоплазмин. У пациентов с нормальным содержанием церулоплазмина уровень включения радиоактивной меди в этот белок, выявляемый при сцинтиграфическом исследовании, снижен по сравнению со здоровыми людьми и гетерозиготами. Данное исследование в настоящее время используется редко из-за трудностей с получением изотопа.

Таблица 3. Диагностические критерии болезни Вильсона (причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов)

Тест	Изменения при болезни Вильсона	Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
Церулоплазмин сыворотки	Менее 20 мг/дл	Болезнь Менкеса; печеночная недостаточность; мальабсорбция; длительное парентеральное питание; гетерозиготное носительство <i>ATP7B</i> ; ацерулоплазминемия; нефротический синдром; детский возраст менее 2 лет	Острое воспаление; гиперэстрогемия; беременность; опухоли
Кольца Кайзера–Флейшера	Присутствуют	Хронические холестатические заболевания печени, неонатальный холестаз	Ранние стадии болезни Вильсона, печеночные формы болезни Вильсона
Экскреция меди с мочой	Более 50 мкг/сут	Хронический активный гепатит;	Асимптоматичное течение болезни Вильсона;
Экскреция меди с мочой на фоне Д-пенициллина (500 мг 2 раза)	Более 1600 мкг/сут	хронические холестатические заболевания печени; загрязнение извне	ранние стадии болезни Вильсона; терапия хелаторами
Количественное содержание меди в ткани печени	Более 250 мкг/г	Внутрипеченочный холестаз; частичная билиарная атрезия; первичный билиарный цирроз печени; первичный склерозирующий холангит; индийский детский цирроз; идиопатический токсикоз медью	Терапия хелаторами; недостаточный образец печеночной ткани

Уровень общей меди в сыворотке крови при болезни Вильсона обычно снижен менее 150 мкг/л (15 мкг/дл), пропорционально снижению уровня церулоплазмينا при асимптоматическом течении болезни Вильсона или при сформированном циррозе. При фульминантном течении с выявлением сопутствующего гемолиза эритроцитов в связи с массивным некрозом гепатоцитов уровень меди в сыворотке значительно повышен. Уровень свободной меди оценивается по разнице между общим количеством меди и медью, связанной с церулоплазмином (3,15 мкг на миллиграмм церулоплазмينا) и является повышенным у большинства (62–85%) нелеченых пациентов с болезнью Вильсона. Уровень свободной меди в сыворотке крови может быть повышен при хроническом холестазах, при острой печеночной недостаточности любой этиологии, внешнем отравлении медью. Использование уровня свободной меди в качестве диагностического теста при болезни Вильсона затруднено в связи с тем, что достоверность результатов зависит от метода определения уровня церулоплазмينا.

Суточная экскреция меди с мочой отражает количество меди в сыворотке крови, не связанной с церулоплазмином, и является диагностическим критерием в постановке диагноза и коррекции терапии. У здоровых людей суточная экскреция меди с мочой не превышает 50 мкг/сут, при болезни Вильсона уровень меди в моче составляет более 100 мкг/сут (более 1,6 ммоль/л). В ряде проведенных исследований установлено, что исходные суточные значения меди в моче могут быть ниже 100 мкг/сут у пациентов с болезнью Вильсона в 11–32% случаев. Так, например, в исследовании Y. Lu и соавт., проведенном на педиатрической когорте больных с болезнью Вильсона, было показано, что уровень экскреции меди с мочой 52 мкг/сут (как верхнее лимитирующее значение нормы) является более точным и чувствительным уровнем при диагностике болезни Вильсона у детей, чем уровень экскреции меди с мочой 100 мкг/сут. Многие лаборатории используют значение суточной экскреции меди с мочой 40 мкг/сут как верхний лимит нормы. В доклинической стадии заболевания экскреция меди может не превышать 65 мкг/сут, а у гетерозиготных носителей гена *ATP7B* описано повышение экскреции меди до 75 мкг/сут. Также уровень меди в моче может повышаться при первичном билиарном циррозе печени, холестазах, хроническом активном гепатите. Следовательно, уровень суточной экскреции 50–100 мкг/сут должен рассматриваться как «серая зона», что требует дальнейшего исследования с проведением биопсии печени и молекулярно-генетического

исследования для окончательной верификации диагноза. Определение выведения меди с мочой при применении Д-пенициллина может быть полезным диагностическим тестом. Такое исследование стандартизовано в педиатрии: 500 мг Д-пенициллина перорально принимается в течение дня с промежутком в 12 часов вне зависимости от массы тела. При болезни Вильсона диагностическим является уровень экскреции меди с мочой при пробе с Д-пенициллином более 1600 мкг/сут (при норме менее 600 мкг/сут), позволяющий дифференцировать болезнь Вильсона и другие холестатические поражения печеночной паренхимы, при которых уровень мочевой экскреции меди также повышен. Однако чувствительность и специфичность данного теста у асимптоматических пациентов очень низки.

При биопсии печени морфологические изменения не носят специфического характера. Для диагностики существенную роль играет определение содержания меди в печени в количестве, превышающем 250 мкг/г сухого вещества. Данный пороговый уровень, по мнению ряда исследователей, является завышенным. Так, при анализе 114 генетически подтвержденных случаев болезни Вильсона, средний уровень превышал пороговое значение 70 мкг/г, а в другой научной работе только у 8% больных с болезнью Вильсона количественное содержание меди в биоптатах превышало 250 мкг/г, минимальный пороговый уровень составлял 95 мкг/г. Нормальное содержание меди в биоптатах печени редко превышает 50 мкг/г, в то время как концентрация меди в ткани печени может быть завышена при холестатических поражениях, у гетерозиготных носителей гена, однако не выходит за пределы 250 мкг/г. При цирротической трансформации печеночной паренхимы в исходе болезни Вильсона медь накапливается в ткани печени неравномерно, что дает ложноотрицательные результаты в количественной оценке.

Большое значение в диагностике болезни Вильсона имеет выявление колец Кайзера–Флейшера с помощью щелевой лампы. Кольца Кайзера–Флейшера обнаруживаются в 95% случае болезни Вильсона с неврологической симптоматикой; в 44–62% — при поражении печени; в 5–10% — при асимптоматическом течении.

Собственные данные

По результатам исследования, проведенного на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, снижение уровня церулоплазмينا было выявлено у 89,1% детей с болезнью Вильсона, в то время как у детей

с диффузными заболеваниями печени с исключением болезни Вильсона ложноотрицательные значения сниженного церулоплазмينا отмечались в 32,2% наблюдений. Повышение суточной экскреции меди с мочой более 50 мкг/сут у детей с болезнью Вильсона выявлены в 94,6% случаев, у детей с исключением болезни Вильсона — в 9,2% наблюдений. При проведении пробы с D-пеницилламином повышение суточной экскреции меди с мочой более 1600 мкг/сут отмечено у 46,5% детей с установленным диагнозом болезни Вильсона, при исключении заболевания — в 5,4% наблюдений. Содержание меди в ткани печени свыше 250 мкг/г отмечено у 53,8% детей с болезнью Вильсона, у детей с диффузными заболеваниями печени с исключением болезни Вильсона уровень меди в ткани печени свыше 250 мкг/г не отмечался. При проведении ROC-анализа отмечено, что лимитирующие значения критериев метаболизма меди у детей могут быть изменены в сторону их снижения, что приведет к повышению их диагностической точности. По результатам нашего исследования, у детей оптимальными соотношениями чувствительности и специфичности обладают следующие пороговые значения критериев: церулоплазмин — 16,8 мг/дл (83,2–87,3%), суточная экскреция меди с мочой — 50,2 мкг/сут (94,6–92,7%), суточная экскреция меди с мочой на фоне приема D-пеницилламина — 861 мкг/сут (84,9–83,8%), количественное содержание меди в ткани печени — 50 мкг/г (100–95,7%). При этом наибольшей диагностической точностью болезни Вильсона в педиатрии обладают параметры суточной экскреции меди с мочой и количественное содержание меди в ткани печени.

В сомнительных случаях может применяться молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций в гене *ATP7B*. Заболевание развивается при гомозиготном или компаунд-гетерозиготном носительстве патологического гена.

Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с болезнью Вильсона должны проходить скрининг на наличие у них заболевания. При тщательном сборе анамнеза необходимо уделять внимание на выявление эпизодов желтухи, заболеваний печени, ранней симптоматики неврологических отклонений. Проводится лабораторно-инструментальное обследование пациента с исследованием метаболизма меди, по результатам которого решается вопрос о необходимости проведения биопсии печени с количественной оценкой меди и молекулярно-генетического исследования мутаций гена *ATP7B*.

Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) предложен алгоритм диагностики болезни Вильсона (рис. 9).

