

УДК 616.071:616.36:577.11

*В.С. Хільчевська, Н.М. Шевчук, І.В. Парфьонова***СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ У ВЕРИФІКАЦІЇ ХВОРОБИ
ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ДІТЕЙ
(ВЛАСНЕ КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті представлені сучасні дані про особливості клінічної симптоматики, методи діагностики та лікування хвороби Вільсона-Коновалова, а також описано власне клінічне спостереження захворювання у дівчини 16 років.

Ключові слова: діти, хвороба Вільсона-Коновалова, діагностика.

Хвороба Вільсона-Коновалова (гепатоцеребральна дистрофія) – спадкове моногенне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, в основі якого лежить генетично зумовлене порушення обміну міді з надмірним (токсичним) її накопиченням переважно в печінці і нервовій системі [2]. Імовірність народження хворої дитини в батьків-гетерозигот становить 25 % [3]. Хвороба Вільсона-Коновалова відноситься до рідкісних захворювань. Поширеність становить 1-9 випадків на 100 тисяч населення (у середньому 1 на 25000), щорічна частота виявлення нових випадків – від 1 на 30000 до 1 на 100000 населення [5]. Середній вік дебюту хвороби становить 11-25 років. Вважають, що вона є причиною 15-20 % усіх хвороб печінки у дітей, а 5 % хворих молодше 35 років із картиною хронічного активного гепатиту неясної етіології страждають хворобою Вільсона-Коновалова [13].

Уявлення про патогенез та клініку даного захворювання були значно розширені в роботах видатного радянського невролога Н.В. Коновалова [2], який запропонував назву «гепатоцеребральна дистрофія», виділив чотири форми ураження нервової системи і одну абдомінальну. При хворобі Вільсона-Коновалова порушуються два основних шляхи обміну міді в печінці – виведення міді з жовчю та біосинтез церулоплазміну – головного білка, що зв'язує мідь. У результаті в сироватці крові підвищується вміст незв'язаної міді, що призводить до збільшення її внутрішньо-органної концентрації, переважно в головному мозку, нирках, печінці та рогівці, та їх токсичного ураження [5].

Для прояву захворювання мають значення екзогенні впливи, що уражують печінку (інтоксикація, інфекція та ін.) [4]. Клініка захворювання мультисимптомна і включає в себе, перш за все, печінкові та неврологічні прояви, а також психічні, дерматологічні, гематологічні, ниркові, офтальмологічні, ендокринні, серцево-судинні симптоми. У 40-50 % випадків захворювання маніфестує з ураження печінки, у 35-50 % – з різних неврологічних та/або психічних розладів [5].

Основними методами підтвердження діагнозу є біохімічні дослідження (виявлення зниження

рівня церулоплазміну в крові, підвищення екскреції міді з сечею), а також методи ДНК-аналізу. При візуалізації головного мозку за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії виявляють вогнища некрозів, атрофію півкуль великого мозку і мозочка, базальних ядер. У біоптаті печінки визначають збільшення вмісту міді. При офтальмологічному дослідженні за допомогою щільної лампи виявляють рогівкові кільця Кайзера-Флейшера. Слід зазначити, що кільце Кайзера-Флейшера не є строго патогномонічним для хвороби Вільсона-Коновалова, оскільки може виявлятися також при хронічних холестатичних захворюваннях печінки. Окрім того, воно відсутнє у 50-60% пацієнтів з абдомінальною формою хвороби [2].

