

УДК 616.36-008.6-053.2

В.С. Березенко, В.В. Крат, Т.Д. Задорожня, І.М. Андрусишина

Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 6-12. doi 10.15574/SP.2021.116.6

For citation: Berezenko VS, Krat VV, Zadoroznaja TD, Andrusishina IM. (2021). Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 6-12. doi 10.15574/SP.2021.116.6

Мета — дослідити особливості перебігу хвороби Вільсона в дітей залежно від варіанта ураження печінки.

Матеріали та методи. У 50 дітей віком 5–17 років із хворобою Вільсона досліджено анамнез захворювання, клініко-параклінічні особливості перебігу хвороби з урахуванням тяжкості ураження печінки.

Результати. Установлено, що в 52,0% дітей хвороба Вільсона перебігала у формі хронічного гепатиту з мінімальною клінічною симптоматикою, у 44,0% спостерігався цироз печінки переважно з проявами набряково-асцитичного синдрому, а в 4,0% фульмінантний гепатит був дебютом захворювання. Обтяжений спадковий анамнез відмічався лише в 4% хворих. У пацієнтів із хворобою Вільсона та ураженням печінки у формі хронічного гепатиту превалював синдром цитолізу ($p < 0,05$). Для хворих із цирозом печінки характерними біохімічними проявами була печінково-клітинна недостатність (гіпоальбумінемія, коагулопатія), гіпербілірубінемія і мінімальна гіпертрансаміназемія ($p < 0,05$). У дітей з цирозом печінки, на відміну від пацієнтів із хронічним гепатитом, концентрація церулоплазміну була достовірно нижчою, а добова екскреція міді — достовірно вищою. Характерне для хвороби Вільсона кільце Кайзера—Флейшера відмічалось лише у 36% обстежених дітей.

Висновки. Хвороба Вільсона в дітей характеризується прогресуючим перебігом переважно у вигляді: хронічного гепатиту, цирозу печінки, рідше — фульмінантного гепатиту. Клініко-параклінічні прояви захворювання визначаються тяжкістю ураження печінки: від малосимптомного перебігу у хворих із хронічним гепатитом до проявів набряково-асцитичного синдрому та печінково-клітинної недостатності у хворих із цирозом печінки та фульмінантним гепатитом.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Вільсона, діти, хронічний гепатит, цироз печінки, перебіг хвороби.

Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children

V.S. Berezenko, V.V. Krat, T.D. Zadoroznaja, I.M. Andrusishina

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to discover peculiarities of Wilson disease course in children dependently on the variant of liver affection.

Materials and methods. Anamnesis of the disease and clinical and paraclinical peculiarities of the course of the disease with consideration of liver affection severity have been studied in 50 children aged 5–17 years.

Results. It was estimated that in 52% of children the disease had a form of chronic hepatitis with minimal clinical symptoms, 44% of patients had liver cirrhosis with predominant signs of edematous and ascitic syndrome and 4% had fulminant hepatitis in a debut of the disease. Complicated family anamnesis was detected in 4% of patients. Syndrome of cytolysis predominated in patients with liver damage in the form of chronic hepatitis ($p < 0.05$). Typical biochemical changes in cirrhotic patients were hepatocellular insufficiency with hypoalbuminemia and coagulopathy, hyperbilirubinemia and minimal hypertransaminasemia ($p < 0.05$). Children with cirrhosis in contrast to patients with chronic hepatitis had reliably lower serum ceruloplasmin concentration and reliably higher excretion of copper with urine. Specific for Wilson disease Kayser—Fleischer rings were found out in 36% of patients only.

Conclusions. Wilson's disease in children is characterized by progressing course in the form of either chronic hepatitis or liver cirrhosis or, rarely, fulminant hepatitis. Clinical and paraclinical symptoms of the disease are estimated by the severity of liver affection and vary from a course with minimal symptoms in patients with chronic hepatitis to edematous and ascitic syndrome and hepatocellular insufficiency in patients with cirrhosis and fulminant hepatitis.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: Wilson's disease, children, chronic hepatitis, liver cirrhosis, course of the disease.

Особенности клинического течения болезни Вильсона у детей

В.С. Березенко, В.В. Крат, Т.Д. Задорожня, И.Н. Андрусишина

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

Цель — исследовать особенности течения болезни Вильсона у детей в зависимости от варианта поражения печени.