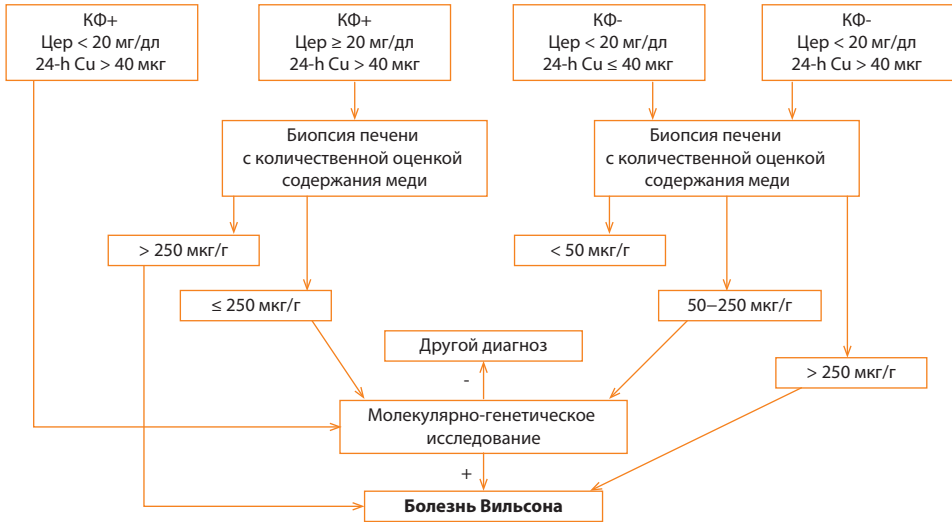


Рис. 9. Алгоритм диагностики болезни Вильсона, предложенный Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD)

Примечание.

КФ — кольца Кайзера–Флейшера; Цер — церулоплазмин; 24-h Cu — суточная экскреция меди с мочой.

Собственные данные

Клинический пример № 2

Девочка Г.С., 7 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в июле 2009 г. с направляющим диагнозом «Криптогенный гепатит».

Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности (первая — мальчик, 9 лет, здоров), протекавшей с угрозой прерывания в 12–16 недель, вторых срочных родов путем кесарева сечения. При рождении масса 2900 г, длина тела 50 см, оценка по шкале APGAR 9/9 баллов. Раннее психомоторное развитие протекало без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции 1–2 раза в год, скарлатина (2007), фолликулярная ангина (2008). Аллергоanamнез без особенностей. Наследственность по гастроэнтерологическим заболеваниям неотягощена.

В декабре 2008 г. (в возрасте 6 лет) при профилактическом диспансерном обследовании впервые было выявлено увеличение печени и повы-

шение печеночных трансаминаз сыворотки крови (АЛТ до 302 Ед/л, АСТ 217 Ед/л). По месту жительства методом полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа у ребенка были исключены вирусные гепатиты А, В, С, D, G, TTV, острая герпесвирусная инфекция. С гепатопротективной целью по месту жительства проводилась терапия препаратами эссенциальных фосфолипидов, урсодезоксихолиевой кислоты — без положительного эффекта. Для уточнения диагноза ребенок был направлен в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении в 2009 г. (7 лет) девочка активно жалоб не предъявляла. Ребенок нормального гармоничного физического развития, стигм дизэмбриогенеза нет. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов; увеличение размеров печени: нижняя граница печени перкуторно и пальпаторно определялась из-под края реберной дуги +2 см по передней подмышечной линии, +3 см по среднеключичной линии, +5 см по срединной линии, край печени закруглен, мягкоэластичной консистенции, безболезненный. Селезенка не пальпировалась. Неврологической симптоматики при осмотре не зарегистрировано. При обследовании в биохимических анализах крови выявлены симптомы цитолиза (АЛТ 302 Ед/л, АСТ 207 Ед/л), холестаза (ГГТ 103 Ед/л, ЩФ — норма), повышение уровня триглицеридов сыворотки крови до 2,91 ммоль/л (норма 0–1,6), при нормальном уровне холестерина 3,43 ммоль/л. Нарушения билирубинового обмена не отмечено, синтетическая функция печени сохранена. В клиническом анализе крови отклонений от возрастных норм не зафиксировано.

При УЗИ органов брюшной полости: печень умеренно увеличена в размерах (верхне-нижний размер левой доли 63 мм, правой доли — 106 мм), контур печени ровный, паренхима с мелкоочаговой диффузной неоднородностью на фоне общей повышенной эхогенности. Диаметр ствола воротной вены 6 мм (не расширен). Селезенка не увеличена (70×36 мм), диаметр селезеночной вены 3 мм (не расширен). При компьютерной томографии печени выявлены признаки стеатоза: плотность печеночной паренхимы колебалась от +16 до 22 ед. X (при норме 55–70) на фоне умеренной гепатомегалии.

Таким образом, результаты проведенного клинико-лабораторного и инструментального обследования свидетельствовали о наличии у пациентки хронического гепатита в сочетании с диффузным жировым гепатозом. В отсутствии данных о вирусной (отрицательные маркеры вирусных гепатитов) и лекарственной (отрицательный анамнез) этио-

логии патологического процесса требовалось исключение аутоиммунных заболеваний печени и наследственной патологии.

По данным лабораторных тестов, сывороточный уровень альфа-1-антитрипсина был нормальным, отсутствовали гипогликемия и нарушения обмена железа, что позволило исключить дефицит альфа-1-антитрипсина, гликогенозы, гемохроматоз. Специфические аутоантитела (ANA, ASMA, AMA, анти-LKM1, pANCA, SLA/LP, LC1), характерные для аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного цирроза, не выявлены, иммунологической активности лабораторных показателей не зарегистрировано. По данным тандемной спектроскопии исключены органические аминокислотурии и аминокислотопатии. На основании ферментодиагностики (нормальный уровень бета-Д-галактозидазы, кислой липазы) исключена болезнь Вольмана. Сывороточная концентрация церулоплазмينا была нормальной и составила 22,5 мг/дл (норма 20–40). Кольца Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре не визуализировались; при МРТ головного мозга изменений сигнала от подкорковых ядер не зарегистрировано. При исследовании суточной экскреции меди с мочой было выявлено повышение ее содержания в моче: базальной до 89,3 мкг/сут (норма 0–50), в пробе с Д-пеницилламином до 1693 мкг/сут (норма 0–600). Таким образом, наиболее вероятным диагнозом у ребенка, несмотря на нормальный уровень церулоплазмينا, был диагноз болезни Вильсона.

Для окончательной верификации диагноза болезни Вильсона ребенку были проведены пункционная биопсия печени с количественной оценкой содержания меди в биоптате и молекулярно-генетическое исследование с определением мажоритарных мутаций гена АТР7В.

При морфологическом исследовании гепатобиоптата выявлены нижеперечисленные изменения. Стенки центральных вен умеренно фиброзированы. Портальные тракты умеренно фиброзированы, от некоторых отходят неполные портальные септы, определяется 3–4 порто-портальные септы. В портальных трактах определяются небольшие лимфоидные инфильтраты, за пограничную пластинку не проникают. Гепатоциты несколько увеличены в размерах. Цитоплазма их светлая, практически все содержат вакуоли (жировая дегенерация гепатоцитов), отдельные вакуоли очень крупные, в отдельных гепатоцитах определяются множественные мелкие вакуоли. Индекс склероза по Desmet — 2 балла (умеренный фиброз). Таким образом, у ребенка имели место морфологические признаки диффузного стеатоза печени, хронического перипор-

тального гепатита низкой степени активности и умеренного фиброза. Количественное содержание меди в ткани печени превышало пороговый уровень и составляло 399,6 мкг/г (норма 0–50). При молекулярно-генетическом исследовании гена АТР7В было выявлено наличие мутации с.3207С>А в гомозиготном состоянии.

На основании проведенного обследования (повышение суточной экскреции меди с мочой — базальной и на фоне Д-пенициллина; диагностические значения количественного содержания меди в ткани печени свыше 250 мкг/г; гетерозиготное носительство мутации АТР7В — компаунд-гетерозиготная ассоциация с редкой мутацией) девочке был подтвержден диагноз болезни Вильсона. Назначена хелирующая терапия Д-пенициллинам с постепенным увеличением дозировки до терапевтической 20 мг/кг в сутки.

При катamnестическом обследовании через 6 месяцев от начала патогенетической терапии отмечаются нормализация биохимических показателей сыворотки крови, сокращение увеличенных размеров печеночной паренхимы, уменьшение суточной экскреции меди с мочой до 896 мкг/сут на фоне терапии Д-пенициллинам. Через 12 месяцев наблюдения сохранялся стойкий уровень нормальных биохимических показателей со снижением уровня суточной экскреции меди с мочой до 340 мкг/сут, что позволило снизить дозу хелирующего препарата до 15 мг/кг в сутки. Переносимость терапии удовлетворительная, побочных эффектов при катamnестическом исследовании не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, в данном клиническом наблюдении показано, что нормальный уровень церулоплазмينا сыворотки крови и отсутствие колец Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре не исключают диагноз болезни Вильсона. Диагноз болезни Вильсона устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, лабораторных показателей, результатов морфологического исследования печени с обязательным количественным определением меди в ткани печени и результатов молекулярно-генетического тестирования.