Сучасним методом діагностики, що підтверджує хворобу Вільсона-Коновалова, є ДНК-діагностика [6]. Розвиток хвороби зумовлюється мутацією в гені АТР7В, який кодує один із поліпептидів ферменту печінки АТФ-ази 7В. Фермент забезпечує транспорт міді в організмі. Ген АТР7В знаходиться на довгому плечі 13 хромосоми (13q14.3-q21.1), наразі в ньому описано більше 200 різних мутацій, які призводять до порушень біліарної екскреції міді та до накопичення цього мікроелемента спочатку в печінці, а потім і в інших органах і тканинах [8, 9]. Спектр мутацій та їх частота характеризуються суттєвими міжпопуляційними відмінностями. Найбільш частою мутацією в європейських популяціях є точкова заміна с.3207C>A в екзоні 14, що призводить до заміни амінокислоти гістидину в положенні 1069 на глутамін (p.His1069Gln) [7]. Непоодинокі трапляються мутації с.3402delC, с.2304insC та с.2504insC, частота виявлення яких серед європейських хворих становить 3,9 %, 2,4 % і 4,6 % відповідно [11]. Якщо у хворого виявлено дві різні мутації гена АТФ-ази 7В або одна мутація в гомозиготному стані, діагноз вважають верифікованим [10, 12].

Основними методами лікування є дотримання суворої дієти з обмеженням вмісту міді в раціоні, застосування препаратів, що виводять мідь з організму. На ранніх стадіях захворювання застосовують препарати цинку, оскільки надлишок

міді призводить до дефіциту цинку. Як правило, його призначають у вигляді сульфату цинку тричі на день у дозі 25,0-50,0 мг на добу. Тривалість життя пацієнтам може подовжити Д-пеніциламін (купреніл), який призначають у дозі 20,0 мг/кг разом із дотацією вітаміну В₆ [1]. Наразі за кордоном у тяжких випадках хвороби, що не піддаються консервативному лікуванню, активно практикують пересадку печінки [6]. Хвороба Вільсона-Коновалова - одне з небагатьох спадкових захворювань, при якому в разі ранньої діагностики та своєчасному лікуванні відзначений сприятливий прогноз, а тривалість життя хворих може не відрізнятися від середньої тривалості життя в загальній популяції [7].

Наводимо приклад власного спостереження хвороби Вільсона-Коновалова, що маніфестувала в дитячому віці. У гастроентерологічному відділенні спостерігалася дівчина віком 16 років, що надійшла зі скаргами на загальну слабкість, періодичну нудоту, біль у правому підребер'ї. З анамнезу відомо, що дівчина хворіє упродовж шести років від часу, коли діагностовано хронічний гепатит, середнього ступеня активності, з приводу якого періодично отримувала курси амбулаторного лікування. Повторні дослідження на маркери вірусів гепатитів, TORCH виявилися негативними. Зв'язок із медикаментозно-токсичними чинниками не встановлений. Захворювання практично не прогресувало, фібротичні зміни в печінці при УЗД у динаміці спостереження зберігалися мінімальними. Генеалогічний анамнез обтяжений: сибс пацієнтки хворіє на криптогенний гепатит.

Анамнез життя дитини без особливостей: народилася від VI доношеної вагітності, фізіологічних термінових пологів. Знаходилася на грудному вигодовуванні впродовж першого півріччя життя. Упродовж першого року життя не хворіла. Фізичний та нервово-психічний розвиток відповідав віку. Щеплення проводилися за календарним планом. Інфекційний індекс дорівнює 1 (вітряна віспа). Алергологічний анамнез не обтяжений.

Загальний стан дівчини при останній госпіталізації середньої тяжкості, що зумовлено астено-вегетативним, диспепсичним, больовим абдомінальним синдромом. Дівчина нормостенічної конституції, задовільного живлення, шкірні покриви блідо-рожевого кольору, виявляється субіктеричність склер. Зів спокійний, периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Щитоподібна залоза не збільшена. Серцеві тони ритмічні, чисті. Над легенями перкуторно легеневий звук, при аускультативній везикулярне дихання. Язик обкладений білим нальотом. Живіт при огляді не збільшений у розмірах, при пальпації м'який, болючий в епігастрії, правому підребер'ї. Печінка виступає з-під ребрової дуги на 2 см, край заокруглений, рівний, селезінка не пальпується. Фізіологічні відправлення без змін.

