

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Проф. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, канд. мед. наук О. И. КАУК,
канд. мед. наук Е. Т. СОЛОВЬЕВА, канд. мед. наук И. А. ЛАПШИНА, Ю. К. РЕМИНЯК

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Описаны патогенетические механизмы, основные клинические формы, диагностические критерии болезни Вильсона, основанные на результатах нейровизуализационного, офтальмологического, лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования. Приведены современные рекомендации по лечению данного заболевания. В качестве примера приведен клинический случай болезни Вильсона у ребенка 8 месяцев.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, нарушение обмена меди, ранний детский возраст, экстрапиримидные нарушения, молекулярно-генетическое тестирование.

Болезнь Вильсона (БВ) — редкая патология, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, патогенез которой связан с нарушением метаболизма меди в организме, что приводит к избыточному ее накоплению в различных органах и тканях, преимущественно в печени и центральной нервной системе [1, 2]. Частота встречаемости данного заболевания в популяции варьирует от 1:30 000 и до 1:100 000 с увеличением в регионах, где распространены близкородственные браки [3]. В типичных случаях БВ манифестирует преимущественно в молодом возрасте — от 10 до 40 лет. Однако в литературе описаны единичные случаи БВ у детей до 5-летнего возраста с циррозом печени и с фульминантным течением печеночной недостаточности [4–6]. Есть также данные о редких поздних случаях диагностики заболевания у пациентов 55–62 лет [7, 8].

Учитывая, что БВ на первых этапах может иметь длительное бессимптомное течение, а в дальнейшем сопровождается широким клиническим полиморфизмом, ее считают одним из трудно диагностируемых заболеваний [3, 9]. Однако своевременное назначение патогенетической терапии способствует значительному регрессу клинической симптоматики, предотвращению формирования цирроза печени и повреждению ткани головного мозга, улучшению качества жизни и социальной активности пациентов [3, 10].

История БВ начинается с конца XIX в., а именно с 1883 г., когда С. Westphal и А. Strumpell впервые описали сочетающееся с циррозом печени хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, назвав его «псевдосклероз». В 1912 г. S. Wilson опубликовал подробное описание клинической картины болезни, а саму ее назвал «прогрессирующая лентикулярная дегенерация» [11]. В том же году В. Fleischer описал изменения в роговице глаза, связанное с накоплением меди [12]. В 1921 г. Н. Hall объединил термины «псевдосклероз» и «гепато-

лентикулярная дегенерация» и ввел термин «болезнь Вильсона».

В течение последующих нескольких десятилетий была доказана роль меди и дефицита церулоплазмينا в патогенезе БВ [13–15]. А в 1953 г. А. G. Vearn, проанализировав 30 семей, в которых были пациенты с БВ, установил аутосомно-рецессивный тип наследования этого заболевания [16]. В 1974 г. были получены доказательства нарушения процесса билиарной экскреции меди при БВ [17].

Важным событием стало предложение J. M. Walshe в 1956 г. использовать в качестве хелирующей терапии БВ перорального препарата D-пенициллина, что позволило кардинально оптимизировать терапию и изменить исход заболевания [18].

Определенный прогресс в понимании генетической природы заболевания был достигнут в 1990-х гг., когда Frydman et al. открыли мутантный ген (АТР7В), расположенный на 13-й хромосоме (локус 13q14-q21), детерминирующий развитие БВ [19, 20]. АТР7В — ген, который экспрессируется в основном в печени и кодирует медьтранспортную АТФ-азу (АТФ-аза 7В, АТФ-аза 2, АТФ-аза Р-типа) [1, 21]. В настоящее время известно более 350 различных мутаций гена АТР7В, из них наиболее распространенными являются миссенс-мутация (точечная мутация) Н1069Q в Европе и Северной Америке и мутация R778L в Юго-Восточной Азии [22].

Следует подчеркнуть, что медь является очень важным микроэлементом для различных биологических процессов, протекающих в организме. В то же время она чрезвычайно токсична при избыточных количествах, поэтому концентрации этого микроэлемента в организме находятся под жестким контролем. В нормальных условиях медь, поступая в организм с пищей из желудочно-кишечного тракта, с помощью ряда транспортных белков перемещается в сеть Гольджи,

откуда с помощью фермента АТР7А (англ. *Copper-transporting ATPase 1*) попадает через воротную вену в печень. В клетках печени она частично связывается с церулоплазмином (с помощью белка АТР7В) и выделяется в кровь, а частично — с желчью.