ГЛАВА 11. ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

***NB!* В России у детей с болезнью Вильсона при симптоматическом течении рекомендована терапия Д-пеницилламином в терапевтической дозе 20 мг/кг в сутки с переходом на поддерживающие дозировки при нормализации метаболизма меди, а при асимптоматическом течении и при непереносимости Д-пеницилламина — терапия препаратами цинка с регулярным клиническим и лабораторным контролем эффективности терапии.**

Лечение болезни Вильсона следует начинать с диеты, направленной на уменьшение поступления меди в организм. Ограничиваются продукты с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы). Как минимум в течение первого года лечения используется свободная от меди вода, при необходимости устанавливаются очистительные фильтры для контроля уровня содержания меди в водопроводной воде, т. к. при ее доставке могут использоваться медные трубы. Запрещается использовать медную посуду для приготовления пищи и еды. Необходимо избегать витаминные и минеральные препараты, содержащие медь. Диетические рекомендации приводят к замедлению прогрессирования заболевания, однако не могут использоваться как единственная линия терапии.

В настоящее время используются различные препараты для лечения болезни Вильсона, обладающие различным строением и механизмом действия. Д-пеницилламин (Купренил) является препаратом выбора при лечении болезни Вильсона.

Д-пеницилламин представляет собой производное пенициллина, молекула которого содержит свободную сульфгидрильную группу, с помощью которой осуществляется хелаторная активность данного препарата. Д-пеницилламин мобилизует медь из печени и других органов и увеличивает ее мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотионеинов. Д-пеницилламин назначается за 1 час или через 2 часа после приема пищи, т. к. еда снижает кишечную абсорбцию препарата. Начальные дозы при терапии составляют 250–500 мг/сут с постепенным (каждые 4–7 дней) увеличением дозы на 250 мг до лечебной дозировки 1000–1500 мг/сут, которая дается в 2–4 приема. Для детей терапевтическая дозировка Д-пеницилламина составляет 20 мг/кг в сутки. Коррекция

дозы препарата производится по мере снижения уровня экскреции меди с мочой.

В большинстве исследований отмечается эффективность Д-пенициллина в лечении симптоматических пациентов с болезнью Вильсона. При исследовании LEC-крыс, являющихся модифицированной моделью болезни Вильсона, обнаружено, что назначение Д-пенициллина приводит к растворению гранул меди в лизосомах гепатоцитов, тем самым предотвращая развитие острой фульминантной недостаточности. При динамическом морфологическом исследовании биоптатов печени выявлено уменьшение уровня склеротических процессов в печеночной паренхиме, что выявляет антифибротический эффект препарата.

Однако в 30% случаев развиваются побочные эффекты на терапию. В 10–50% случаев отмечается ухудшение неврологической симптоматики, что связано с индуцированной высокой мобилизацией меди из печени и отложением ее в базальных ядрах головного мозга, что провоцирует или усиливает неврологическую симптоматику. Около 25–30% пациентов с болезнью Вильсона на фоне терапии Д-пенициллинамом развивают острую аллергическую реакцию в виде сыпи, лихорадки, крапивницы. Возможно развитие подострой токсической реакции в виде протеинурии, угнетения костномозгового кровообращения или хронического токсического действия на кожу (преждевременное старение, дефекты в формировании рубцовой ткани, серпингинозный перфорирующий эластоз; вследствие токсического воздействия на коллагеновые волокна возможно развитие слабости сосудистой стенки), иммунную систему с развитием аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, артриты, повышение антинуклеарного фактора), а также снижение резистентности к инфекциям. При исследовании 32 детей, получавших длительную терапию Д-пенициллинамом, были выявлены следующие побочные реакции: аллергическая сыпь — у 3 детей, угнетение костномозгового кроветворения — у 3, гематурия — у 2.

Собственные данные

В исследовании, проведенном на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, при терапии Д-пенициллинамом у 71 ребенка с болезнью Вильсона продолжительностью от 6 до 94 месяцев отмечено достоверное снижение цитолитической и холестатической активности биохимических показателей крови, улучшение синтетической функции печени, снижение суточной экскреции меди с мочой, уменьшение

площади колец Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре, улучшение неврологической симптоматики начиная с 6-го месяца терапии. Стойкое снижение экскреции меди с мочой в сочетании с нормализацией биохимических показателей позволили снизить первоначальную дозу Д-пенициллина до поддерживающей у 25% детей с болезнью Вильсона. Побочные эффекты Д-пенициллина (Купренил) наблюдались у 17% детей: аллергический дерматит — у 2,8%, угнетение костномозгового кроветворения (тромбоцитопения) — у 4,2%, диспепсические явления (тошнота, боль в животе) — у 2,8%, неврологическая симптоматика (головокружение) — у 2,8%, появление/усиление специфической экстрапирамидной симптоматики — у 2,8%. У 1 (1,4%) ребенка при проведении пробы с Д-пенициллина отмечалась фебрильная лихорадка. Побочные эффекты потребовали временного снижения дозы препарата у 12,6% детей, с полной отменой и заменой на препараты цинка у 2,8% в связи с выраженной тромбоцитопенией менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и некупирующейся аллергической реакцией в виде эритематозной сыпи. У остальных 83% детей переносимость препарата была удовлетворительная.

При применении Д-пенициллина развивается недостаточность пиридоксина, что требует назначения витамина В6 в дозе 25 мг/сут. Описано тератогенное действие Д-пенициллина. При развитии побочных действий Д-пенициллина назначается другое альтернативное лечение.

Триентин (триэтилен тетрамин) используется при непереносимости Д-пенициллина. Триентин является хелаторным препаратом, как и Д-пенициллин, менее эффективно выводит медь с мочой, обладая меньшими побочными эффектами. Эффективность терапии триентином выявлена в ряде исследований в виде нормализации биохимических анализов крови и коррекции метаболизма меди. Для триентина характерно развитие побочных эффектов в виде ухудшения неврологической симптоматики за счет мобилизации пула меди в 20% случаев, волчаночноподобные заболевания, угнетение костномозгового кровообращения, дефицит железа, однако частота их выявления ниже. Дозы триентина эквиваленты дозам Д-пенициллина. Контроль комплаенса и эффективности терапии оценивается по уровню суточной экскреции меди с мочой.

Цинк подавляет всасывание меди в кишечнике и применяется как альтернативное лечение при болезни Вильсона. Препараты цинка (сульфат, окись, ацетат цинка) индуцируют металлотионеины энтероцитов, обладающие высоким сродством к меди, что приводит к захвату

меди из пищи металлотионеинами, связыванию в эпителии кишечника и препятствию абсорбции металла в системный кровоток с выделением избытка меди с калом. При исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки было показано, что на фоне терапии препаратами цинка концентрация металлотионеинов увеличивается до 1500%, в то время как при терапии Д-пеницилламином — до 150%. Цинк обладает индуцирующим действием и на металлотионеины гепатоцитов, обеспечивая гепатопротективное действие. В исследовании, проведенном на ЛЕС-крысах, показано, что при терапии цинком уменьшается количественное содержание меди в биоптатах печени и увеличивается концентрация металлотионеинов. Контроль эффективности лечения оценивается по уровню цинка в сыворотке крови (более 150 мг/дл), моче (более 2 мг/сут) и суточной экскреции меди с мочой, которая не должна превышать уровень 75 мг/сут. Препараты цинка менее токсичны, чем хелаторы, что позволяет успешно применять их у беременных женщин и у детей с болезнью Вильсона. Эффективность терапии препаратами цинка клинически доказана, что проявляется нормализацией биохимических показателей, уменьшением уровня воспалительных и склеротических изменений в печеночной паренхиме, нормализацией баланса меди в организме. У нескольких больных отмечалось исчезновение кольца Кайзера–Флейшера и улучшение неврологической симптоматики. Так, в исследовании F. N. Linn и соавт. было показано, что при длительной монотерапии цинком эффективность была выше у пациентов с неврологической формой болезни Вильсона по сравнению с печеночной формой. В другом исследовании препараты цинка были назначены как монотерапия больному с фульминантным течением болезни Вильсона, что привело к значительному улучшению лабораторных показателей. В то же время имеются работы, подтверждающие недостаточную эффективность монотерапии цинком, что требует регулярного клинического и лабораторного наблюдения данных пациентов и своевременного назначения хелаторных агентов. Возможно совместное применение хелаторной терапии и цинка, но необходимо соблюдать перерыв между приемом препаратов 2 часа.

Собственные данные

При катamnестическом наблюдении среди 9 детей с болезнью Вильсона, наблюдавшихся на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и получавших монотерапию препаратами цинка от 6 до 84 месяцев, стойкая ремиссия заболевания была отмечена только у 3 (33,3%) детей

со смешанной формой заболевания, у которых в дебюте болезни поражение печени было минимальным в виде невыраженных морфологических изменений печеночной паренхимы с минимальным фиброзом и бессимптомной гепатомегалией. У остальных детей на фоне терапии препаратами цинка отмечалось прогрессирование поражения печени с сохранением диагностического титра показателей экскреции меди с мочой и усилением неврологической симптоматики при смешанной форме болезни Вильсона, что диктовало необходимость смены терапии в 66,7% случаев. Побочные эффекты, требующие отмены препарата, при монотерапии препаратами цинка не отмечались.

