

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

---

---

УДК 616.831-053.2-003.8

ББК Р733.620.426.8

В.А. РОДИОНОВ, И.Е. ИВАНОВА, М.В. БУДЫЛИНА,  
И.Н. ЕГОРОВА, А.В. КОНТАУРОВА

### БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕДИАТРА

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона – Коновалова, заболевания печени у детей, медь, церулоплазмин, кольца Кайзера – Флейшера, Д-пеницилламин.

*Статья посвящена редкому заболеванию печени – болезни Вильсона – Коновалова. Дано определение болезни, освещены этиология, патогенез, классификация, клинические признаки, диагностические критерии, методы лечения. Приведен пример собственного наблюдения случая болезни Вильсона – Коновалова у девочки 16 лет, отражены трудности диагностики.*

**V. RODIONOV, I. IVANOVA, M. BUDYLINA, I. EGOROVA, A. KONTAUROVA  
WILSON'S DISEASES IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIAN**

**Key words:** Wilson's diseases, liver diseases in children, copper, ceruloplasmin, Kayser–Fleischer rings, D-penicillamine.

*The article is devoted to a rare liver disease – Wilson's Disease. The authors give the definition of the disease; throw light on its etiology, pathogenesis, classification, clinical features, diagnostic criteria, and methods of treatment, providing the evidence of their own observation of Wilson's disease occurrence in a 16-year-old girl, describing the difficulties of diagnosing the case.*

Заболевания печени представляют собой сложнейшую проблему практической педиатрии. Это обусловлено многообразием гепатопатий (хронические вирусные гепатиты, болезни печени аутоиммунного генеза, наследственной и обменной этиологии), трудностью диагностики и лечения, неблагоприятным течением с ранним формированием цирроза печени. Около 20% пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии имеют абсолютные и относительные показания к трансплантации печени [9, 13, 14]. В связи с многообразием клинических проявлений необходим сложный диагностический поиск для установления диагноза [7, 8].

Одним из редких (распространенность 1-9 случаев на 100 000 населения) наследственных обменных заболеваний, протекающих с поражением печени, является болезнь Вильсона – Коновалова (БВК, синонимы *гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия*), код по МКБ-10 – E83.0. Это тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер) [5, 8, 9].

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13-й хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь-транспортную АТФ-азу Р-типа – АТР7В. Недостаток АТФ-азы 7В вызывает БВК. Носителем дефектного гена по ориентировочным оценкам является каждый 90–100-й человек. Фермент АТФ-аза 7В участвует в выведении меди из организма. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании функционально активно церулоплазмينا из апоцерулоплазмина, который затем выделяется в кровь. В крови 80–90%

меди связано с основным ее переносчиком церулоплазмином. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Избыток меди в гепатоцитах ведет к генерации свободных радикалов, перекисному окислению липидов и повреждению клеточных мембран, некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу. В связи с лизисом гепатоцитов повышается уровень свободной меди в сыворотке крови, значительно возрастает выведение меди с мочой. Накопление меди в головном мозге ведет к некрозу нейронов с образованием полостей (кист) [1–3, 12].

Первые клинические симптомы заболевания чаще всего проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки. Заболевание, являясь мультисистемным, затрагивает многие органы и системы, что определяет многообразие клинических проявлений и может создавать трудности в диагностике [4, 6, 10, 11, 14].

Приводим случай трудной и поздней диагностики болезни Вильсона – Коновалова.

Пациентка Ю., 16 лет, поступила в стационар с жалобами на увеличение размеров живота.

*Анамнез заболевания:* За 6 месяцев до настоящей госпитализации в октябре девочка обратилась к гинекологу по поводу нерегулярного менструального цикла. По данным УЗИ обнаружена дермоидная киста правого яичника, большое скопление жидкости в малом тазу. В декабре 2013 г. проведена цистовариотубэктомия справа (гистологически подтвержден диагноз дермоидная киста). При ревизии брюшной полости обнаружено, что печень диффузно изменена, поверхность бугристая. Произведена биопсия печени: в препарате «картина хронического гепатита с формированием ложных долек». В биохимических анализах крови выявлен синдром цитолиза легкой степени (АЛТ 52 Ед/л, АСТ 112 Ед/л, при норме до 40). Осмотрена гепатологом, исключены хронические гепатиты В и С. Рекомендован прием урсосана. В биохимических анализах крови от апреля 2014 г. АЛТ 29, АСТ 61 Ед/л. В апреле девочка заметила увеличение размеров живота, по поводу чего самостоятельно обратилась к врачу. В связи с клиническими симптомами асцита госпитализирована в хирургическое отделение, где проведена КТ органов брюшной полости: выраженный асцит, диффузные изменения печени с признаками ее дистопии и уменьшения размеров, контуры неровные бугристые, спленомегалия. Для дальнейшего обследования и лечения переведена в соматическое отделение.