Мутации способствуют нарушению обеих функций гена АТР7В при БВ, что приводит к чрезмерному накоплению несвязанной меди в организме [2, 23]. При этом церулоплазмин с недостатком меди быстро разрушается, следствием чего является его низкий уровень в сыворотке крови. А медь не удаляется с желчью, накапливается в печени, токсически действует на печеночные клетки, что приводит к воспалению органа, его фиброзу и циррозу [2, 24]. Избыток меди, не связанной с церулоплазмином, попадает в кровотоки и оседает по всему организму, преимущественно в головном мозге, глазах и почках, обуславливая клинический полиморфизм БВ.

Клиническая манифестация заболевания, как правило, наблюдается в возрасте 8–12 лет [1, 3, 5, 25]. Дебют БВ в ряде случаев может протекать в виде острого фульминантного гепатита, который сопровождается развитием коагулопатии, церебральной, печеночно-клеточной и почечной недостаточности на фоне значительных изменений уровня меди в сыворотке крови и моче [1, 26].

Поражение головного мозга и появление неврологической симптоматики чаще всего наблюдаются на втором и третьем десятилетиях жизни пациентов. В головном мозге в большей степени поражаются базальные ганглии (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар), зубчатое ядро мозжечка и черная субстанция. Морфологические изменения в ткани головного мозга при БВ характеризуются значительным периваскулярным отеком, аноксией нервной ткани и ее гибелью, геморрагиями со следами скопления гемосидерина, распространенными дистрофическими изменениями микроглии нервных клеток, что часто заканчивается их гибелью [26].

В результате поражения указанных структур головного мозга при БВ развивается гипо- или гиперкинетическая экстрапирамидная симптоматика, чаще в виде акинетико-ригидного синдрома, гиперкинезов, атаксии, тремора, мышечных дистоний [1, 25, 26]. Неврологические нарушения, как правило, проявляются постепенно и без лечения прогрессируют. В 10% случаев могут встречаться психические нарушения в виде поведенческих расстройств, агрессии, фобии, мании, психозов, депрессии, интеллектуальной и когнитивной недостаточности [26].

Современные методы нейровизуализации позволяют выявить у больных с БВ поражение подкорково-стволовых структур с гиперинтенсивным МР-сигналом в T2-, T2-FLAIR-режимах и гипоинтенсивным МР-сигналом в T1-режиме («лицо панды») в сочетании с диффузной атрофией коры и белого вещества головного мозга [10, 26, 27]. Данные магниторезонансной спектроскопии под-

тверждают наличие нейродегенеративного процесса в базальных ганглиях мозга больных [27, 28].

Наиболее частое офтальмологическое проявление БВ — формирование кольца Кайзера — Флейшера и медной катаракты по типу «подсолнуха». Кольцо Кайзера — Флейшера формируется в результате отложения меди в десцеметовой мембране роговицы глаза, что обнаруживается при офтальмологическом осмотре при помощи щелевой лампы. В тяжелых случаях заболевания кольцо можно видеть невооруженным взглядом [26].

Среди других внепеченочных системных нарушений при БВ следует отметить развитие гематологических синдромов, повреждение почек, сердца, суставов [26]. В почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы, что приводит к повышению экскреции мочевой кислоты с мочой, формированию синдрома Фанкони с аминоацидурией, почечного канальцевого ацидоза, глюкозурии и электролитных нарушений [29].

Основными формами БВ по классификации J. Walsh (1983) являются: бессимптомная, печеночная, церебральная и смешанная [25, 26].

В 1960 г. российским неврологом Н. В. Коноваловым, который много лет изучал БВ, была предложена классификация, согласно которой выделяется пять форм гепато-церебральной дистрофии [30]:

1) *брюшная (абдоминальная)*, которая характеризуется тяжелым поражением печени и летальным исходом еще до развития неврологической симптоматики; манифестирует в детском возрасте; длится от нескольких месяцев до 3–5 лет;

2) *ригидно-аритмогиперкинетическая*, или ранняя. Начинается в детском возрасте; быстро прогрессирует; проявляется мышечной ригидностью, брадикинезией, насильственными движениями, аффективными и когнитивными нарушениями; заканчивается летально;