При болезни Вильсона также применяется **тетрамолибдат аммония**, действие которого основано на подавлении всасывания меди в кишечнике, а также образовании комплексов между медью и альбумином, что препятствует поступлению меди в гепатоциты. Ограничение применения данного препарата связано с побочным действием в виде подавления костномозгового кроветворения и гепатотоксичностью, однако возможно его использование при неврологической форме болезни Вильсона в связи с отсутствием ухудшения неврологической симптоматики на фоне терапии и лучшим контролем уровня меди в организме.

На российском фармакологическом рынке препараты триентин и тетрамолибдат аммония не зарегистрированы.

Собственные данные

Клинический пример № 3

Девочка К. Н., 7 лет, направлена на дообследование в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в связи с персистирующими изменениями биохимических показателей.

Из анамнеза известно, что ребенок от молодых здоровых родителей, от первой беременности, протекавшей физиологично; первых самостоятельных срочных родов в головном предлежании плода. Раннее развитие в соответствии с возрастом. Привита по календарю. Аллергоанамнез без особенностей. Наследственность по заболеваниям гастроэнтерологического профиля не отягощена.

Впервые изменения биохимических показателей в виде повышения уровня сывороточных трансаминаз до 3–3,5 норм выявлено при обследовании по месту жительства в связи с контактом с больным острым гепатитом А в школе в возрасте 7 лет. Исключены вирусные гепати-

ты А, В, С. Назначена терапия гепатопротективными препаратами, на фоне которых отмечалось повышение цитолитической активности крови до 5–6 норм в течение 6 месяцев без тенденции к снижению уровня показателей, увеличение размеров печени. Для дальнейшего обследования девочка направлена в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При поступлении состояние ближе к удовлетворительному, активно жалоб не предъявляет. Самочувствие не нарушено. Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Границы печени перкуторно и пальпаторно определяются из-под края реберной дуги +0,5 см по передней подмышечной линии, +1 см по среднеключичной линии, +4 см по срединной линии, край печени закруглен, при пальпации мягкоэластичной консистенции, безболезненный. Стул оформлен, окрашен. Мочится свободно, моча светлая. Неврологической симптоматики нет.

По данным лабораторно-инструментальных методов исследования у девочки выявлено повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ 153 Ед/л, АСТ 104 Ед/л), симптомов холестаза нет, билирубиновый обмен не нарушен, синтетическая функция печени сохранена. Иммунологической активности лабораторных показателей нет, спектр печеночноспецифических аутоантител отрицательный, параметры клинического анализа крови в пределах возрастных норм.

При УЗИ выявлено незначительное увеличение размеров печени с диффузной среднеочаговой эхонеоднородностью паренхимы без признаков портальной гипертензии.

Исключены вирусные гепатиты В, С, острая герпесвирусная инфекция, недостаточность альфа-1-антитрипсина, наследственный гемохроматоз. При исследовании метаболизма меди выявлено снижение уровня церулоплазмينا до 4,6 мг/дл (норма 20–40), повышение суточной экскреции меди с мочой: базальной до 98,2 мкг/сут (норма менее 50), в пробе с Д-пеницилламином до 970 мкг/сут (норма до 600). При офтальмологическом осмотре кольца Кайзера–Флейшера не визуализируются, специфической психоневрологической симптоматики нет. При проведении молекулярно-генетического исследования мажоритарные мутации гена АТР7В не обнаружены. Для окончательной верификации диагноза ребенку проведена пункционная биопсия печени с качественным и количественным определением меди в ткани печени. По данным морфологического исследования печени выявлены признаки жировой крупнокапельной и мелкокапельной дистрофии гепатоцитов, вакуолизация ядер, лимфогисти-

оцитарная инфильтрация портальных трактов с сохранением собственной пластинки, порто-портальный фиброз (умеренный). Окраска гепатобиоптатов рубеоновой кислотой с целью выявления депозитов меди отрицательная, количественное определение меди в ткани печени 348 мкг/г (при норме менее 250).

Таким образом, по результатам комплексного обследования (снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови, повышение суточной экскреции меди с мочой и повышение количественного содержания меди в ткани печени) девочке верифицирован окончательный диагноз: «Болезнь Вильсона, печеночная форма, стадия хронического гепатита». Назначена хелирующая терапия препаратами Д-пенициллина в возрастающей дозировке до 20 мг/кг в сутки. На фоне терапии у ребенка отмечались стойкая нормализация биохимических показателей и снижение суточной экскреции меди с мочой в течение 6 и 12 месяцев терапии соответственно.

Катамнестически наблюдается на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой в течение 96 месяцев. Отмечена стойкая нормализация биохимических показателей, снижение суточной экскреции меди с мочой. Переносимость терапии удовлетворительная, побочных эффектов не зарегистрировано в течение 96 месяцев непрерывного приема препарата. При проведении контрольного морфологического исследования печени на 60-м месяце терапии отмечено снижение воспалительной активности, отсутствие прогрессирования фибротических изменений печени. Отмечено снижение количественного содержания меди в ткани печени до 4,2 мкг/г. Девочка ведет нормальную социальную жизнь, учится на «отлично» в школе.

Заключение. Таким образом, ранняя диагностика болезни Вильсона и своевременное назначение патогенетической терапии позволяют добиться стойкой ремиссии и отсутствия прогрессирования болезни Вильсона, что положительно отражается на качестве жизни и социальной адаптации детей с данной патологией.

ГЛАВА 12. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

Трансплантация печени при болезни Вильсона выполняется по следующим показаниям: развитие фульминантной печеночной недостаточности; неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение тяжелой прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях. Первая успешная трансплантация печени по поводу заболевания Вильсона выполнена в 1969 г.

Выживаемость пациентов в течение года после ургентной трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности при болезни Вильсона составляет 70%, в отсутствие трансплантации выживаемость представлена единичными случаями. При трансплантации печени на стадии декомпенсированного цирроза печени выживаемость пациентов в течение года составляет 80–90%. Сопоставимые результаты получены при родственной трансплантации печени: выживаемость пациентов через 1 год после проведенной операции — 90,6%, через 5 лет — 83,7%, через 10 лет — 79,9%. Улучшение неврологической симптоматики после трансплантации описано в 56–77% случаев, возможна полная регрессия симптомов. Однако, если неврологическая симптоматика персистирует более 2 лет на фоне лечения, улучшение результатов после проведения ортотопической трансплантации печени или продолжения хелаторной терапии маловероятно. Описаны случаи ухудшения неврологической симптоматики после проведения трансплантации печени: повторное появление нейропсихиатрических симптомов после проведения операции связано с плохим прогнозом. Выживаемость пациентов со смешанной формой болезни Вильсона после проведения трансплантации печени ниже по сравнению с печеночной формой. Трансплантация печени приводит к нормализации обмена меди, повышению уровня церулоплазмينا в первые месяцы после операции, снижению экскреции меди с мочой через 3 месяца после трансплантации с полной нормализацией данных показателей к 6–9-му месяцу, исчезновению колец Кайзера–Флейшера у большинства пациентов. В исследовании F. Wang и соавт. после родственной трансплантации печени, проведенной 18 детям и подросткам с болезнью Вильсона, нормализация уровня

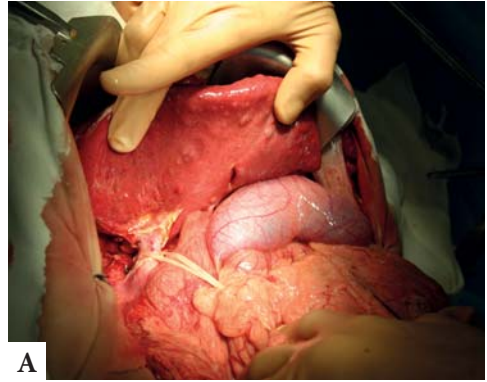
церулоплазмину произошла на 1-м месяце, уменьшение экскреции меди с мочой до нормальных значений — на 6–9-м месяце, исчезновение колец Кайзера–Флейшера — у 5 из 8 пациентов, у 3 из 8 пациентов сохранялись остаточные проявления.

При исследовании, проведенном ретроспективно у 16 детей с болезнью Вильсона, находившихся на госпитализации и проходивших контрольное обследование на базе Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова Минздравсоцразвития России в связи с проведением им ортотопической трансплантации печени (рис. 10, А–В), было показано, что однолетняя выживаемость детей после проведения операции составляет 95%, 5-летняя — 80% с восстановлением белково-синтетической функции печеночной паренхимы, в т. ч. и уровня церулоплазмину уже на первом месяце катамнестического наблюдения, однако регрессирования грубой неврологической симптоматики в нашем наблюдении отмечено не было.