Материалы и методы. У 50 детей с болезнью Вильсона в возрасте 5–17 лет исследован анамнез заболевания и клинико-параклинические особенности течения болезни с учетом тяжести поражения печени.

Результаты. Установлено, что у 52,0% детей болезнь Вильсона протекала в форме хронического гепатита с минимальной клинической симптоматикой, у 44,0% имел место цирроз печени преимущественно с проявлениями отечно-асцитического синдрома, а у 4,0% фульминантный

гепатит был в дебюте заболевания. Отягощенный наследственный анамнез имел место у 4% больных. У пациентов с болезнью Вильсона и поражением печени в форме хронического гепатита превалировал синдром цитолиза ($p < 0,05$). Для больных с циррозом печени характерными биохимическими проявлениями была печеночно-клеточная недостаточность (гипоальбуминемия, коагулопатия), гипербилирубинемия и минимальная гипертрансаминаземия ($p < 0,05$). У детей с циррозом печени, в отличие от пациентов с хроническим гепатитом, концентрация церулоплазмينا было достоверно ниже, а суточная экскреция меди — достоверно выше. Характерное для болезни Вильсона кольцо Кайзера—Флейшера обнаружено лишь у 36% детей с болезнью Вильсона.

Выводы. Болезнь Вильсона у детей характеризуется прогрессирующим течением преимущественно в виде: хронического гепатита, цирроза печени, реже — фульминантного гепатита. Клинико-параклинические проявления заболевания определяются тяжестью поражения печени — от малосимптомного течения у больных с хроническим гепатитом до проявлений отечно-асцитического синдрома и печеночно-клеточной недостаточности у больных с циррозом печени и фульминантным гепатитом.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом указанного учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, дети, хронический гепатит, цирроз печени, течение болезни.

Хвороба Вільсона (ХВ) — це орфанне генетично детерміноване захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому через мутацію в гені АТР7В порушується метаболізм міді. Це призводить до накопичення міді в тканинах печінки, головному мозку, рогівці [1,10], також можливі ураження кісткової системи та нирок [2]. Сьогодні ідентифіковано понад 600 патогенних варіантів гена АТР7В [3]. Поширеність ХВ, за даними літератури, становить 1:30000 населення [15].

Захворювання історично поділяється на неврологічну, печінкову, змішану та безсимптомну форму [14]. У 40,0% дітей з печінковими проявами хвороба діагностується у віці 3–12 років. Дебют у вигляді неврологічних порушень частіше зустрічається в підлітковому й дорослому віці.

Ураження печінки при ХВ можуть проявлятися гострим, фульмінантним і хронічним гепатитами, стеатогепатитом, компенсованим або декомпенсованим циррозом печінки — ЦП [14]. У хворих також іноді підвищуються імуноглобуліни (G і M) та з'являються автоантитіла, що може трактуватися як автоімунний гепатит [13]. Дані літератури свідчать, що до пубертатного віку ХВ найчастіше характеризується ураженням печінки або проявами гемолізу [7]. Для гемолітичних проявів у дітей більш характерною є Кумбс-негативна гемолітична анемія, водночас імунна тромбоцитопенія притаманна дорослим [16]. Гепатоцелюлярна карцинома та внутрішньопечінкова холангіокарцинома у хворих із ХВ зустрічається з частотою 1,2% [11]. Ураження нирок при ХВ характеризується порушенням функції ниркових каналців, що проявляється ацидозом або аміноацидуриєю, нирковими конкрементами [5], рідше діагностується вторинна IgA нефропатія [19].

У частини хворих із ХВ мідь відкладається на внутрішній поверхні рогівки в задній пограничній пластинці (десцементовій мембрані), утворюючи патогномічне кільце Кайзера—Флейшера, також можливий розвиток соняшникової катаракти (накопичення міді в передній і задній капсулах кришталика) [12]. Частіше кільце Кайзера—Флейшера не виявляється в дітей при безсимптомних або печінкових формах, але воно завжди характерне при неврологічній формі ХВ [9].

