

© Коллектив авторов, 2007

М.Ю. Щербакова, Т.В. Строкова, А.С. Потапов, О.Е. Гуревич, О.И. Ярошевская,
Е.Н. Долгина, Л.А. Пронина, Л.Н. Оксамитная

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ: ВАРИАНТЫ ДЕБЮТА И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

НЦЗД РАМН, РГМУ, Морозовская ДКБ №1, Москва

В статье приводится обзор литературных данных по патогенезу, клиническим проявлениям и лечению болезни Вильсона (БВ) у детей. Приведены примеры различных вариантов дебюта БВ в детском возрасте: печеночная и нейропсихическая форма с гемолитическим кризом, фульминантный гепатит, преимущественное поражение ЦНС с наличием неврологических и психических нарушений. На примере приведенных клинических случаев авторы анализируют возможные ошибки в трактовке симптомов БВ.

Article presents literature review about pathogenesis, clinical presentations and treatment of Wilson's disease (WD) in children. Authors present different variants of WD manifestation in childhood: hepatic and neuropsychic variant associated with hemolytic anemia; hepatitis fulminans, dominating CNS lesion with neurological and psychic disorders. Analysis of possible errors in interpretation of different WD signs are given based by the example of presented case reports.

Болезнь Вильсона (БВ) (гепатолентикулярная дегенерация) – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в печени и ЦНС. Доказан аутосомно-рецессивный характер наследования болезни.

В отечественной литературе это заболевание традиционно описывали под названием болезнь Вильсона-Коновалова. J. Walshe в 1983 г. предложил классификацию, построенную на клинических признаках заболевания, последовательности их появления, сочетании поражения печени и мозга и включающую бессимптомную, печеночную, церебральную и смешанную формы болезни. В последнее время в соответствии с международной терминологией и МКБ10 это заболевание описывается под названием болезнь Вильсона [1–3].

Начальные клинические проявления БВ варьируемы и редко выявляются у больных до достижения ими 5-летнего возраста [4, 5]. Развернутая клиническая симптоматика характеризуется значительным разнообразием, обусловленным тем, что недостаточная экскреция меди приводит к ее накоплению в различных органах и системах в определенной последовательности. Первоначально медь накапливается в печени (бессимптомный период болезни), затем – в ЦНС, роговице глаза, почках, сердце, костях. В связи с этим преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста: у детей в основном диагностируют нарушения функции печени (печеночная форма), на 2-м и 3-м десятилетиях жизни преобладают неврологическая симптоматика и нарушения психики (нейропсихическая форма), но возможно и сочетание симптомов обеих форм [2, 6]. Симптомы

нарушения функции печени при БВ у детей чрезвычайно вариабельны и имеют тенденцию к манифестации в возрасте 8–12 лет. Одновременно могут также отмечаться повышенная утомляемость, недомогание, артропатии. Обычно наблюдаются клинические симптомы хронического гепатита (желтуха, темная моча, гепатомегалия, боли в правом подреберье и др.). Лабораторные данные включают умеренное повышение сывороточных аминотрансфераз, гипербилирубинемия, значительное повышение уровня сывороточного IgG и у части больных – наличие неспецифических аутоантител (антинуклеарные антитела и антитела к гладкой мускулатуре). Цирроз печени при БВ протекает длительное время бессимптомно и затем проявляется спленомегалией, асцитом, портальной гипертензией. Клинические проявления цирроза печени в исходе БВ не отличаются от симптомов цирроза печени другой этиологии [7]. В ряде наблюдений первым проявлением этого заболевания, особенно у подростков и молодых людей, может быть фульминантный гепатит, который развивается на фоне ранее не диагностированного цирроза печени и характеризуется появлением прогрессирующей желтухи, асцита, печеночной и почечной недостаточности. Даже при своевременном диагнозе и интенсивной терапии прогноз при фульминантной печеночной недостаточности у пациентов с БВ крайне неблагоприятный, процесс имеет стремительное клиническое течение с частым летальным исходом. В большинстве случаев единственным эффективным способом лечения таких больных является трансплантация печени [2].