*Анамнез жизни:* от второй беременности, протекавшей удовлетворительно, вторых срочных самопроизвольных родов в тазовом предлежании с массой тела 3600 г, длиной 52 см. На грудном вскармливании до 3 лет. Росла и развивалась по возрасту. В 6 лет перенесла менингококковую инфекцию с менингококкцемией, когда в биохимическом анализе крови отмечался высокий уровень билирубина (до 128 мкмоль/л), выраженный синдром цитолиза (АЛТ 1556 нмоль/лс – в 10 раз выше верхней границы нормы). Обследований на предмет этиологии гепатита и дальнейшего контроля за биохимическими анализами не проводилось. Аллергологический анамнез не отягощен. Профилактические прививки проводились по национальному календарю, реакция Манту в пределах нормы. Наследственность по заболеваниям печени не отягощена. У родственницы по линии отца рак яичника. Социальный анамнез благополучный.

*Клинические данные при поступлении в стационар:* Состояние тяжелое, обусловленное состояниями асцита, анемии, выраженным астено-невротическим синдромом

(вялость, сонливость, эмоциональная лабильность, негативное отношение к пребыванию в стационаре, плаксивость, агрессивность). Положение активное. Астенического телосложения, пониженного питания. Рост 173 см (7-й коридор), масса 57 кг (5-й коридор). Кожные покровы бледные, нормальной влажности, угревая сыпь на лице, на животе расчесы, рубец от лапароскопической операции. Внечерённых проявлений нет. Слизистая полости рта чистая, розовая. Язык обложен густым желтоватым налётом. Подкожно-жировая клетчатка развита равномерно понижено. Лимфатические узлы пальпируются единичные 1-го порядка подчелюстные, подмышечные, безболезненные, подвижные. Пастозность голеней. Костная система и суставы без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме. Мышечная система без патологических изменений. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Перкуторно ясный легочной звук. ЧД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 86 в минуту. Систолический шум на верхушке сердца. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. АД 96/56 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме. Окружность живота 81 см. Пальпация живота затруднена из-за скопления жидкости в брюшной полости, безболезненная. Положительные пальпаторные и перкуторные симптомы асцита. Печень и селезёнка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Щитовидная железа I ст., диффузная. Половое развитие: Ма4, Ах3, Р3, Ме с 14 лет, не регулярные, аменорея вторичная.

Органы чувств: миопия (носит очки).

*Данные лабораторного и функционального обследования*

*Общий анализ крови:* Эритроциты  $4,05 \times 10^{12}$ , гемоглобин 113 г/л, тромбоциты  $65 \times 10^6$ , лейкоциты  $2,8 \times 10^9$ , палочкоядерные 5%, сегментоядерные 44%, лимфоциты 48%, моноциты 1%, СОЭ 5 мм/ч. В дальнейшем отмечены лейкопения до  $2,4 \times 10^9$ , тромбоцитопения до  $41 \times 10^6$ , анемия с гемоглобином до 103 г/л.

*Общий анализ мочи* без патологии.

*Кал на яйца глист* отрицательный.

*Биохимический анализ крови:* Билирубин общий 12 мкмоль/л – прямой 1 – непрямой 11, АЛТ 31 Ед/л, АСТ 66 Ед/л, щелочная фосфатаза 267 Ед/л, ЛДГ 320 Ед/л, сывороточное железо 9 мкмоль/л, мочевины 2,1 ммоль/л, креатинин 57 мкмоль/л, холестерин 3,7 ммоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, лактат 2 ммоль/л, общий белок 56 г/л, альбумины 41,25%, альфа1 4,65%, альфа2 8,96%, бета 11,56%, гамма 33,85%, соотношение альбумины/глобулины 0,7. СРБ отрицательный. АФП 3,8 МЕ/мл (норма до 14,4), церулоплазмин 78 мг/дл.