За нечисленними даними літератури, м'язово-скелетні порушення у хворих із ХВ характеризуються скелетними деформаціями, остеопорозом і переломами кісток, остеопорозом, рахітом (остеомалаяція), болем і припухлістю суглобів, м'язовою атрофією. Вони можуть бути додатковими ураженнями при печінковій або неврологічній формі ХВ або ж єдиними проявами ХВ (діагностовані у 2,0% пацієнтів із ХВ у Китаї) [6,18]. Вважають, що основними причинами остеоартриту та прискорених дегенеративних змін із деформаціями (найчастіше великих суглобів) є накопичення міді в синовіальній оболонці та хрящі [4].

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу ХВ у дітей залежно від варіанта ураження печінки.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 50 дітей віком 5–17 років, які перебували на лікуванні в Центрі дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Діагноз ХВ встановлено відповідно до рекомендацій ESPGHAN та NASPGHAN 2018 р. [1]. Усім хворим у сироватці крові визначено концентрацію церулоплазмину, добову екскрецію міді з сечею та проведено консультацію окулі-

ста на предмет діагностики кілець Кайзера–Флейшера за допомогою щілинної лампи. За даними локальної лабораторії, референтні значення церулоплазміну становили 230–440 мг/л, а нормальними показниками добової екскреції міді з сечею вважалися нижче 50 $\mu\text{g}/24$ години.

Діагноз ХВ встановлено відповідно до рекомендацій ESPGHAN та NASPGHAN 2018 р. [1]. Усім хворим у сироватці крові визначено концентрацію церулоплазміну, добову екскрецію міді з сечею та проведено консультацію окуліста на предмет діагностики кілець Кайзера–Флейшера за допомогою щілинної лампи. За даними локальної лабораторії, референтні значення церулоплазміну становили 230–440 мг/л, а нормальними показниками добової екскреції міді з сечею вважалися нижче 50 $\mu\text{g}/24$ години.

Усім обстеженим проведено лабораторні обстеження: загальноклінічні аналізи (загальний аналіз крові, сечі та копрограма), біохімічне дослідження крові: печінкові проби, протейнограму, ліпідограму, а також визначення сироваткового IgG.

Для виключення інших захворювань печінки всім обстеженим хворим у сироватці крові визначено автоантитіла (ANA, Anti-LKM-1, Anti-SMA, anti-LC1), маркери вірусних гепатитів (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HCV IgG) та альфа-1 антитрипсин. Відповідно до референтних значень локальної лабораторії, підвищеними визнано рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) ≥ 40 ОД/л, аспаратамінотрансферази (АСТ) ≥ 41 ОД/л. Активність запального процесу в печінці оцінено за показниками трансаміназ. Мінімальну активність гепатиту діагностовано при показниках АЛТ 41–120 ОД/л, низьку – 121–200 ОД/л, помірну – 201–400 ОД/л, високу – при значеннях АЛТ ≥ 401 ОД/л [17].

Молекулярно-генетичне дослідження гена АТР7В виконано у 34,0% дітей (n=17). Генотип ДНК секвенувалася з використанням технології Illumina.

Для виявлення змін із боку головного мозку, характерних для ХВ, у 12,0% дітей (n=6) на апараті «PHILIPS ACHIEVA» виконано магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Усім хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, а при підозрі на ЦП – фіброезофагогастроуденоскопію для діагностики варикозно розширених вен стравоходу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Отримані результати опрацьовано за допомогою пакету програм «Statistica 6.1». Для обчислення медіани (Me) і інтерквартильних інтервалів (UQ-LQ) використано загально-статистичний аналіз. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховано за допомогою критеріїв Пірсона (χ^2) та Фішера (двобічний). Для порівняння середніх величин використано t-критерій Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік дітей з ХВ дорівнював $12,08 \pm 0,45$ року. Переважну більшість обстежених (66,0%, n=33) становили діти віком 11–17 років, а 34,0% (n=17) – діти віком 5–10 років ($\chi^2 = 10,240$; $p < 0,05$). Розподіл за статтю практично не відрізнявся – дівчаток було 54,0% (n=27), а хлопчиків – 46,0% (n=23), ($p > 0,05$). За результатами проведеного обстеження в центрі гепатології, хронічний гепатит діагностували у 52,0% (n=26) дітей, фульмінантний гепатит – у 4,0% дітей (n=2), ЦП – у 44,0% дітей (n=22). За класифікацією Чайлда–П'ю, клас А мали 18,0% (n=4) хворих із ЦП, клас В – 36,0% (n=8), а клас С – 46,0% (n=10) дітей з ЦП. У 86% (n=19) пацієнтів із ЦП унаслідок ХВ були прояви портальної гіпертензії, яка характеризувалася спленомегалією в 73% (n=16) і флекктазією вен стравоходу у 23% (n=5) хворих. Прояви гіперспленізму були в 73% (n=16) пацієнтів із ЦП.