Клинические признаки, указывающие на ассоциацию фульминантного гепатита с БВ, вклю-

чают наличие внутрисосудистого гемолиза, связанного с массивным попаданием в кровь меди из некротизированных гепатоцитов, увеличение селезенки и наличие кольца Кайзера–Флейшера. При биохимическом исследовании крови выявляют относительно низкую активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, обычно низкий уровень церулоплазмينا, который, однако, может быть и нормальным или даже повышенным.

Описано развитие неврологических проявлений БВ у детей в возрасте 6 лет, но, как правило, эти симптомы появляются на 2-м–3-м десятилетии жизни. В ряде случаев поражение ЦНС может быть основным клиническим проявлением заболевания [2, 8]. Неврологические изменения развиваются постепенно и без лечения прогрессируют. У больных появляются тремор, дистония, нарушение координации и выполнение таких тонких и сложных манипуляций, как одевание и письмо. Формируется маскообразное лицо, отмечаются слюнотечение, дизартрия, ригидность, нарушение походки. При компьютерной томографии (КТ) головы у больных с БВ могут быть обнаружены очаги пониженной плотности в сочетании с областями диффузной атрофии. Эти признаки могут выявляться как на фоне неврологических симптомов, так и в их отсутствии, а также при наличии печеночных проявлений [2, 7]. Более чувствительным методом для выявления изменений в головном мозге является магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой выявляется повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев в сочетании с диффузной атрофией серого и белого вещества головного мозга, а также изменения мозжечка, чечевичных и зубчатых ядер. Эти изменения коррелируют с выраженностью неврологической симптоматики [1].

Интеллектуальная сфера обычно не страдает. У больного может развиваться глубокая депрессия. У детей первым неврологическим проявлением БВ может быть нарушение поведения в школе, возбуждение, депрессия, навязчивые состояния, фобии, приступы агрессии, неврозы и даже психозы. Такие больные часто длительное время наблюдаются психиатрами с диагнозами различных психических заболеваний. Иногда трудно отличить симптомы, обусловленные избыточным отложением меди, от вторичной индивидуальной реакции на длительное хроническое заболевание иной этиологии.

Поражение глаз при БВ заслуживает особого внимания, поскольку во многих случаях помогает установить диагноз этого заболевания до проведения различных лабораторных исследований. Цвет выявляемого при БВ кольца Кайзера–Флейшера зависит от цвета радужки. Описывают золотисто-коричневую, зеленовато-желтую, бронзовую или серовато-желтую пигментацию десцеметовой мембраны лимба роговицы. Кольцо образовано гранулами меди, однако это незначительная часть

от всей меди роговицы. Основная часть меди роговицы откладывается в ее строме, но визуализируется только медь, содержащаяся в десцеметовой мембране [2, 4].

Как правило, кольцо Кайзера–Флейшера выявляют при наличии неврологических симптомов, но оно также описано на фоне изолированных печеночных проявлений или даже в отсутствие всех симптомов заболевания. Следует помнить, что кольцо Кайзера–Флейшера может встречаться также при первичном билиарном циррозе, внутрипеченочном холестазае, криптогенном хроническом гепатите и циррозе печени. Гораздо реже при БВ встречается развитие катаракты в виде «подсолнуха», при этом практически всегда одновременно выявляют кольцо Кайзера–Флейшера [1, 9].

Поражение почечных канальцев происходит в результате отложения меди в их проксимальных отделах и может проявляться аминоацидурией, глюкозурией, повышенной экскрецией мочевой кислоты и кальция, а также снижением скорости фильтрации и почечного кровотока. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз предрасполагает к образованию камней, вызывающих в свою очередь микрогематурию у части пациентов с БВ [7].

При БВ может наблюдаться широкий спектр поражений опорно-двигательного аппарата: остеопороз, рахит, остеомаляция, спонтанные переломы, остеохондроз, остеоартрит. Деминерализация костей обусловлена гипокальциемией и гипофосфатемией, развивающихся вследствие потерь кальция и фосфора через почки, а также дистоническими контрактурами и иммобилизацией. Поражение костной ткани может быть также следствием нарушения функции печени. В ряде случаев при биопсии отмечают повышенное содержание меди в хрящевой ткани [10].