*Коагулограмма:* ПТИ 71%. ПТВ 17,4 с, АЧТВ 41,8 с, ТВ 19,6 с. Фибриноген 2,71 г/л, ПО 1,46, МНО 1,5, РФМК отрицательная.

Нарушений кислотно-основного состояния, электролитного обмена не выявлено.

*Суточная моча на медь* 1,4 мкмоль/л (норма до 0,94).

*Маркёры вирусных гепатитов в крови* – Анти-HDV, HBsAg, АнтиHBcM, АнтиHBссум. АнтиHBe, АнтиHCV от 30.04.2013 г. отрицательные.

*Панель аутоантител при аутоиммунных заболеваниях печени* (иммуноблог) – АМА-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52 – отрицательные.

*ИФА крови на гельминты:* антитела к аскариде титр 1:100, к эхинококку, описторхозу, трихинелле, токсокаре – отрицательные.

*Анализ крови на гормоны щитовидной железы* Т<sub>3</sub> св. 2,9 пмоль/л (норма), Т<sub>4</sub> св. 13,2 пмоль/л (норма), ТТГ 3,3 мМЕ/мл (норма), пролактин 626 мМЕ/мл (норма).

*Результаты исследования на туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекцию* отрицательные.

*Анализ пунктата костного мозга.* Заключение: костный мозг гипоклеточный, состав полиморфный миелоидный и эритроидный. Росток представлен хорошо. Тромбоциты в небольшом количестве, скоплениями.

*Эзофагогастродуоденоскопия:* Неатрофический гастрит. Очаговый дуоденит.

*УЗИ органов брюшной полости:* ЭХО-признаки выраженного асцита, гепатоспленомегалии с выраженным диффузно-неоднородным изменением паренхимы печени и умеренным уплотнением паренхимы селезёнки. Увеличение размеров желчного пузыря с выраженным утолщением его стенки и синдромом «сладжа».

*УЗДГ сосудов печени, селезёнки:* Стенки воротной вены уплотнены. Печеночные вены в диаметре 5 мм, скорость 32 см/с, тип кровотока венозный. НПВ в диаметре 14 мм, скорость 100 см/с, венозный тип кровотока. ЭХО-признаки перипортального цирроза с расширением просвета селезёночной, верхней брыжеечной и левой почечной вен. Допплерографические признаки снижения показателей кровотока в системе воротной и селезёночной вен, что свидетельствует о повышении давления в системе воротно-селезёночной вен. Высокий индекс периферического сопротивления в собственно печёночной артерии свидетельствует о высокой эхоплотности паренхимы печени.

*Эхокардиография:* ПМК 1-й степени. ПТК 2-й степени. Множественные АХЛЖ.

*ЭКГ:* ЧСС 76-84 в мин. Ритм синусовый. Нормальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Синдром ранней реполяризации желудочков.

*Консультация офтальмолога.* Миопия слабой степени.

*Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции:* легочные поля без очаговых, инфильтративных теней, несколько усилен прикорневой рисунок, корни малоструктурны, тьяжисты. Синусы свободны, купола диафрагмы несколько приподняты. Сердце обычных размеров и конфигурации.

На основании клинических данных в виде синдрома асцита, данных УЗИ и КТ органов брюшной полости, гистологического исследования биоптата печени, лабораторных изменений в виде лейкопении, тромбоцитопении, минимального синдрома цитолиза, гипоальбуминемии, гипергаммаглобулинемии, снижения протромбинового индекса выставлен основной клинический диагноз: Цирроз печени, стадия 3–С по Чайлд-Пью. Печёночно-клеточная недостаточность. Асцит. Синдром вторичного гиперспленизма: тромбоцитопения, лейкопения. Болезнь Вильсона – Коновалова?

В процессе диагностического поиска этиологии цирроза печени исключены экстрапеченочные проблемы (онкологические заболевания, болезни кроветворения, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, гельминтозы, специфические генерализованные инфекции), хронические вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит.