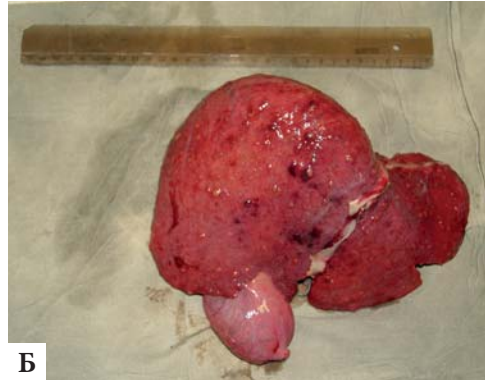
Собственные данные

Клинический пример № 4

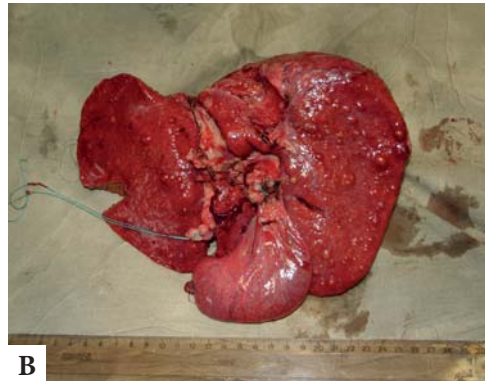
Ребенок Ш. В., 16 лет, наблюдался гастроэнтерологом по месту



А



Б



В

Рис. 10. Цирроз печени у девочки с болезнью Вильсона, 16 лет

Примечание.

Ортотопическая трансплантация печени: А — срединная лапаротомия, мелкоузловой цирроз печени; Б, В — удаленная печень. Собственное наблюдение.

жительства с 10 лет в связи с периодическими болями в животе, персистирующими изменениями биохимических показателей сыворотки крови в виде повышения АЛТ, АСТ до 1,5–3 норм. Однократно выявлялись маркеры острого вирусного гепатита А. Получал гепатопротективную, желчегонную терапию с кратковременным положительным эффектом. В возрасте 13 лет выявлена гепатомегалия при нормальных биохимических показателях крови. С 13 до 16 лет в связи с отсутствием жалоб и нормальным самочувствием снят с амбулаторного наблюдения, лабораторно-инструментальное исследование не проводилось. В возрасте 16 лет на фоне кишечной инфекции у ребенка появилась иктеричность кожных покровов и склер, ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. При обследовании в биохимических анализах крови симптомы цитолиза (АЛТ 59 Ед/л, АСТ 358 Ед/л), повышение билирубина до 86,2 мкмоль/л за счет прямой (38 мкмоль/л) и непрямой (48,2 мкмоль/л) фракций. Отмечалось снижение синтетической функции печени в виде гипоальбуминемии до 25 г/л, нарушение гемостаза за счет дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания (протромбиновый индекс 66%, фибриноген 1 г/л). В клиническом анализе крови выявлены симптомы трехростковой цитопении: лейкопения $2,3 \times 10^9$, тромбоцитопения $40,7 \times 10^9$, анемия с уровнем Hb до 110 г/л. Иммунологической активности лабораторных показателей нет, титр специфический печеночных аутоантител отрицательный. При УЗИ и мультиспиральной КТ органов брюшной полости диагностированы гепатоспленомегалия с признаками портальной гипертензии, асцит, исключены объемные образования печени. При эзофагогастродуоденоскопии — варикозное расширение вен пищевода 2-й степени с угрозой кровотечения. Проведена пункция костного мозга: данных за онкогематологический процесс не получено. При проведении дообследования исключены вирусные гепатиты, недостаточность альфа-1-антитрипсина, аутоиммунные заболевания печени. Ребенку выставлен диагноз криптогенного цирроза печени; рекомендовано обследование по программе трансплантации печени. Проведено исследование метаболизма меди, при котором выявлен характерный симптомокомплекс болезни Вильсона: снижение уровня церулоплазмينا до 13 мг/дл, повышение суточной экскреции меди с мочой до 566 мкг/сут, наличие колец Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре, наличие частой мутации гена АТР7В в гомозиготном состоянии (с.3207С>А). Ребенку верифицирован диагноз болезни Вильсона. Однако, учитывая признаки декомпенсации печеночных функций, от хелатирующей терапии

решено воздержаться. Ребенку в возрасте 17 лет проведена ортотопическая трансплантация печени. Послеоперационный катамнез составляет 4 года, мальчик вернулся к нормальному образу жизни, самочувствие удовлетворительное. При лабораторном исследовании отмечается стойкая нормализация биохимических показателей, УЗ-параметры трансплантата удовлетворительные.

Учитывая наличие у мальчика наследственного заболевания печени, были обследованы на наличие болезни Вильсона другие члены семьи. При молекулярно-генетическом исследовании у младшей сестры Ш. Д., 6 лет, выявлена та же мутация (с.3207C>A) гена АТР7В в гомозиготном состоянии, что потребовало комплексного стационарного обследования на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, куда девочка поступила в возрасте 6 лет с генетически подтвержденным диагнозом болезни Вильсона. При поступлении состояние ребенка ближе к удовлетворительному, жалоб активно не предъявляет, самочувствие не нарушено. При осмотре ребенок нормального гармоничного физического развития. Кожа чистая. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 и 1,5 см по передней подмышечной и среднеключичной линиям соответственно. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен. Мочится свободно. Моча светлая. Неврологической симптоматики нет. При лабораторном исследовании отмечены цитолитическая активность биохимических показателей (АЛТ 54 Ед/л, АСТ 57 Ед/л), признаки холестаза (ГГТ 38 Ед/л, ЩФ — норма), нарушения билирубинового обмена нет, синтетическая функция печени сохранена. При УЗИ брюшной полости размеры печени и селезенки не увеличены.

Были получены интересные данные при исследовании параметров метаболизма меди у ребенка с генетически подтвержденным диагнозом болезни Вильсона: уровень церулоплазмينا сыворотки крови не снижен — 32,4 мг/дл (норма 20–40), уровень суточной экскреции меди с мочой базальной не повышен — 46,9 мкг/сут (норма не более 50), в пробе с Д-пеницилламином — повышен до 1180 мкг/сут (норма не более 600), кольца Кайзера–Флейшера при офтальмологическом осмотре не визуализируются. При проведении гистологического исследования печеночной ткани выявлены признаки крупно- и мелкокапельного ожирения гепатоцитов, вакуолизация ядер, набухание Купферовских клеток. В нескольких портальных трактах определяются скудные лимфоидные инфильтраты, не разрушающие пограничную пластинку. Уровень фиброза умеренный

(порто-портальный). Количественное определение меди в ткани печени 456 мкг/г (норма менее 50).

Таким образом, у девочки 6 лет с болезнью Вильсона отсутствовали изменения скрининговых показателей метаболизма меди (нормальный уровень церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, отсутствие колец Кайзера–Флейшера), и диагноз болезни Вильсона подтвержден молекулярно-генетическим методом и повышением количественного содержания меди в ткани печени.

Учитывая минимальные изменения лабораторных показателей, девочке были назначены препараты цинка в качестве патогенетической терапии, однако в течение 1 года было зафиксировано повышение цитолитической активности биохимических показателей с повышением суточной экскреции меди с мочой, что потребовало замены препаратов цинка на препараты Д-пенициллина. На фоне хелирующей терапии отмечена стойкая положительная динамика и нормализация лабораторных показателей.

Заключение. Данный клинический пример иллюстрирует случаи ранней и поздней диагностики болезни Вильсона. В основе диагностики заболевания должно лежать комплексное обследование пациентов с проведением в сомнительных случаях пункционной биопсии печени и количественным определением меди в ткани печени, а также молекулярно-генетического исследования гена АТР7В. При признаках декомпенсированного цирроза печени в исходе болезни Вильсона показано проведение ортотопической трансплантации печени.

ГЛАВА 13. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА

Теоретический обзор исследований психологических особенностей детей с болезнью Вильсона–Коновалова

Известно, что болезнь Вильсона–Коновалова приводит к существенным нарушениям в функционировании различных органов и систем детского организма (в т. ч. ЦНС), препятствует полноценному психическому развитию и социальной адаптации ребенка.

В исследованиях Козловой Н. М., Гвак К. В., Гаджибалаевой Л. Ш. указывается, что в зависимости от степени и характера вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы, возникают различные варианты психических нарушений. В частности, при дрожательной форме заболевания у пациентов наблюдаются эмоциональные трудности в виде аффективных вспышек и речевых нарушений. Ригидно-аритмогиперкинетическая форма предполагает снижение познавательных возможностей и нарушение движений. Наиболее разрушительные изменения психики в виде деменции имеют место при экстрапирамидно-корковой форме болезни.

Психическим расстройствам у детей и подростков с болезнью Вильсона–Коновалова посвящено большое количество работ (Сухарева Г. Е., 1957; Beinhardt S., 2014; Carta M. G., 2012; Członkowska A., 2005; Dening T. R., 1989; Lin L. J., 2014; Sahoo M. K., Srinivas K., 2008; Svetel M., 2009).

Ряд авторов: G. Mura, P. C. Zimbrea, L. Demelia и M. G. Carta, рассмотрели характерные при болезни Вильсона–Коновалова психические расстройства и определили их частоту встречаемости у пациентов детского возраста: сужение сознания и симптомы дезориентации — 12,8%; расстройства личности — 8,2%, депрессия — 4%; суицидальное поведение — 3%.