Причиною первинного звернення по медичну допомогу, за даними анамнезу, у 32,0% (n=16) обстежених були набряки нижніх кінцівок і збільшення живота в об'ємі, у 14,0% (n=7) – жовтушність шкіри та склер. Зі скаргами на біль в епігастрії та правому підребер'ї звернулися 10,0% (n=5) обстежених, а з ознаками диспепсичного синдрому – 4,0% (n=2) хворих. У 3 дівчаток пубертатного віку причинами подальшого поглибленого обстеження, яке дало змогу діагностувати ХВ, було порушення оваріально-менструального циклу. У 34,0% (n=17) обстежених захворювання мало безсимптомний перебіг, а підвищення рівня трансаміназ встановлено під час планового обстеження з інших причин.

Таблиця 1

Частота клінічних синдромів у дітей з хворобою Вільсона (n=50), абс. (%)

Симптоми і синдроми	Фульмінантний гепатит (n=2)	Хронічний гепатит (n=26)	Цироз печінки (n=22)
Астеновегетативний	2 (100)	17 (65,3)	19 (86,3)
Диспепсичний	—	5 (19,2)	6 (27,2)
Набряково-асцитичний	2 (100,0)	—	15 (68,0)*
Гепатомегалія	2 (100)	20 (77)	21 (95,5)
Спленомегалія	2 (100)	2 (7,7)	18 (82)**
Больовий абдомінальний	—	19 (73,0)	13 (59,0)
Жовтяниця	2 (100,0)	4 (15,3)	15 (68,1)
«Малі печінкові знаки»	1 (50,0)	—	7 (31,8)

Примітки: * – відмінність вірогідна ($p < 0,01$) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП; ** – відмінність вірогідна ($p < 0,05$) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП.

За власними даними, 24% хворих із гіпертрансаміназемією до встановлення діагнозу лікувалися з приводу інших захворювань: 14,0% дітей (n=7) отримували лікування з приводу герпесвірусної інфекції, 8,0% (n=4) близько 1 року отримували імуносупресивну терапію з приводу автоімунного гепатиту, а 2,0% (n=1) упродовж 8 років лікувався метотрексатом із приводу ювенільного ідіопатичного артрити.

Обтяжена спадковість (хворі брати та сестри або смерть у родині від печінкової недостатності нез'ясованого генезу) відмічалася лише у 8% (n=4) обстежених дітей.

На труднощі встановлення цього діагнозу вказує те, що за місцем проживання ХВ запідозрили або діагностували лише у 26,0% дітей (n=13). Решту хворих госпіталізували до центру дитячої гепатології з такими діагнозами: криптогенний гепатит – 30,0% дітей (n=15), автоімунний гепатит – 16,0% (n=8), хронічне дифузне захворювання печінки невстановленої етіології – 6,0% (n=3), герпетична інфекція – 10,0% (n=5), неалкогольний стеатогепатит – 2,0% (n=1), ЦП нез'ясованої етіології – 2,0% (n=1), новоутворення печінки – 2,0% (n=1), реконвалесцент вірусного гепатиту А – 2,0% (n=1), хронічний вірусний гепатит В – 2,0% (n=1), дисфункція жовчного міхура та сфінктера Одді – 2,0% (n=1).