Массивный выброс меди из разрушающихся клеток печени приводит к резкому повышению ее концентрации в крови, повреждению мембран эритроцитов и развитию гемолитической анемии [2]. Гемолиз у 15% больных может предшествовать другим клиническим проявлениям заболевания, протекать остро или иметь хроническое течение с развитием анемии. Хронический гемолиз и нарушение функции печени при БВ способствуют развитию желчнокаменной болезни. При этом образуются камни смешанного типа, включающие холестерин и соли билирубина.

У ряда пациентов с БВ отмечают отставание в половом развитии, гинекомастия, аменорея [1, 4].

Диагностика заболевания основывается на тщательном анализе всего комплекса данных, включающих семейный анамнез, клинические проявления и специальные лабораторные исследования. При наличии классической триады клинических признаков – поражения печени, неврологических нарушений и кольца Кайзера–Флейшера диагноз БВ не вызывает сомнений [5, 10].

Необходимым диагностическим исследованием при подозрении на БВ является определение сывороточного церулоплазмينا, который у большинства пациентов с БВ снижен. Однако низкие показатели церулоплазмينا могут также наблюдаться при нарушении синтетической функции печени, связанном с нарушением питания, эксудативной энтеропатией, нефротическим синдромом и врожденной гипоцерулоплазминемией, а также у детей первых 6 месяцев жизни. Кроме того, следует помнить, что церулоплазмин является белком острой фазы и у больных с БВ в периоде активного воспаления в ткани печени его уровень может быть в пределах нормальных показателей. У 10% гетерозиготных носителей дефектного гена БВ при отсутствии клинических симптомов заболевания выявляют сниженный уровень церулоплазмينا в сыворотке крови. В этой связи сывороточный церулоплазмин является важным, но не абсолютным критерием диагноза БВ [1, 4, 10].

Для установления диагноза БВ необходимо определение уровня экскреции меди с мочой. В норме суточная экскреция меди с мочой составляет менее 50 мкг, при БВ она превышает 100 мкг, а при фульминантном течении – может превышать 5000 мкг. У гетерозиготных носителей патологического гена экскреция меди с мочой может составлять 70 мкг в сутки. У детей с БВ на фоне проводимой пробы с Д-пеницилламином происходит увеличение экскреции меди по отношению к базальному уровню в 10 раз и более. Необходимо иметь в виду, что повышение суточной экскреции меди может наблюдаться также при первичном билиарном циррозе, фульминантном гепатите и холестазе [3].

Большое диагностическое значение имеет выявление кольца Кайзера–Флейшера с помощью щелевой лампы. При БВ кольцо Кайзера–Флейшера встречается у 50% пациентов с симптомами поражения печени и у 95% – с неврологическими или психическими нарушениями [1].

Количественное определение концентрации меди в ткани печени остается золотым стандартом диагностики БВ. Для этого проводится пункционная биопсия печени. В норме концентрация меди в печени не превышает 50 мкг, при БВ – находится на уровне 250 мкг на 1 г сухого вещества печени. На доклинической стадии заболевания, особенно у детей, уровень печеночной меди не всегда превышает 250 мкг/г, у гетерозигот может быть в пределах 150–200 мкг/г [11].

В сомнительных случаях может применяться генетический анализ на выявление мутаций гена АТР7В, ассоциированного с развитием БВ. Учитывая высокую стоимость генетического исследования и разнообразие мутаций, в настоящее время эта методика проводится лишь в тех случаях, когда при подозрении на БВ клинико-биохимические методы не дают определенного ответа.

Таким образом, клиническая картина дебюта заболевания может быть самой разнообразной. В детском возрасте трудность диагностики БВ связана с возможным отсутствием неврологических симптомов и кольца Кайзера–Флейшера, а также наличием нормальной сывороточной концентрации церулоплазмينا. Картина заболевания напоминает клинические проявления при хроническом гепатите иной этиологии, что обуславливает необходимость исключения БВ у всех детей с клиникой хронического гепатита, в том числе у больных с подозрением на аутоиммунный гепатит [9, 12]. С целью улучшения ранней диагностики заболевания, анализа причин возможных диагностических ошибок и своевременного начала патогенетической терапии приводим примеры разнообразных вариантов дебюта БВ у детей.