Вяловой Н. В., Проскокова Т. Н. и Хелимский А. М. в своем исследовании проанализировали динамические изменения эмоционального состояния детей с болезнью Вильсона–Коновалова при отсутствии систематического лечения. Согласно многочисленным наблюдениям, в первые месяцы после манифестации болезни у детей, как правило, регистрируются высокие уровни тревоги и внутриличностной конфликтности, которые постепенно сменяются гипоманией и в исходе болезни — эмоциональной тупостью.

В работах Taly A. B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S., Swamy H. S., Arunodaya G. R. отмечается снижение познавательных возможностей у детей с заболеванием Вильсона–Коновалова. В частности, авторы установили, что при данном заболевании у детей наряду с интеллектуальной недостаточностью может наблюдаться значительное снижение произвольности внимания, целенаправленности и работоспособности, в сочетании с гиперактивностью. При отсутствии специальной системы и условий обучения у пациентов затруднено формирование учебных навыков и овладение социокультурным опытом.

Lin L. J., Wang D. X., Ding, N. N. Lin Y., Jin Y., Zheng C. Q. изучили психологические проблемы детей с болезнью Вильсона–Коновалова. К ним авторы относят, прежде всего, снижение эмоционально-волевой регуляции. Недостаточный самоконтроль эмоционального состояния становится одной из причин нарушений детьми норм и правил поведения, а также возникновения эпизодов девиантного поведения в подростковом возрасте. Вследствие этого затруднено включение ребенка в социум и появление круга общения, что негативно отражается на самооценке и развитии коммуникативной компетентности.

Нередко попытки родителей самостоятельно скорректировать эмоциональные и поведенческие проблемы ребенка приводят к нарушению детско-родительских отношений и усугублению ситуации.

Таким образом, большая вариабельность психофизических изменений у детей при болезни Вильсона–Коновалова, трудности их определения предполагают длительное наблюдение и тщательный анализ медицинских и психолого-педагогических данных. Именно он позволяет определить содержание комплексной медицинской помощи и состав междисциплинарной команды специалистов. Одним из важных направлений реабилитации детей является квалифицированное психолого-педагогическое сопровождение с момента постановки диагноза.

Своевременная постановка диагноза и оказание высокотехнологической медицинской помощи улучшат физическое состояние ребенка, а систематическая психолого-педагогическая поддержка позволит снизить остроту негативных социальных последствий болезни.

Собственные данные

Результаты нашего исследования во многом совпадают с данными современных ученых.

Специалистами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России были изучены образ жизни и психологические особенности 16 детей с болезнью Вильсона–Коновалова (из них: младшие школьники — 9 чел., подростки — 7 чел.). Исследование проводилось с помощью стандартных методов и методик психолого-педагогического обследования (Свиридова Т. В., Лазуренко С. Б., 2015).

Согласно медицинской документации, у 14 пациентов выявлена печеночная форма болезни, у 2-х — смешанная. В 5 случаях обнаружены необратимые изменения печени в исходе болезни (фиброз — 2 чел.; цирроз — 3 чел.). У двух подростков с циррозом печени диагностированы нарушения ЦНС. Все дети с момента манифестации болезни (в среднем — 6,8 лет) получали систематическое лечение (в среднем — 3,25 лет).

По тяжести физического состояния 10 пациентов находились в среднем и 6 — в среднетяжелом состоянии.

Исследование познавательной деятельности у детей с болезнью Вильсона–Коновалова обнаружило интеллектуальную недостаточность разной степени тяжести у 81% детей.

Изучение эмоциональной сферы выявило у большинства пациентов трудности эмоционально-волевой регуляции, затрудняющие их социальную адаптацию.

Лишь у 12% детей наблюдался устойчивый положительный фон настроения в сочетании с нормативной эмоционально-волевой регуляцией. Примечательно, что в данную группу вошли дети с печеночной формой, со средней тяжестью течения болезни Вильсона–Коновалова и минимальным промежутком от дебюта болезни до постановки диагноза и начала терапии (менее 6 мес), длительностью медикаментозного лечения более трех лет.

В 6% случаев диагностирован сниженный фон настроения. У детей в таком эмоциональном состоянии имеют место сужение различных видов деятельности, снижение продуктивности общения, трудности построения ближайших жизненных планов, а также негативное отношение к лечению.

В 31% случаев у детей выявлена склонность к тревожно-мнительному либо гипоманиакальному состоянию. Такие состояния возникают как у детей со средним, так и среднетяжелым течением болезни в ситуации раннего начала лечения (менее 6 мес) и длительностью менее 1-го года.

Пациентам, находящимся в тревожно-мнительном состоянии, свойственны спонтанно возникающие, не имеющие объективной причины

устойчивые страхи и опасения. Часто они вызывают отказ ребенка от привычного образа жизни, деятельности и утрату имеющихся ранее психологических потребностей. К специфическим психологическим проблемам подростков можно отнести устойчивые ипохондрические опасения, связанные с будущим, фиксацию на тревожных переживаниях возможного негативного течения болезни и мучительных сомнений в эффективности лечения.

Дети и подростки, склонные к гипоманиакальному состоянию практически всегда имеют приподнятое настроение, чрезмерно активны, отличаются импульсивным необдуманным поведением. Их деятельность недостаточно целенаправленна и часто лишена необходимого уровня самоконтроля. Наблюдение за поведением детей в отделении показало, что в ходе общения пациенты часто нарушают нормы и правила социального взаимодействия, бывают нетактичны и навязчивы. Нередко это приводит к конфликтам с персоналом и близким окружением. Все это в совокупности увеличивает риск возникновения девиантного поведения. Кроме того, гипертимные подростки чаще пренебрегают рекомендациями врача, что требует усиления внешнего контроля за их поведением.

Интересно, что для младших школьников характерно тревожно-мнительное состояние, а для подростков — гипомания. Статистическая значимость различий подтверждена с помощью двустороннего критерия Фишера для $p < 0,01$. Полученные данные согласуются с результатами изучения динамических изменений эмоционального состояния детей с болезнью Вильсона–Коновалова Н. В. Вяловой, Т. Н. Просоковой, А. М. Хелимского. Установление причин данного явления требует организации самостоятельного исследования.

У 19% пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова психиатром были диагностированы психические расстройства. Они проявлялись в виде устойчивого гипоманиакального состояния, сверхценных идей превосходства, фобического расстройства (на каждый случай приходится по 6,3%).

Таким образом, при болезни Вильсона–Коновалова наблюдается сложная структура психических нарушений в виде снижения познавательных возможностей, нарушений эмоций и поведения, а также психических расстройств. Недостаточный объем наблюдений не позволяет пока нам установить, являются ли данные нарушения следствием накопления меди в ЦНС, либо болезнь лишь усугубляет имеющиеся ранее психические нарушения. Также нельзя исключить важную роль социальных факторов в развитии психических нарушений.

Исследование образа жизни детей с болезнью Вильсона–Коновалова показало, что чуть меньше половины пациентов — 43% воспитываются в искаженной социальной ситуации развития. В первую очередь она характеризуется сужением социальных контактов до общения в кругу семьи, отсутствием систематической учебной деятельности и внешкольной активности. Как показывает статистический анализ, сужение социальных возможностей встречается в основном у детей, находящихся в среднетяжелом состоянии (с фиброзом и циррозом печени), которые нуждаются в частых госпитализациях и домашней форме обучения, а также у пациентов с грубыми нарушениями эмоциональной сферы (при различной степени тяжести болезни).

При гармоничном стиле воспитания в семье — 31%, у детей с различной тяжестью болезни наблюдается более упорядоченное поведение и большая социальная адаптированность (наличие широкого круга общения со сверстниками, включенность в различные виды деятельности, соблюдение норм и правил поведения).

При дисгармоничном стиле воспитания — 69% (попустительский стиль, завышенные родительские ожидания, отвержение) у пациентов с различной степенью тяжестью болезни не только снижается возможность психологической компенсации имеющихся психологических трудностей, но и регистрируется усугубление эмоциональных и поведенческих проблем, снижение социальной адаптации. Согласно анализу материалов беседы с родителями, основной причиной дисгармоничного стиля воспитания часто становятся недостаточное понимание и принятие индивидуальных психофизических особенностей ребенка, а также низкий уровень компетентности в вопросах воспитания хронически больного ребенка.

Примечательно, что у родителей с гармоничным стилем воспитания имеется больший опыт по уходу и воспитанию ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова, поскольку половина из них воспитывают старших детей, имеющих данное заболевание.

Согласно данным теоретического обзора и собственных исследований, психолого-педагогическое сопровождение с тщательной дифференциацией содержания является необходимым звеном комплексного лечения детей с болезнью Вильсона–Коновалова. Для улучшения психологического состояния детей и преодоления трудностей социальной адаптации требуются мероприятия по профилактике/устранению психологических проблем (работа с ребенком) и оптимизации социальных условий (работа с родителями).

Содержание и формы психолого-педагогической помощи семье ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова

Психолого-педагогическое сопровождение детей с болезнью Вильсона–Коновалова начинается с диагностики психологического состояния ребенка (познавательной деятельности и характеристик личности), а также изучения социальной ситуации развития.