За даними клініки, більшість (80,0%) хворих мали прояви астеновегетативного синдрому, який у 76,0% (n=38) характеризувався слабкістю, у 22,0% (n=11) – головним болем, у 4,0% (n=2) – втратою маси тіла >5 кг. Ознаки геморагічного синдрому у вигляді носових кровотеч відмічалася у 28,0% (n=14) дітей. Прояви больового-абдомінального синдрому (біль в епігастрії та правому підребер'ї) спостерігалися в 64,0% (n=32) дітей. У 20,0% (n=10) обстежених діагностований диспептичний синдром,

який характеризувався нудотою – у 6% (n=3) та блюванням – у 4% (n=2). Неврологічними проявами ХВ в обстежених були: судоми м'язів – у 10,0% дітей (n=5), епізоди запаморочення та втрата свідомості – у 8,0% хворих (n=4), порушення ходи – у 4,0% (n=2), гіперестезії шкіри та поколювання кінцівок – у 4,0% (n=2), пароксизмальні порушення нічного сну – у 2,0% (n=1) обстежених.

Симптоми ураження кісткової системи мали 24% (n=12) обстежених дітей. У 12,0% (n=6) пацієнтів це проявлялося періодичним болем у трубчастих кістках, артралгіями в колінних і гомілковостопних суглобах – 12% (8,0% (n=4) і 4,0% (n=2) відповідно). Періодичний біль у плечових суглобах та спині мали 4,0% (n=2) хворих, а переломи різної локалізації – 6,0% (n=3) дітей з ХВ.

Прояви набряково-асцитичного синдрому у вигляді пастозності та набряків нижніх кінцівок, асциту, плевриту в поєднанні з іншими клінічними проявами ЦП при госпіталізації мали 38,0% (n=19) дітей та 4,0% (n=2) із фульмінантним гепатитом.

Жовтушність шкіри та іктеричність склер відмічалася в 42,0% (n=21) обстежених, а достовірно частіше – у пацієнтів із ЦП ($\chi^2=10,959$, $p < 0,001$). «Малі печінкові знаки» у вигляді пальмарної еритеми та телеангіоектазій спостерігалися в 56,0% (n=28) обстежених.

Гепатомегалія мала місце у 86,0% (n=43) обстежених, а спленомегалія – у 44,0% (n=22) дітей з ХВ, статистично частіше в дітей з ЦП порівняно з хронічним гепатитом ($\chi^2=26,939$, $p < 0,005$). У 4,0% (n=2) із декомпенсованим ЦП були прояви гінекомастії.

Провідним лабораторним синдромом у дітей з ХВ був цитолітичний – 94,0% (n=47). У 26,0% (n=13) відмічалася мінімальна активність гепатиту. У 34,0% (n=17) спостерігалася низька активність. Помірною активністю гепати-

Таблиця 2

Характеристика лабораторних показників у дітей з хворобою Вільсона (n=50), абс. (%)

Показники	Фульмінантний гепатит (n=2)	Хронічний гепатит (n=26)	Цироз печінки (n=22)
Синдром цитолізу: – АЛТ, Од/л (>40 Од/л) – АСТ, Од/л (>41 Од/л)	2 (100) 2 (100)	26 (100) 25 (96)	13 (59)** 15 (68)**
Синдром холестазу: – гіпербілірубінемія (20,5 мкмоль/л) – лужна фосфатаза (<483 О/л) – гамма-глутамінтрансфераза (<22 Од/л)	1 (50) 1 (50) 2 (100)	2 (8) 2 (8) 25 (96)	16 (73)** 3 (14) 20 (91)
Мезенхімально-запальний: – γ -глобуліни (>19,8%) – тимолова проба (>4 Од) – IgG (>14,5 г/л) – швидкість осідання еритроцитів (>10 мм/год)	2 (100) 1 (50) – –	10 (38) 6 (23) – 12 (46)	20 (91)** 19 (86)** 10 (45)** 7 (32)
Печінково-клітинної недостатності: – МНВ (>1,22) – ППІ (<70%) – АЧТЧ (>38 с) – альбумін (<33 г/л) – загальний білок (<60 г/л)	– 2 (100) 1 (50) 2 (100) 1 (50)	– 4 (15) 1 (4) 1 (4) –	11 (50)** 16 (73)** 13 (59)** 12 (55)** 5 (23)**

Примітки: ** – відмінність вірогідна ($p < 0,05$) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП.