Мальчик С. Ш., 11 лет. Семейный анамнез не отягощен: родители ребенка, старшая сестра и близкие родственники считают себя здоровыми. Мальчик от VII беременности, протекавшей с токсокозом, II срочных родов, масса тела при рождении 2800 г, длина – 49 см. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, краснуха, частые ОРВИ. В раннем возрасте отмечались эпизоды снижения Hb до 86 г/л, получал препараты железа, далее (с 2 лет) анализы крови были в норме. В раннем возрасте мальчик находился под наблюдением невропатолога по поводу эписиндрома. Настоящее заболевание с июля 2003 г., когда появились жалобы на тошноту, слабость, снижение аппетита, субфебрильную температуру, затем появились желтушность кожи и склер, темное окрашивание мочи. Ребенок госпитализирован в инфекционную больницу с подозрением на острый вирусный гепатит. При обследовании было выявлено резкое снижение Hb, что послужило поводом для перевода мальчика в отделение гематологии МДКБ с диагнозом «гемолитический криз».

При поступлении отмечался субфебрилитет, сохранялись желтушность кожи и слизистых оболочек. Выявлены спленомегалия (+5 см из-под края левой реберной дуги), печень – у края реберной дуги, снижение Hb до 55 г/л; эр. $1,7 \cdot 10^{12}/л$; ЦП 0,97; рет. 1,6%; СОЭ 33 мм/ч; тр. $170 \cdot 10^9/л$; повышение свободного Hb до 0,05 г/л. Количество лейкоцитов, формула крови не изменены. В биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия за счет увеличения как прямого (205 мкмоль/л), так и непрямого (114,6 мкмоль/л) билирубина. По данным УЗИ органов брюшной полости наблюдались увеличение печени, неоднородность ее эхоструктуры, значительное усиление сосудистого рисунка; утолщение стенки желчного пузыря и появление в его просвете эхоплотного осадка. Контрольное УЗИ в августе 2003 г. показало нарастание данных изменений.

Клиническая картина заболевания, наличие нормохромной гиперрегенераторной анемии, повышение непрямого билирубина и свободного Hb в сыворотке крови свидетельствовали о наличии у ребенка гемолитического криза. Дифференциальный диагноз проводился между иммунной гемолитической анемией и нас-

ледственными гемолитическими анемиями. Исследование количественного и качественного состава Hb, осмотической резистентности и антиоксидантного статуса эритроцитов отклонений от нормы не показало, что позволило исключить гемолитические анемии, связанные с патологией мембраны эритроцитов, и наследственные гемоглобинопатии. Проведенная дважды проба Кумбса дала отрицательный результат, однако, несмотря на это, ребенку был поставлен диагноз аутоиммунной гемолитической анемии.

После проведения короткого курса преднизолона (2 мг/кг в течение 10 дней), заместительной терапии компонентами крови и однократного сеанса плазмафереза гемолитический криз был купирован. В дальнейшем повторных эпизодов гемолиза не было. Однако при нормальных показателях Hb у ребенка сохранялись желтуха, увеличение печени до +2–3 см и спленомегалия. Обращало на себя внимание увеличение активности трансаминаз (максимально до 300 ЕД) и билирубина.

В октябре 2003 г. у ребенка присоединились явления васкулита (появление геморрагической папулезной сыпи на голенях, припухлость голеностопных суставов), что первоначально было расценено как проявления болезни Шенлейна–Геноха. Для дальнейшего обследования и лечения мальчик был переведен в терапевтическое отделение МДКБ. При поступлении отмечались необильные экссудативно-геморрагические высыпания в области нижней трети голеней, иктеричность кожи, склер и слизистых оболочек, единичные «сосудистые звездочки» на лице и в области шейно-воротниковой зоны, расширенная венозная сеть на животе, увеличение плотности и размера печени (+3 см из-под ребра), увеличение селезенки (+2 см из-под ребра).