Додаткові методи обстеження. Загальний аналіз крові: еритроцити - 4,3 Т/л, гемоглобін - 121 г/л, КП-0,87, лейкоцити - 5,8 Г/л, еозинофіли

- 2 %, паличкоядерні - 6 %, сегментоядерні - 53 %, лімфоцити - 33 %, моноцити - 6 %, ШОЕ - 4 мм/год. Загальний аналіз сечі: рН=6,0, питома вага - 1016, білок, цукор не виявлені, епітелій плоский - 1-3 у п/з, лейкоцити - 2-4 у п/з, фосфати -+.

Біохімічне дослідження сироватки крові: глюкоза - 4,3 ммоль/л, загальний білірубін - 25,1 мкмоль/л, прямих - 8,6 мкмоль/л, АЛАТ - 168,4 Од/л (норма - до 33,0), АСАТ - 163,0 Од/л (норма - до 32,0), γ -глутамілтранспептидаза - 148,5 Од/л (норма - 5,0-36,0), лужна фосфатаза - 109,2 0 Од/л (норма у віці 13-17 років - до 187,0), загальний білок - 72,0 г/л, альбумін - 44,8 ммоль/л. Показники протеїнограми в межах норми, С-реактивний протеїн - негативний, серомукоїд - 3,6 од., ревматоїдний фактор - негативний. Імунологічне дослідження крові на антитіла до антигенів печінки та антинуклеарні антитіла: результат негативний.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: печінка - вертикальний розмір правої частки - 168 мм, лівої частки - 83 мм, контури не змінені, край заокруглений, ехогенність підвищена, дифузні зміни помірні, рівномірні, ехоструктура однорідна, паренхіма дрібнозерниста, судинний малюнок збіднений, діаметр порталної вени - 16 мм, нижньої порожнистої вени - 20 мм, жовчний міхур - розміри 108*31 мм, форма неправильна - «фригійської шапочки», деформація в нижній третині, стінки ущільнені, товщина стінки до 4 мм, кількість осаду незначна, підшлункова залоза - контур рівний, ехогенність не змінена, структура однорідна, розміри - 16-14-18 мм, контур селезінки рівний, розміри - 112/47 мм, структура однорідна, ехогенність незначно рівномірно підвищена, судинна мережа не змінена, нирки правильної форми, контури та розміри не змінені, ехогенність паренхіми обох нирок помірно підвищена, кортико-медулярна диференціація збережена, кристалів солей немає.

Консультація окуліста: патології з боку органів зору не виявлено, кільця Кайзера-Флейшера не виявлені.

Оскільки доступні лабораторні маркери автотімунного, вірусних гепатитів не визначалися, дівчині згодом проведено дослідження на порушення обміну міді в печінці шляхом імунохімічного аналізу сироватки крові: церулоплазмін - 0,04 г/л (норма - 0,16-0,45), мідь - 4,4 мкмоль/л (норма - діти 14-18 років - 10,1-18,4) та діагностовано хворобу Вільсона-Коновалова.

Пацієнтці проведено молекулярно-генетичне дослідження зразку ДНК на пошук найбільш частих мутацій гена АТР7В, відповідального за хворобу Вільсона-Коновалова. Результат ДНК-аналізу: виявлено мутацію с.2304 insC у гомозиготному стані (табл.).

Огляд генетика: хвороба Вільсона-Коновалова. АР тип успадкування. Ризик для сибса 25 %. Ц/ч: Гомозигота АТР7В.

Клінічний діагноз: хвороба Коновалова-Вільсона, печінкова форма. Хронічний гепатит

Результат дослідження зразка ДНК на найбільш часті мутації гена ATP7B

Мутація гена ATP7B	c.2532 delA	c.3402 delC	c.2504 insC	c.1770 insC	c.1340-1343 del4	c.3649-3654 del6	c.3627-3630 del4
Результат	N/N	N/N	MUT/MUT	N/N	N/N	N/N	N/N

середнього ступеня активності, безперервно-рецидивний перебіг.

Лікування дівчини включало дієтичне харчування, гепатотропну терапію (тіотріазолін 2,0 мл в/м, урсофальк 10 мг/кг один раз на добу, гептрал у добовій дозі 400 мг), цинктерал 124 мг 1 раз на добу, симптоматичну терапію (вітамін Е, вітаміни гр. В). Результатом підтримуючої патогенетичної та симптоматичної терапії стала тривала клінічно-лабораторна ремісія.