Таблиця 3

Показники ліпідограми та обміну міді в дітей з хворобою Вільсона (n=48), $M \pm m$

Показники	Хронічний гепатит (n=26)	Цироз печінки (n=22)
Ліпідограма: – холестерин – ліпопротеїди високої щільності – ліпопротеїди низької щільності – ліпопротеїди дуже низької щільності – тригліцериди	5,45 \pm 0,31 1,49 \pm 0,08 3,64 \pm 0,30 0,68 \pm 0,07 1,42 \pm 0,14	3,97 \pm 0,26* 0,96 \pm 0,17** 2,81 \pm 0,37 0,5 \pm 0,14 1,03 \pm 0,25
Церулоплазмін, мг/л	138,12 \pm 14,88	98,91 \pm 9,76**
Добова екскреція міді з сечею, μ г/добу	230 \pm 70	530 \pm 90**

Примітки: * – відмінність вірогідна ($p < 0,01$) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП; ** – відмінність вірогідна ($p < 0,05$) між групою дітей з ХВ із хронічним гепатитом і ЦП.

ту, що проявлялася підвищенням рівня трансаміназ у межах 5–10 норм, діагностувалася в 30,0% (n=15) пацієнтів. Лише у 6,0% (n=3) дітей з ЦП рівні трансаміназ були в межах норми.

Синдром цитолізу достовірно частіше був у дітей з хронічним гепатитом, на відміну від дітей з ЦП ($\chi^2=13,091$, $p < 0,05$).

У групі дітей із ЦП частіше відмічалася гіпербілірубінемія ($\chi^2=21,5$, $p < 0,05$) та біохімічні ознаки мезенхімально-запального синдрому: підвищення рівня γ -глобулінів $\chi^2=13,989$, $p < 0,05$; тимолової проби $\chi^2=19,125$, $p < 0,05$ та IgG $\chi^2=14,928$, $p < 0,05$. Синдром печінково-клітинної недостатності спостерігався переважно в пацієнтів із ЦП і дітей, у яких захворювання проявлялося фульмінантним гепатитом. У групі дітей з ЦП, на відміну від пацієнтів, у яких ХВ перебігала у вигляді хронічного гепатиту, достовірно частіше спостерігалася підвищення міжнародного нормалізованого відношення ($\chi^2=10,801$, $p < 0,05$), активованого част-

кового тромбопластинового часу ($\chi^2=17,604$, $p < 0,05$); зниження протромбінового індексу ($\chi^2=16,121$, $p < 0,05$); альбуміну ($\chi^2=15,511$, $p < 0,05$); загального білка ($\chi^2=6,596$, $p < 0,05$), (табл. 2).

Дослідження ліпідного обміну, порушення якого притаманні частині хворих з ХВ, показало (табл. 3), що зміни в ліпідограмі відмічалися у 46,0% (n=23), переважно за рахунок підвищення холестерину – 24,0% (n=12) і зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – у 46,0% (n=23) дітей.

Слід зазначити, що у хворих із хронічним гепатитом, на відміну від пацієнтів із ЦП, вміст холестерину та ЛПВЩ були достовірно вищими ($p < 0,05$ в обох випадках).

Аналіз концентрації церулоплазміну в обстежених хворих проводився відповідно до шкали Ferenci. Установлено, що в 48,0% (n=24) дітей його концентрація була <100 мг/л, у 40,0% (n=20) – у межах 100–200 мг/л, а у 12,0% (n=6) дітей значення цього показника

були в межах норми. За даними літератури, 40,0% пацієнтів із печінковими проявами ХВ мають нормальний рівень церулоплазміну [15]. Результати власних досліджень показали, що концентрації церулоплазміну в дітей з ЦП на тлі ХВ були достовірно нижчими порівняно з дітьми без ЦП (t-критерій Стюдента 2,2, $p=0,032$).

Варто зазначити, що у 20,0% ($n=10$) дітей з ХВ до призначення хелаторних препаратів добова екскреція міді була в межах референтних значень, що потребувало подальшого обстеження з урахуванням інших патогномонічних критеріїв захворювання. Характерно, що в пацієнтів із ЦП добова екскреція міді з сечею була майже вдвічі вищою, ніж у дітей з хронічним гепатитом (t-критерій Стюдента 2,63, $p=0,011$).