В клиническом анализе крови при нормальном уровне Hb, лейкоцитов обращала на себя внимание тромбоцитопения до $60 \cdot 10^9/\text{л}$, умеренное увеличение СОЭ (максимально до 23 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечались гипоальбуминемия (28 г/л), гипергаммаглобулинемия (49%), гипербилирубинемия (непрямой – 26 мкмоль/л, прямой – 42 мкмоль/л), повышение активности АЛТ и АСТ до 97 и 159 ЕД соответственно, увеличение щелочной фосфатазы до 1029 ед. Коагулограмма показала снижение протромбинового индекса до 40%, увеличение АВР (79 с при норме 40–70 с) и увеличенный аутокоагуляционный тест (78 с при норме 17–31 с). Двукратное исследование маркеров вирусных гепатитов В и С позволило исключить вирусную природу гепатита, а проведенные иммунологические анализы (криопреципитины отрицательные; ANA 1/40; AMA 0; SMA 0; антитела к париетальным клеткам желудка 0) – аутоиммунный гепатит.

УЗИ органов брюшной полости показало усугубление изменений со стороны печени по сравнению с июлем и августом того же года. При проведении КТ брюшной полости печень увеличена, контуры ее бугристые, структура неоднородна. В проекции желчного пузыря визуализировался конкремент неправильной формы размером 4x1 см. Селезенка увеличена.

Сочетание гепатита неинфекционной природы с формированием цирроза печени, развившегося в юном

возрасте, и гемолитического криза требовало исключения БВ. Осмотр окулиста с применением щелевой лампы показал наличие пылевидных отложений на эндотелии роговицы светло-серого цвета, концентрично расположенных (кольцо Кайзера–Флейшера).

При отсутствии жалоб со стороны ребенка на нарушение движений, можно было заметить наличие спастико-паретической походки. При осмотре невропатологом выявлено наличие очаговой неврологической симптоматики (девиация языка влево, повышение мышечного тонуса в ногах по пирамидному типу D>S, клонус стоп, подергивание мимической мускулатуры, асимметрия сухожильных рефлексов, симптом Бабинского справа). На ЭЭГ зарегистрированы умеренно выраженные диффузные общемозговые нарушения.

Наличие клинической картины хронического гепатита с формирующимся циррозом печени, неврологической симптоматики и офтальмологических симптомов позволило предположить наличие у ребенка БВ. Повышение суточной экскреции меди с мочой (155 мкг/сут) также свидетельствовало в пользу данного заболевания. Учитывая дебют заболевания с гемолитическим кризом, наличие желчнокаменной болезни, изменения неврологического статуса, наличие синдрома цитолиза, диспротеинемии, повышения суточной экскреции меди с мочой, с диагнозом БВ для дальнейшего обследования и определения тактики терапии мальчик в ноябре 2003 г. был переведен в отделение гепатологии НЦЗД. При поступлении: состояние мальчика средней тяжести. Масса тела 34 кг, рост 145 см. Жалобы на болезненность в ногах, нарушение походки. Кожные покровы смуглые с иктеричным оттенком. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии, в точках желчного пузыря, Яновера. Печень у края реберной дуги. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край плотно-эластической консистенции, безболезненный. При обследовании в анализах крови сохранялась тромбоцитопения ($93 \cdot 10^9/\text{л}$), гипербилирубинемия (50,9 мкмоль/л), синдром цитолиза (АСТ 98 ед, АЛТ 71 ед), гипо- и диспротеинемия (снижение альбуминов до 20 г/л, повышение γ -глобулинов до 25,4 г/л). Выявлено снижение холестерина (1,9 ммоль/л), церулоплазмينا (5 мг%), ПТИ (37,2%), повышение ГГТ до 132 ед/л, увеличение суточной экскреции меди с мочой 155,2 мкг/сут, в пробе с Д-пенициламином – 832,4 мкг/сут. При проведении УЗИ обнаружены конкременты в просвете желчного пузыря, признаки портальной гипертензии (спленомегалия, расширение стволов селезеночной и воротной вен), при ЭГДС – варикозное расширение вен пищевода I степени. При осмотре окулистом подтверждено наличие кольца Кайзера–Флейшера, при осмотре неврологом – пирамидного синдрома. Диагноз БВ был подтвержден.