Для уточнения диагноза больная была направлена в отделение гастроэнтерологии с гепатологической группой ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва, где были проведены дополнительные методы исследования:

*Кровь на церулоплазмин:* 14 мг/дл (норма 22-60).

*Суточная экскреция меди с мочой:* 50,1 мкг/л (132,9 мкг/сут.), на фоне приема купренила 869,5 мкг/л (1695 мкг/сут.).

*Кровь на ДНК-диагностику болезни Вильсона – Коновалова:* с целью поиска наиболее частых мутаций АТР7В выявлены мутации с.3207С>А и с.3402delС в компаунд-гетерозиготном состоянии.

*Диагноз:* болезнь Вильсона – Коновалова. Молекулярно-генетическим методом подтвержден.

*Сцинтиграфия печени:* диффузные изменения печени, признаки фиброза, портальная гипертензия. Спленомегалия.

*ЭЭГ:* умеренные диффузные изменения с признаками дисфункции диэнцефальных структур, с сохраненным, нерегулярным, слегка замедленным ритмом коры больших полушарий.

*МРТ головного мозга:* признаков объемного и/или очагового поражения вещества головного мозга не выявлено.

**ЭГДС:** множественные эрозии и активные язвы желудка. Высокий риск потенциального желудочно-кишечного кровотечения. Эрозивный эзофагит. Варикозно-расширенные вены пищевода I ст. Кардио-эзофагальный пролапс. Дуоденит.

**Фиброэластометрия печени:** F4 по шкале Metavir.

**Консультация офтальмолога:** наличие колец Кайзера – Флейшера справа и слева.

По результатам исследования выставлен диагноз: Цирроз печени в исход болезни Вильсона – Коновалова.

**Заключительный основной диагноз:** болезнь Вильсона – Коновалова, печеночная (абдоминальная) форма. Цирроз печени декомпенсированный. Синдром вторичного гиперспленизма: тромбоцитопения, лейкопения. Синдром портальной гипертензии. Варикозно расширенные вены пищевода I ст.

**Сопутствующий:** язвенная болезнь желудка, активные язвы, стадия эпителизации. Состояния после оперативного лечения дермоидной кисты правого яичника.

Назначена патогенетическая терапия: д-пеницилламин (купренил), препарат цинка (цинктерал), пиридоксина гидрохлорид, диета с исключением продуктов, богатых медью. На фоне проведенного лечения отмечена выраженная положительная динамика.

### Выводы

1. В детской практике при выявлении поражений печени необходимо проведение тщательного диагностического поиска этиологического фактора гепатопатии, квалифицированный подход, динамическое наблюдение для избежания поздней диагностики и развития осложнений.

2. БВК должна предполагаться у каждого пациента с патологией печени неустановленной этиологии. Кроме того, исключать БВК следует у всех пациентов с признаками хронического гепатита или цирроза печени, независимо от наличия «другой» более частой причины заболевания печени.

### Литература

1. Мартынова А.И., Моисеева В.С., Мухина Н.А. Внутренние болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 591–620.
2. Богданов Э.И., Залялова З.А. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова – Вильсона // Неврологический вестник. 2002. Т. XXXIV, вып. 1–2. С. 5–10.
3. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона – Коновалова // Нервы. 2006. № 4. С. 12–15.
4. Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона – Коновалова: радикальное улучшение прогноза // Врач. 2004. № 12. С. 36–39.
5. Коновалов Н.В. Гепато-церебральная дистрофия. М.: Медицина, 1960. 555 с.
6. Макарова В.А., Лекарь П.Г. Гепато-церебральная дистрофия. Л.: Медицина, 1984. 208 с.
7. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: пер. с нем. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. С. 376–393.
8. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство. М.: Медицина, 2005. С. 567–578.
9. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 632 с.
10. Сухарева Г.В. Поражения печени у больных с гепатоцеребральной дистрофией // Терапевтический архив. 2006. Т. 78, № 2. С. 36–39.
11. Тоцкий В.М. Генетика. Одесса: Астропринт, 2002. 710 с.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / А.Ю. Асанов, А.А. Соколов, С.Я. Волгина и др. М., 2013. 71 с.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2002. С. 476–483.
14. Ala A., Ashkan K., Dooley J.S., Schilsky M.L., Walker A.P. Wilsons disease. *Lancet*, 2007. vol. 369(9559), pp. 397–408.