Представлений клінічний випадок підкреслює необхідність включення хвороби Вільсона-Коновалова у коло диференціального діагнозу захворювань печінки, особливо у хворих дітей із використанням максимально широкого спектра досліджень.

Література

1. Мікроелементози у дітей / Л.О. Безруков, О.К. Колоскова, Ю.В. Марушко [та ін.]. – Київ-Чернівці, 2010. – 216 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. — М.: Медицина, 2005. – 768 с.
3. Розина Т.П. Болезнь Вильсона-Коновалова у 3 сестер: радикальное изменение прогноза при своевременной диагностике / Т.П. Розина, Т.М. Игнатова, О.В. Соловьева // Терапевт. арх. – 2014. – № 4. – С. 80-84.
4. Федеральные клинические рекомендаций по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). – Москва, 2013. – 71 с.
5. Aftab A. Wilson's Disease / A. Aftab, A. Walker, K. Ashkan // Lancet. – 2007. – Vol. 3, № 369. – P. 397-408.
6. Butler P. Molecular diagnosis of Wilson disease / P. Butler, N. McIntyre, P.K. Mistry // Molecular genetics and metabolism. – 2001. – № 72. – P. 223-230.
7. Cullen L.M. Genetic variation in the promoter and 5' UTR of the copper transporter, ATP7B, in patients with Wilson disease / L.M. Cullen, L. Prat, D.W. Cox // Clin. Genet. – 2003. – Vol. 64. – P. 429-432.
8. Fatemi N. Structural and functional insights of Wilson disease copper-transporting ATPase / N. Fatemi, B. Sarkar // J. Bioenerg. Biomembr. – 2002. – Vol. 34. – P. 339-349.
9. Karunas A.S. Analysis of mutations and haplotypes of polymorphic markers in patients with Wilson-Konovalov disease from Bashkir / A.S. Karunas, I.V. Mersiianova, A.V. Poliakov // Genetika. – 2000. – № 36. – P. 972-979.
10. Moller L.B. Homozygosity for a gross partial gene deletion of the C-terminal end of ATP7B in a Wilson patient with hepatic and no neurological manifestations / L.B. Moller, P. Ott, C. Lund [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 138. – P. 340-343.
11. Panagiotakaki E. Genotype-phenotype correlations for a wide spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) / E. Panagiotakaki, M. Tzetzis, N. Manolaki // Am. J. Med. Genet. – 2004. – Vol. 131. – P. 168-173.
12. Wilson A. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease / A. Wilson, K. Schlade-Bartusiak, J. Tison // Biochemie. – 2009. – Vol. 91, № 10. – P. 1342-1345.
13. Wilson D.C. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children / D.C. Wilson, M.J. Phillips, D.W. Cox // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 137. – P. 719-722.

СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ВЕРИФИКАЦИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ (СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

В.С. Хильчевская, Н.М. Шевчук, И.В. Парфёнова

Резюме. В статье представлены современные данные об особенностях клинической симптоматики, методах диагностики и лечения болезни Вильсона-Коновалова, а также описано собственное клиническое наблюдение заболевания у девочки 16 лет.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона-Коновалова, диагностика.

MODERN DIAGNOSTIC CAPABILITIES IN VERIFICATION OF WILSON-KONOVALOV DISEASE IN CHILDREN (PROPER CLINICAL OBSERVATION)

V.S. Khilchevska, N.M. Shevchuk, I.V. Parfionova

Abstract. In the article the contemporary data dealing with special features of the clinical symptomatology, diagnostic methods and the treatment of the Wilson-Konovalov disease are presented and also own clinical observation of disease in 16-year-old girl is described.

Key words: children, Wilson-Konovalov disease, diagnostics.

Higher State Medical Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. С.В. Сокольник

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 279-281

Надійшла до редакції 27.05.2015 року