Особенностью данного случая является дебют заболевания БВ с клинических проявлений гепатита и гемолитического криза. Имеющиеся у больного желтуха, гепато- и спленомегалия, умеренное повышение уровня трансаминаз вполне укладыва-

лись в картину гемолитической анемии, что определило диагностический поиск в ином направлении. Однако дважды отрицательный результат пробы Кумбса позволил усомниться в трактовке гемолитического криза как проявления аутоиммунной гемолитической анемии, в картину которой не укладывались такие симптомы, как желтуха, сохраняющаяся и после восстановления уровня Нб, нарастающая в динамике активность трансаминаз, повышение прямого билирубина уже на начальных этапах заболевания. В дебюте заболевания данные симптомы были недооценены. Лишь после установления у мальчика хронического гепатита неинфекционной природы, указания на гемолитический криз позволили заподозрить БВ, расширить диагностические мероприятия и выявить офтальмологические и неврологические изменения, характерные для данной болезни.

Как уже говорилось ранее, дебют БВ возможен с фульминантного гепатита и быстро прогрессирующей печеночной недостаточности. Подобный вариант отличается крайне неблагоприятным прогнозом, и единственным методом лечения может оказаться экстренная трансплантация печени. Приводим пример подобного течения БВ.

Мальчик Е.К., 8 лет. Родился от здоровых родителей, второй ребенок в семье (старшая сестра здорова). Заболевания печени у родственников родители отрицают. До 8 лет рос и развивался соответственно возрасту, жалоб не предъявлял. Летом 2006 г. перенес скарлатину в легкой форме, после чего при осмотре педиатра выявлено небольшое увеличение печени и селезенки. В биохимическом анализе крови, взятом впервые в жизни, наблюдалось умеренное повышение активности трансаминаз. Маркеры гепатита В и С в крови не обнаружены. На консультации инфекциониста-гепатолога было высказано предположение о неинфекционной природе гепатита и назначено дополнительное обследование для уточнения его этиологии: определение уровня α_1 -трипсина (α_1 АТ) и церулоплазмينا в сыворотке крови и экскреции меди с мочой. Уровень α_1 АТ соответствовал нормальным значениям. Экскреция меди превышала норму (380 мкг/сут), уровень церулоплазмينا в сыворотке крови значительно снижен (2,2 мг/дл при норме 25–63 мг/дл). С диагнозом БВ рекомендована госпитализация в отделение гепатологии НЦЗД, однако в течение последующих 4 месяцев родители ребенка отдали предпочтение лечению методами нетрадиционной медицины. 13.11.2006 при повторном исследовании мочи выявлено значительное нарастание экскреции меди (>1400 мкг/сут). 15.11.2006 состояние ребенка резко ухудшилось: отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, появились вялость, резкое снижение аппетита, темный цвет мочи, увеличение живота, отеки на голенях. Ребенок экстренно госпитализирован в МДКБ с диагнозом «Острый гломерулонефрит». Однако уже при осмотре данный диагноз был исключен. Общее состояние было тяжелым – ребенок вялый, аппетит резко снижен, отмечался «печеночный» запах изо рта. Обращали

на себя внимание желтушность кожи и склер, множественные сосудистые звездочки на коже, пальмарность, слегка голубоватый оттенок ногтевых лунок и ногти в форме «часовых стекол». Живот увеличен в объеме, расширены вены передней брюшной стенки. Печень увеличена до +3–4 см, умеренной плотности, селезенка +3 см. В брюшной полости перкуторно определяется небольшое количество свободной жидкости.

При обследовании в общих анализах крови определялась тромбоцитопения до $81 \cdot 10^9$ /л, анализ мочи без патологии. В биохимических анализах крови выявлены гипопроотеинемия (55 г/л) и гипоальбуминемия (29 г/л), гипербилирубинемия (непрямой – 43,9 мкмоль/л, прямой – 54,6 мкмоль/л); выраженная гипохолестеринемия (1,6 ммоль/л), повышенная активность трансаминаз (АЛТ 194 и АСТ 234 ед/л). В коагулограмме отмечалось значительное снижение ПТИ (25%). Анализ крови на маркеры гепатита В и С отрицательный.