Психолого-педагогическое обследование пациентов целесообразно проводить в индивидуальной форме (1–2 консультации по 30–60 мин, исходя из актуального психофизического состояния) с использованием стандартных научно-обоснованных и валидизированных методик, подобранных с учетом психологического возраста и медико-социальных проблем ребенка.

Для изучения познавательной деятельности детей дошкольного возраста подходит методика Е. А. Стребелевой. При оценке когнитивных возможностей школьников традиционно используют тест интеллекта Д. Векслера.

Диагностика личности проводится с помощью следующих методик: «Цветовой тест отношений» (А. М. Эткинд), «Рисунок несуществующего животного» (М. З. Дукаревич, адаптация А. Л. Венгера), «Методика исследования самооценки Т. В. Дембо — С. Я. Рубинштейн», «Незаконченные предложения» (адаптация В. Михал), «Опросник самоотношения» (В. В. Столин, С. Р. Пантилеев), «Шкала депрессии Бэка» (Н. В. Тарабрина).

Для изучения социальной ситуации развития целесообразно использовать структурированную беседу с родителями, наблюдение за совместной деятельностью ребенка и родителя «Архитектор-строитель», анкету «Оценка комплаентности родителей» (Д. Е. Мориски, Л. В. Грин).

По результатам анализа данных о состоянии познавательного развития ребенка и его соответствия возрастному нормативу, специалист формулирует рекомендации по организации обучения в образовательном учреждении, а также воспитания в семье, дает практические советы родителям по оптимизации стиля и содержания общения, создания в домашней среде эмоционально-комфортной обстановки и специальных развивающих условий для совершенствования познавательных возможностей ребенка. В случае наличия у ребенка особых образовательных потребностей и, как следствие, необходимости обучения ребенка по адаптированной основной общеобразовательной программе или индивидуального подбора образовательного маршрута, родителям пациента рекомендуется пройти обследование на психолого-медико-педагогической комиссии по месту жительства и получить направле-

ние в выбранную ими образовательную организацию (Закон № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2016 г.).

Целью психологического обследования является оценка психологического состояния и выявления характерологических особенностей, степени соответствия социальной ситуации развития возрастным и индивидуальным психологическим потребностям ребенка. В совокупности эта информация позволяет определить наиболее важные направления психологической поддержки. При выявлении у ребенка выраженных эмоциональных проблем или нарушения развития личности рекомендуется консультация невролога и психиатра.

Сопоставление медицинских и психолого-педагогических данных ребенка (в том числе сведений об актуальном физическом состоянии, прогнозе болезни, возрастных и индивидуальных потребностях, социальной ситуации развития), полученных в рамках комплексного обследования, обеспечивает определение содержания и форм психолого-педагогической реабилитации на текущем этапе стационарного лечения.

Основными субъектами психолого-педагогического сопровождения в процессе лечения являются ребенок с болезнью Вильсона–Коновалова и его родители (табл. 4).

С детьми в ситуации госпитализации организуются педагогические занятия в индивидуальной/групповой формах (5–10 занятий по 45 мин). Их целью является не только создание педагогических условий для последовательного овладения программным материалом, но и удовлетворение психологической потребности детей в познании и деятельности, помощь в практическом использовании имеющихся знаний и учебных навыков. При необходимости детей консультирует учитель-логопед и осуществляет коррекцию речевых нарушений в форме индивидуальных логопедических занятий.

Для адаптации детей к ситуации лечения и госпитализации, формирования приверженности к медицинским назначениям проводятся регулярные психологические встречи с детьми и родителями в ситуации совместной госпитализации (5–10 занятий по 30–45 мин). Продолжительность, форма (индивидуальная/групповая) и частота психологических занятий зависит от актуального физического и психологического состояния ребенка.

Важным направлением профилактической работы психолога с детьми с болезнью Вильсона–Коновалова является обучение техникам контроля и управления эмоциональным состоянием, овладение конструктивными способами преодоления негативных эмоциональных переживаний, повышение стрессоустойчивости.

Таблица 4. Содержание и формы психолого-педагогического сопровождения детей с болезнью Вильсона–Коновалова в стационаре

Виды психолого-педагогической работы	Количество занятий
Диагностика познавательной деятельности (индивидуальная консультация ребенка)	1
Диагностика психологического состояния и социальной ситуации развития (индивидуальная консультация ребенка)	1
Диагностика социальной ситуации развития ребенка и детско-родительских отношений (индивидуальная консультация мамы)	1
Организация обучения и досуговой деятельности в ситуации госпитализации (индивидуальные и групповые занятия с детьми)	Индивидуально
Повышение адаптационных возможностей личности в ситуации постановки диагноза/ манифестации болезни и госпитализации (индивидуальные занятия с детьми, родителями)	
Знакомство и практическое овладение конструктивными способами преодоления негативных эмоциональных переживаний, повышение стрессоустойчивости (психологические занятия с ребенком и родителями)	
Развитие конструктивных способов преодоления негативных эмоциональных переживаний, повышение стрессоустойчивости (психологические занятия с ребенком и родителями)	
Развитие коммуникативных навыков и профилактика трудностей социальной адаптации (групповые занятия с детьми)	
Информирование с целью повышения приверженности лечению (индивидуальные/групповые занятия с родителями и детьми школьного возраста)	Не менее 2
Оптимизация режима психофизических нагрузок с учетом актуальных возрастных и индивидуальных возможностей (индивидуальное консультирование родителей)	1
Объем психолого-педагогической реабилитации (за курс)	5–10

Наиболее результативными методами работы с детьми по улучшению эмоционального состояния и организации досуга в процессе лечения являются арт-терапевтические техники, а также изобразительная деятельность, прикладное творчество, песочная терапия, музыкотерапия, танцевальная терапия, театрализация, сказкотерапия, психогимнастика, релаксационные занятия (с использованием среды сенсорной комнаты).

С целью профилактики возникновения и усугубления коммуникативных трудностей, снижения произвольности поведения у детей с болезнью Вильсона–Коновалова проводятся психологические занятия (преиму-

щественно в групповой форме) по повышению внутреннего локуса контроля и развитию ответственного отношения к себе и окружающим. Такая работа реализуется в рамках когнитивно-бихевиоральной психотерапевтической беседы/тренинга, библиотерапии.

Еще одной важной сферой деятельности специалистов психолого-педагогического профиля является консультирование родителей (3–5 встреч по 60 мин). Содержание таких встреч определяется результатами анализа данных, полученных в ходе диагностики социальной ситуации развития ребенка и характера детско-родительских отношений. Основная цель — информирование об актуальных возрастных и индивидуальных потребностях их ребенка, просвещение в вопросах воспитания и общения с ребенком для оптимизации социальной ситуации развития (режима психофизической нагрузки, стиля воспитания, конструктивных средств психологической и педагогической помощи ребенку), а также информирование для повышения приверженности к лечению. Чаще всего такая работа осуществляется в процессе совместных занятий с ребенком и в рамках индивидуальных консультаций, реже — в виде родительских семинаров и тренингов детско-родительских отношений.

С целью демонстрации алгоритма психолого-педагогического сопровождения ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова в процессе комплексного лечения в круглосуточном стационаре приводим клинический пример.

Клинический пример № 5

Вика, 10 л., болезнь Вильсона–Коновалова смешанной формы манифестировала в возрасте 6 лет. До девятилетнего возраста наблюдалась по месту жительства с диагнозом: «Гепатит неуточненной этиологии», получала лечение гепатопротекторными препаратами — без эффекта. Для верификации диагноза и коррекции терапии девочка была направлена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В рамках комплексного обследования была проконсультирована психологом в связи с жалобами родителей на гиперактивность, частые конфликты с близкими и сверстниками. Девочка крупная, выглядела старше паспортного возраста. Мимика малоподвижная. Фон настроения неустойчивый, приподнятый, близкий к гипоманиакальному. На консультации вела себя без учета ситуации и социальных норм, произвольность низкая, регуляция поведения нарушена: перебивала взрослого, пыталась

обнять специалиста, без разрешения брала пособия, внезапно бросала начатую деятельность. На критику обижалась, демонстрировала свое недовольство бурно: хмурилась, поворачивалась к специалисту спиной, многословно грубо критиковала его. Отсутствие со стороны взрослых отрицательной оценки ее поведения, спокойное понимающее отношение к состоянию, предоставление отдыха способствовало эмоциональной стабилизации и успокоению, восстановлению работоспособности. Девочка забывала обиду, продолжала общаться, спустя некоторое время эмоциональная вспышка повторялась. При выполнении заданий действовала импульсивно, схему деятельности сама не удерживала, нуждалась в пооперационном разъяснении, демонстрации нового алгоритма, после чего ненадолго включалась в деятельность, неожиданно бросала начатое, давала чрезмерно интенсивные эмоциональные реакции как на положительный, так и на негативный результат деятельности (громко кричала, замахивалась на взрослого, разбрасывала игровой инвентарий). Нуждается в постоянном внешнем контроле поведения. Девочка психологически зависима от оценки взрослого, переживает из-за частой критики своего поведения родителями, учителями и одноклассниками, что негативно сказывается на развитии образа «Я» и самооценки. Мечтает хорошо себя вести, получать положительные оценки и иметь хотя бы одного друга. Однако низкая произвольность, склонность к аффективным реакциям, усугубленные попустительской гиперопекой со стороны родителей во многом препятствуют реализации потребности быть принятой социальным окружением.