Патогномонічне для ХВ кільце Кайзера–Флейшнера на периферії рогівки відмічалось лише в 36,0% ($n=18$) хворих, причому 67% цих дітей мали повне кільце, а 33% — лише його фрагменти. Отримані дані співпадають із результатами дослідження інших авторів [18].

Усім хворим (12,0%, $n=6$) із неврологічною симптоматикою виконали МРТ головного мозку, яке виявило характерні вогнищеві зміни МР-сигналу в базальних ядрах з обох боків, по типу «морди панди».

За результатами молекулярно-генетичного дослідження, в усіх обстежених відмічалися мутації, характерні для ХВ. У 82,3% ($n=14$) обстежених виявлена найчастіша мутація, характерна для європейців (с. 3207C>A) у гетеро- або гомозиготному стані [8].

За результатами УЗД, спостерігалися характерні неспецифічні сонографічні ознаки хронічного дифузного ураження печінки. Лише у 4,0% ($n=2$) дітей відмічався біліарний сладж та гіперехогенні включення в жовчному міхурі, а потовщення стінки міхура — у 32% ($n=16$). Хворі з ЦП мали характерні УЗ-ознаки: заокругленість краю печінки, бугристість контуру, потовщення гліссонової капсули, однофазний тип кровотоку, розростання сполучної тканини в міждольовій борозні та в ложі жовчного міхура, частин — реканалізацію пупкової вени як симптом порталної гіпертензії.

Біопсія печінки проводилася лише 10,0% ($n=5$) пацієнтів із ХВ. За результатами гістологічного дослідження, для цих хворих характерним була наявність мікро- і макровезикулярно-

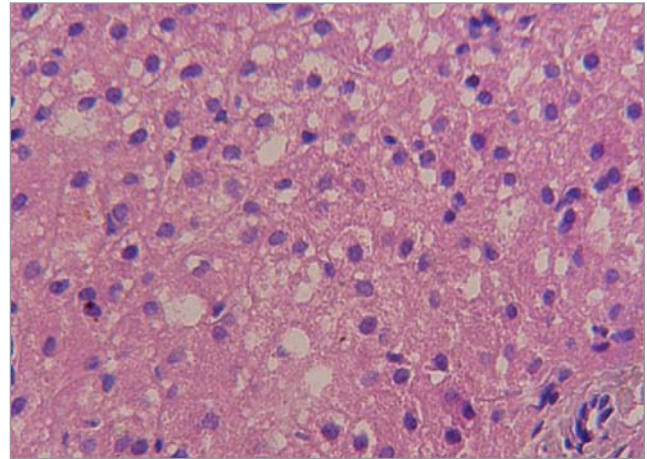


Рис. Ліпідна дистрофія печінки, крупно- і дрібнокрапельна, вогнищева. Забарвлення гематоксилін еозином $\times 400$

го стеатозу (рис.). Гістологічні прояви ЦП виявлялися у 80,0% ($n=4$) обстежених.

Висновки

Таким чином, у третини обстежених дітей ХВ мала клінічно малосимптомний перебіг, а діагноз встановлений під час обстеження з приводу іншого захворювання. Лише у 26,0% дітей діагноз встановлений за місцем проживання. Обтяжений спадковий анамнез був лише в 4% хворих.