По данным УЗИ выявлено увеличение печени без выраженных нарушений ее экоструктуры, увеличение селезенки, расширение селезеночной вены, наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Осмотр невропатолога и окулиста отклонений не выявили. Учитывая клинические проявления заболевания, результаты проведенного ранее обследования диагноз БВ не вызывал сомнения. Ребенку была начата инфузионная терапия с в/в введением свежезамороженной плазмы, 10% раствора альбумина, антибактериальная (цефтриаксон), диуретическая терапия (верошпирон 100 мг/сут, лазикс 30 мг/сут), дюфалак. Однако состояние больного оставалось тяжелым, сохранялись желтуха, асцит, субфебрильная температура. На 4-й день пребывания в отделении вечером при подъеме температуры тела до 38,5 °С была введена литическая смесь, включающая анальгин и аминазин, что повлекло ухудшение состояния: отмечалось нарастание желтухи, резкое снижение аппетита, вялость и сонливость вплоть до развития сомнолентного состояния. По данным биохимических анализов крови выявлено увеличение уровня билирубина (непрямой и прямой фракций) без нарастания синдрома цитолиза (билирубин-ферментная диссоциация); дальнейшее падение уровня протромбина и фибриногена. Таким образом, у ребенка с БВ имело место развитие фульминантного гепатита с быстрым прогрессированием печеночной недостаточности, в связи с чем проведение терапии Д-пеницилламином было нецелесообразно. Единственным радикальным методом лечения являлось экстренное проведение трансплантации печени. В течение следующих 2 дней на фоне продолжающейся инфузионной терапии, в/в введения преднизолона, несмотря на некоторую положительную динамику клинического состояния ребенка (стал активнее, появился аппетит), сохранялись геморрагические проявления в виде носового кровотечения, лабораторные проявления печеночной недостаточности. Через неделю после поступления в МДКБ ребенок был переведен в отделение трансплантации печени РНЦХ, где через 2 недели была проведена родственная трансплантация печени от отца больного.

Таким образом, особенностью данного случая является, во-первых, отсутствие внепеченочных проявлений БВ и, во-вторых, стремительное (в течение нескольких дней) развитие заболевания от латентного гепатита, проявляющегося только лабораторными симптомами, до тяжелой печеночной недостаточности. Следует также отметить, что благодаря качественно проведенной диспансеризации у данного больного оказалось возможным не только поставить диагноз гепатита при отсутствии жалоб и наличии минимальных клинических проявлений, но и своевременно установить его этиологию. Однако, к сожалению, ранняя постановка диагноза БВ не сопровождалась своевременным назначением патогенетической терапии, которая, возможно, могла бы предотвратить развитие заболевания по типу фульминантного гепатита.

Дебют БВ с неврологических проявлений чаще отмечается у взрослых пациентов, однако возможен и в детском возрасте. Приводим пример подобного течения заболевания.

Девочка С.Э., 1988 года рождения, постоянно проживает в Калмыкии. Родилась от здоровых родителей, указаний на БВ в семье нет. Родилась доношенной, раннее развитие без особенностей. В возрасте 9 лет появились жалобы на субфебрилитет, боли в суставах, мышцах, быструю утомляемость. По месту жительства был выставлен диагноз: дерматомиозит. После проведенного лечения (преднизолон 30 мг/сут с постепенной отменой в течение полугода) девочка с улучшением переведена на амбулаторное наблюдение. В 12 лет после перенесенной ОРВИ вновь стали беспокоить слабость, артралгии, миалгии, повторные носовые кровотечения. Впервые обратили внимание на замедленность движений, тремор. По месту жительства поставлен диагноз: паркинсонический синдром неясного генеза. Лечилась циклодолом и сосудистыми средствами без положительного эффекта, неврологическая симптоматика нарастала. В возрасте 13 лет девочка госпитализирована в неврологическое отделение РДКБ. Отмечались тремор, атаксия, а также выявлены изменения структуры печени по данным УЗИ – неоднородность ее эхоструктуры. В биохимическом анализе крови повышения трансаминаз не отмечено. Вышеуказанные клинико-лабораторные проявления дали основание заподозрить БВ, которая была подтверждена резким снижением уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (2,82 мг/дл). Девочке выставлен диагноз: гепатоцеребральная дегенерация, ригидная форма. В течение 2 лет получала лечение купренилом, но поскольку отмечалась аллергическая реакция на препарат в виде сыпи, курс лечения неоднократно прерывался.