### References

1. Martynova A.I., Mukhina N.A., Moiseeva V.S. *Vnutrennie bolezni* [Diseases of internal organs]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, pp. 591–620.

2. Bogdanov E.I., Zalyalova Z.A. *Kliniko-MRT analiz razlichnykh variantov bolezni Konovalova – Vil'sona* [Clinical and MRI analysis of various versions of Wilson's diseases]. *Nevrologicheskii vestnik* [Neurological magazines]. 2002, vol. XXXIV, no. 1–2, pp. 5–10.
3. Ivanova-Smolenskaya I.A. *Bolezn' Vil'sona – Konovalova* [Wilson's diseases]. *Nervy* [Nerves]. 2006, no. 4, pp. 12–15.
4. Ignatova T.M. *Rannyyaya diagnostika bolezni Vil'sona – Konovalova: radikal'noe uluchshenie prognoza* [Early diagnosis of Wilson's diseases. Radical improvement of the forecast]. *Vrach* [Doctor]. 2004, no. 12, pp. 36–39.
5. Konovalov N.V. *Gepato-tserebral'naya distrofiya* [Hepatolenticular diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 1960, 555 p.
6. Lekar' P.G., Makarova V.A. *Gepato-tserebral'naya distrofiya* [Hepatolenticular diseases]. Leningrad, Meditsina Publ., 1984, 208 p.
7. Maier K.P. *Gepatit i posledstviya gepatita: per. s nem* [Hepatitis and its effect]. Moscow, GEOTAR-Meditsina Publ., 2004, pp. 376–393.
8. Podymova C.D. *Bolezni pecheni: rukovodstvo* [Hepatic Diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 2005, pp. 567–578.
9. Roitberg G.E., Strutynskii A.V. *Vnutrennie bolezni. Pechen', zhelchevyvodyashchie puti, podzheludochnaya zheleza: uchebnoe posobie* [Diseases of internal organs. Hepar, bile duct, pancreas]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2013, 632 p.
10. Sukhareva G.V. *Porazheniya pecheni u bol'nykh s gepatotserbral'noi distrofiie* [Hepar injury in patients with hepatolenticular diseases]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapy], 2006, vol. 78, no. 2, pp. 36–39.
11. Tot'skii V.M. *Genetika* [Genetics]. Odessa, Astroprint Publ., 2002, 710 p.
12. Asanov A.Yu., Volgina S.Ya., Sokolov A.A. et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Vil'sona – Konovalova (gepatolentikulyarnaya degeneratsiya)* [Federal guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson's diseases (Hepatolenticular diseases)]. Moscow, 2013, 71 p.
13. Sherlok Sh., Duli Dzh. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putei: per. s angl.* [Diseases of hepar and bile duct]. Moscow, GEOTAR-Meditsina Publ., 2002, pp. 476–483.
14. Ala A., Ashkan K., Dooley J.S., Schilsky M.L., Walker A.P. Wilson's disease. *Lancet*, 2007. vol. 369(9559), pp. 397–408.

---

**РОДИОНОВ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (vladimirodionov@yandex.ru).

**RODIONOV VLADIMIR** – M.D., Professor, Head of Pediatric and Pediatric Surgery Department, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.

**ИВАНОВА ИРИНА ЕВГЕНЬЕВНА** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии, Чувашский институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары.

**IVANOVA IRINA** – M.D., Associate Professor, Head of Pediatric Department, Chuvash Medical Continuing Education Institute, Cheboksary, Russia.

**БУДЫЛИНА МАРИНА ВАЛЕРЬЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

**BUDYLINA MARINA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric and Pediatric Surgery Department, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.

**ЕГОРОВА ИННА НИКОЛАЕВНА** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, Чувашский институт усовершенствования врачей, Чебоксары, Россия.

**EGOROVA INNA** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric Department, Chuvash Medical Continuing Education Institute, Cheboksary, Russia.

**КОНТАУРОВА АННА ВЛАДИСЛАВОВНА** – врач-педиатр, Республиканская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары.

**KONTAUROVA ANNA** – Pediatrician, Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia.

---