Хвороба Вільсона характеризувалася ураженням печінки по типу хронічного гепатиту у 52% дітей, ЦП — у 44% хворих, а гострою печінковою недостатністю — у 4% обстежених. Хронічний гепатит у дітей з ХВ характеризувався мінімальною клінічною симптоматикою з проявами астеновегетативного синдрому та синдрому цитолізу (підвищення трансаміназ у середньому до 5–7 норм), який у половини обстежених поєднаний з гіперхолестеринемією. У хворих із ЦП провідним клінічним синдромом був набряково-асцитичний, а лабораторним — печінково-клітинна недостатність (гіпоальбумінемія, коагулопатія), гіпербілірубінемія та незначна гіпертрансаміназемія (3–4 норми). У 12% дітей з ХВ концентрація церулоплазміну була в межах норми, а у 10% — добова екскреція міді з сечею не була підвищена. Установлено, що в дітей з ХВ і ЦП, на відміну від пацієнтів із хронічним гепатитом, концентрація церулоплазміну є достовірно нижчою, а добова екскреція міді — достовірно вищою. Характерне для ХВ кільце Кайзера–Флейшера виявлено лише в 36% обстежених хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Arioz C, Li Ya, Wittung-Stafshede P. (2017). The six metal binding domains in human copper transporter, ATP7B: molecular biophysics and disease-causing mutations. *Biometals*. 30 (6): 823–840. doi: 10.1007/s10534-017-0058-2. PMID: 29063292; PMCID: PMC5684295.
2. Beattie RM, Dhawan A, Puntis JWL. (2018). Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Edited. By R Mark Beattie, Anil Dhawan, John WL Puntis, AkshayBatra, and Eirini Kyra. 2 ed. Oxford Specialist Handbook.
3. Chang J, Hahn SH. (2017). The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 142: 19–34.
4. Czlonkowska A, Litwin T. (2018, Sep 6). Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nature reviews. Disease Primers*. 4 (1): 21.
5. Dziezyc—Jaworska K, Litwin T, Czlonkowska A. (2019). Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Ann Transl Med*. 7 (2): 62.
6. Hao Yu, Juan—Juan Xie, Yu—Chao Chen, Qin—Yun Dong, Yi Dong, Wang Niand Zhi—Ying Wu. (2017). Clinical features and outcome in patients with osseomuscular type of Wilson's disease. *BMC Neurology*. 17: 34.
7. Hermann W. (2019). Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 7 (2): 63.
8. Kucinskis L, Jeroch J. (2008, Oct 14). High frequency of the c. 3207C>A (p.H1069Q) mutation in ATP7B gene of Lithuanian patients with hepatic presentation of Wilson's disease. *World J Gastroenterol*. 14 (38): 5876–5879.
9. Merle U, Schaefer M, Ferenci P et al. (2007). Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*. 56: 115–120.
10. NORD. (2021). Wilson Disease. Rare Disease Database. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wilson-disease>.
11. Palumbo CS, Schilsky ML. (2019). Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 7 (2): 65.
12. Pandey N, John S. (2020, Jan). Kayser—Fleischer Ring. In: Stat Pearls (Internet). Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. Updated 2020 Jan 10.
13. Rukunuzzaman Md. (2015, Jun). Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 18: 2.
14. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. (2019). Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 7 (2): 60.
15. Socha P, Janczyk W. (2018, Feb). Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN*. 66: 2.
16. Tian—Jiao Ma, Gui—Lian Sun, Fang Yao, Zhi—Liang Yang. (2019, Sep 6). Wilson disease associated with immunethrombocytopenia: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 7 (17): 2630–2636.
17. Uchaykin VF, Nisevich NI, Cherednichenko TV. (2003). Virusnyie gepatityi ot A do TTV u detey. Moskva: Novaya volna: 432. [Учайкин ВФ, Нисевич НИ, Чередниченко ТВ. (2003). Вирусные гепатиты от А до ТТВ у детей. Москва: Новая волна: 432].
18. Xie YZ, Zhang XZ, Xu XH, Zhang ZX, Feng YK. (1985). Radiologic study of 42 Cases of Wilson Disease. *Skeletal Radiol*. 13 (2): 114–119.
19. Yoshinosuke Shimamura, Takuto Maeda, Yufu Gocho, Yayoi Ogawa, Kunihiko Tsuji, Hideki Takizawa. (2019). Immunoglobulin A nephropathy secondary to Wilson's disease: a case report and literature review. *CEN Case Reports*. 8: 61–66

Відомості про авторів:

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., учений секретар, керівник Центру дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 4890755. Зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Крат Вікторія Василівна — мол.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 4890755. <https://orcid.org/0000-0002-8389-1405>.

Задорожна Тамара Данилівна — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., Засл. діяч науки і техніки, зав. лабораторії патоморфології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-16-12. <https://orcid.org/0000-0001-8819-8901>.

Андрушишина Ірина Миколаївна — д.біол.н., ст.н.с. лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних речовин ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Саксаганського, 75. <https://orcid.org/0000-0001-5827-3384>.

Стаття надійшла до редакції 24.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.

УВАГА!

Передплатити журнал (з кур'єрською доставкою) можна на сайті передплатної агенції «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua/** або за тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — відділ продажів.

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**