В возрасте 15 лет впервые госпитализирована в отделение гепатологии НЦЗД РАМН. Отмечалась выраженная неврологическая симптоматика в виде тремора рук, невозможности выполнения мелких движений,

затруднения речи. Печень выступала из-под края реберной дуги на +1 см. При осмотре окулиста выявлено кольцо Кайзера–Флейшера. По данным биохимического обследования уровень трансаминаз соответствовал нормальным значениям, церулоплазмينا – 4,3 мг/дл. Суточная экскреция меди с мочой – 107,6 мкг/сут, на фоне Д-пеницилламина – 3432,2 мкг/сут. Выявлена тромбоцитопения до $132 \cdot 10^9$ /л без клинических проявлений геморрагического синдрома. По данным УЗИ выявлены неоднородность структуры печени, увеличение селезенки, признаки портальной гипертензии.

Девочке возобновлена терапия купренилом в дозе 1000 мг в сутки. В течение последующих 2,5 лет девочка получала терапию без перерывов. На фоне проводимого лечения состояние больной стабилизировалось, отмечалась также положительная динамика неврологических проявлений заболевания: значительное уменьшение тремора кистей рук, атаксии, нистагма, асимметрии мышечного тонуса с оживлением сухожильных рефлексов и исчезновением дизартрии. Однако сохранялись эмоциональная уплощенность, снижение познавательной деятельности. Суточная экскреция меди с мочой на фоне Д-пеницилламина – 177,9 мкг/сут (88,95 мкг/сут).

Особенностью БВ в данном случае является преобладание в клинической картине поражения ЦНС с наличием двигательных и психических нарушений. Клинические симптомы поражения печени при катamnестическом наблюдении в течение 5 лет отсутствовали, несмотря на то, что регулярная патогенетическая терапия была начата только через 3 года после дебюта заболевания. Однако, по данным лабораторного и инструментального исследования, все же можно выявить у данной больной признаки латентно текущего хронического гепатита.

Таким образом, БВ – это наследственное заболевание, протекающее длительное время латентно. Первые клинические симптомы обычно появляются после 5 лет жизни ребенка. Процесс у детей характеризуется в начальном периоде наличием клиники поражения печени, отсутствием неврологической симптоматики и кольца Кайзера–Флейшера, что затрудняет диагностику этого заболевания. Выполнение комплекса лабораторных и морфологических исследований позволяет своевременно поставить диагноз БВ в детском возрасте. Раннее назначение патогенетической терапии, как правило, сопровождается регрессом клинической симптоматики и предотвращением формирования цирроза печени. Неэффективность консервативного лечения обуславливает необходимость проведения операции трансплантации печени у ряда больных. Раннее выявление и адекватная терапия БВ у детей представляют собой серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J. Hepatology*. 1998; 28 (1): 28–36.

2. Chitkara DK, Pleskow RG, Grand RJ. Wilson disease. Clinical manifestations and management of the liver. 2000: 1171–1184.

3. *Надирова К.Г., Аринова А.А.* Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта, 2001: 128.

4. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.

5. *Ивашкин В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: ООО «Издат. дом «М-Вести» 2002: 416.

6. *Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al.* Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.*, 2003; 23 (3): 139–142.

7. *Tanner MS.* Wilson' disease. Specific diseases of the liver. *Comprehensive Clinical Hepatology.* 2000: 21.1–21.12.

8. *Багаева М.Э., Каганов Б.С., Готье С.В. и др.* Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей. *Вопр. совр. пед.* 2004; 3(5): 13–18.

9. *Pandit A, Bavdekar A, Bhave S.* Wilson's disease. *Indian J. Pediatr.* 2002; 69 (9): 785–791.

10. *Надинская М.Ю.* Болезнь Вильсона. Болезни органов пищеварения. 2001; 3 (2): 2001.

11. *Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V.* Wilson's disease. *Medicine.* 1999; 71(3): 139–164.

12. *Schilsky ML, Shneider B.* Population screening for Wilson's disease. *J. Pediatr.* 2002; 140 (5): 499–501.