По результатам психолого-педагогического обследования сформулировано заключение: нарушение развития личности (по гипоманиакальному типу) у демонстративного младшего школьника с интеллектуальной недостаточностью, риск социальной дезадаптации на фоне потворствующего стиля воспитания.

Анализ медицинских и психолого-педагогических сведений о ребенке позволили определить основные направления психолого-педагогической реабилитации:

- помощь в адаптации к ситуации госпитализации (обучение правилам поведения со взрослыми и детьми в отделении, организация учебной и досуговой деятельности, включение в организованное общение со сверстниками);
- повышение произвольности деятельности, обучение соблюдению норм и правил поведения;

- знакомство родителей с конструктивными способами взаимодействия с ребенком, помощь в оптимизации содержания обучения и воспитания с учетом актуальных психофизических возможностей;
- повышение внутрличностных ресурсов родителя, помощь в преодолении чувства вины и опасений, связанных с болезнью ребенка (консультации родителей детским и семейным психологами).

В результате медикаментозного лечения и психолого-педагогической работы в процессе комплексной реабилитации в условиях стационара (4 госпитализации за 2 года) отмечалось устойчивое улучшение психологического состояния пациентки. Возросли произвольность и целенаправленность поведения, появилась гибкость в общении, что позволило девочке стать более успешной в учебной деятельности и коммуникации со взрослыми и сверстниками. Постепенное принятие мамой индивидуальных психофизических особенностей ребенка и высокая приверженность лечению семьи позволили закрепить положительный эффект.

Согласно данным катamnестического наблюдения, девушка закончила 9-й класс (обучение по АООП для детей с умственной отсталостью), успеваемость средняя, вместе с лучшей подругой собирается поступать в колледж на ландшафтного дизайнера. С желанием посещает специалистов (врачей, психологов), принимает лекарства, способна самостоятельно соблюдать простую схему лечения, но требует внешнего контроля. По результатам обследований за последние 5 лет находится в стабильном физическом и психологическом состоянии. При возникновении эмоциональных трудностей склонна их обсуждать с близкими и специалистами, запрашивать помощь.

Таким образом, комплексный подход в реабилитации и согласованные действия специалистов междисциплинарной команды позволили значительно улучшить состояние здоровья ребенка, предупредить физические осложнения болезни, максимально полно реализовать его психический потенциал и адаптировать в социуме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Вильсона редко манифестирует у детей до 5-летнего возраста и характеризуется поражением печени, низкой частотой выявления неврологической симптоматики и колец Кайзера–Флейшера, что затрудняет раннюю диагностику, своевременное назначение патогенетической терапии и диктует необходимость исключения заболевания у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы и необходимость скринингового обследования в семьях с отягощенной наследственностью по болезни Вильсона.

Таким образом, ранняя диагностика болезни Вильсона, выявление заболевания на доклинической стадии, знание клинических и диагностических особенностей течения болезни Вильсона у детей позволит своевременно начать эффективную патогенетическую терапию и/или определить показания к трансплантации печени у детей с развившимся циррозом печени.

Развитие современных технологий обуславливает появление новых методов лечения заболевания. Проводятся успешные исследования по генной терапии и трансплантации гепатоцитов на ЛЕС-крысах, результаты которых обнадеживают в плане разработки принципиально новых методов лечения болезни Вильсона.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багаева М. Э. Течение болезни Вильсона у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002662054>.
2. Багаева М. Э., Каганов Б. С., Готье С. В., и др. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2004;3(5):13–18.
3. Баранов А. А., Каганов Б. С., Багаева М. Э., и др. Болезнь Вильсона у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(2):65–73.
4. Батырова А. С., Васильева Е. М., Баканов М. И., Сурков А. Н. Изменения факторов ангиогенеза и маркеров эндотелиальной дисфункции при болезни Вильсона-Коновалова у детей и подростков // *Российский медицинский журнал*. 2018;24(6):295–298.
5. Вялова Н. В., Проскокова Т. Н., Хелимский А. М. Психические расстройства при гепатолентикулярной дегенерации // *Дальневосточный государственный медицинский университет*. 2013;(4):88–91.
6. Готье С. В. Родственная трансплантации печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999;(6):28–36.
7. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: Издат. Дом «М-Вести», 2002. 416 с.
8. Ивлева С. А., Дворяковская Г. М., Четкина Т. С., и др. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона // *Российский педиатрический журнал*. 2014;(3):9–16.
9. Козлова Н. М., Гвак К. В., Гаджибалаева Л. Ш. Болезнь Вильсона-Коновалова // *Сибирский медицинский журнал*. 2011;(5):125–129.
10. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медицина, 1960.
11. Надинская М. Ю. Болезнь Вильсона // *Болезни органов пищеварения*. 2001;3(2):2001.
12. Подымова С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Медицина, 1998.
13. Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н. Основы клинической гепатологии. СПб.: Диалект, 2005. 864 с.
14. Рахимова О. Ю. Варианты поражения почек при болезни Вильсона-Коновалова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 22 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004069195>.
15. Розина Т. П. Клиническая характеристика, течение и прогноз абдоминальной формы болезни Вильсона-Коновалова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004066113>.

16. Свиридова Т. В., Лазуренко С. Б., Венгер А. Л., и др. Исследование психологических особенностей детей и подростков с заболеваниями органов пищеварения // *Вестник Российской академии наук*. 2015; 70(5):519–526.
17. Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. Т. 2. М.: Медгиз, 1957. 406 с.
18. Четкина Т. С. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 26 с. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004852317>.
19. Четкина Т. С., Потапов А. С., Цирульникова О. М., и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты манифестации и трудности ранней диагностики // *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011;3(1):41–47.
20. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Мед, 1999.
21. Щербакова М. Ю., Строкова Т. В., Потапов А. С. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты дебюта и трудности диагностики // *Педиатрия*. 2008;(5):59–65.
22. Aftab A, Walker A, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet*. 2007;369(3): 397–408.
23. Beinhardt S, Leiss W, Graziadei I, et al. Long-term outcomes of patients with Wilson disease in a large Austrian cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:683–689.
24. Brewer JG, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol*. 2005;42:S13–S21.
25. Carta MG, Mura G, Sorbello O, Demelia L. Quality of life and psychiatric symptoms in Wilson's disease: the relevance of bipolar disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2012;8:102–109.
26. Cox DW, Roberts EA, Jimenez C. Diagnosis and outcome of Wilson disease in a paediatric cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:128.
27. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, et al. Wilson's disease-cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period. *J Neurol*. 2005;252:698–703.
28. Da Costa Mdo D, Spitz M, Bacheschi LA, et al. Wilson's disease: two treatment modalities. Correlations to pretreatment and posttreatment brain MRI. *Neuroradiol*. 2009;51(10):627–633.
29. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatr*. 1989;46:1126–1134.
30. Ferenci P. Diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:157–165.
31. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liv Int*. 2003;23:139–142.

32. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut*. 2000;46:415–419.
33. Karim MB, Rahman MM, Islam MS. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Med J*. 2007;16(1):29–32.
34. Lin LJ, Wang DX, Ding NN, et al. Comprehensive analysis on clinical features of Wilson's disease: an experience over 28 years with 133 cases. *Neurolog Res*. 2014;36:157–163.
35. Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med*. 2005;145(3):139–143.
36. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, et al. Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:936–941.
37. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 2007;56(1):115–120.
38. Mura G, Zimborean PC, Demelia L, Carta MG. Psychiatric comorbidity in Wilson's disease. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):445–462.
39. Roberts EA, Sarkar B. Liver as a key organ in the supply, storage, and excretion of copper. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1S–4S.
40. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003;37(6):1475–1492.
41. Roberts E, Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089–2111.
42. Rodrigo Agudo JL, Valdés Mas M, Vargas Acosta AM, et al. [Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. (In Spanish)]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(8):456–461.
43. Sahoo MK, Avasthi M, Sahoo M, et al. Psychiatric manifestations of Wilson's disease and treatment with electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(1):66–68.
44. Sevmis S, Karakayali H, Aliosmanoglu I, et al. Liver transplantation for Wilson's disease. *Transplant Proc*. 2008;40(1):228–230.
45. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci*. 2008;266:104–108.
46. Svetel M, Potrebi A, Pekmezov T, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism Related Dis*. 2009;15:772–775.
47. Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, et al. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine*. 2007;86:112–121.
48. Wang XN, Cheng F, Xhang F, et al. Cooper metabolism after living transplantation for Wilson's disease. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2836–2838.

ФГАУ «НМИЦ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Под редакцией А.Н. Суркова, А.С. Потапова, А.П. Фисенко

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ

Выпускающий редактор У.Г. Пугачёва
Литературный редактор М.Н. Шошина
Верстка Е.А. Трухтанова

Подписано в печать 16.12.2019.
Формат 70x100/16. Усл. печ. л. 6,825.
Тираж 1000 экз. Заказ 190376.

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»
119501, г. Москва, ул. Веерная, 22-3-48