3) *дрожательно-ригидная* встречается чаще других; начало в юношеском возрасте, прогрессирует с ремиссиями и внезапными ухудшениями; проявляется тяжелой ригидностью, тремором, который усиливается при движениях и волнении, атетоидными насильственными движениями; средняя продолжительность жизни пациентов — около шести лет;

4) *дрожательная* манифестирует в возрасте 20–30 лет; медленно прогрессирует (10–15 лет и больше); резко преобладает дрожание, а ригидность присоединяется лишь на поздних стадиях болезни;

5) *экстрапирамидно-корковая* — редкая форма; часто осложняется внезапно развивающимися парезами, эпилептиформными припадками и тяжелыми мнестическими нарушениями; длится 6–8 лет и заканчивается летально.

Основными диагностическими критериями БВ являются данные лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования [10, 26, 31, 32]:

– снижение в сыворотке крови уровня церулоплазмينا (менее 20 мг/дл);

– повышение суточной экскреции меди с мочой: в базальной пробе (более 50 мкг/сут); в пробе с Д-пеницилламином (500 мг × 2 раза /сут) — более 1600 мкг/сут [33];

– повышение в ткани печени содержания меди более 250 мкг/г (или положительная гистохимическая окраска печеночной ткани на медь);

– наличие кольца Кайзера — Флейшера при офтальмологическом осмотре;

– наличие специфической неврологической и психиатрической симптоматики, а также структурных изменений в головном мозге по данным МРТ;

– гомозиготное/компаунд-гетерозиготное носительство мутаций гена АТР7В.

Однако следует помнить, что диагноз БВ может быть установлен только на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа [26].

Лечение БВ следует начинать с диеты, которая ограничивает потребление продуктов с высоким содержанием меди (печень, шоколад, грибы) [26].

Медикаментозное лечение включает длительное использование Д-пеницилламина (купренила), который мобилизует медь из органов и способствует ее экскреции с мочой [25]. Д-пеницилламин назначается за час или через 2 часа после приема пищи (еда снижает кишечную абсорбцию препарата) [10, 26, 34]. Препарат назначают с начальной дозы 250–500 мг/сут, затем постепенно (каждые 4–7 дн) увеличивают на 250 мг, достигая лечебной дозировки 1000–1500 мг/сут в 2–4 приема. Детям Д-пеницилламин назначают в дозе 20 мг/кг/сут [26, 34, 35].

При БВ используются также препараты цинка (сульфат, окись, ацетат цинка), которые индуцируют металлотионины энтероцитов [36]. Металлотионины захватывают медь из пищи, связывают ее в эпителии кишечника, препятствуют абсорбции данного микроэлемента в системный кровоток и способствуют выделению избытка меди с калом. Препараты цинка менее токсичны, чем хелаторы [36, 37].

В терапии используются также антиоксиданты, в основном витамин Е. В ряде исследований было выявлено снижение уровня сывороточного и печеночного витамина Е при БВ. Есть данные о симптоматическом улучшении состояния пациентов при добавлении витамина Е в схемы терапии БВ, однако клинических исследований эффективности антиоксидантного лечения данного заболевания не проводилось [38].

Приводим клинический случай из собственной практики нетипично ранней манифестации БВ у ребенка первого года жизни.

В Областную детскую клиническую больницу г. Харькова (Украина) обратились родители девочки восьмью месяцев с жалобами на отставание ребенка в психомоторном развитии, плохую прибавку массы тела и сниженный аппетит.

Из анамнеза: ребенок родился от второй беременности. Первый ребенок в семье — девочка 10 лет, здорова, росла и развивалась нормально.

Вторая беременность матери протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности. Роды были стремительные, в сроке гестации 39–40 нед. Ребенок родился с массой тела 3,450 кг, в асфиксии (оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов). Темпы физического и психомоторного развития в постнатальном периоде были замедлены. Удерживать голову ребенок стал с 3,5 мес, поворачиваться со спины на живот — ближе к 7 мес. Периодически отмечалась пищевая аллергия, но конкретные продукты мать указать не может. К возрасту 8 мес девочка прибавила в весе +3,420 кг.

При амбулаторном наблюдении участковым педиатром ребенку в возрасте 1 мес был выставлен диагноз: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, ранний восстановительный период. Было проведено два курса терапии, каждый из которых включал применение цитиколина 1,0 мл внутрь в течение 1 мес, Aminophenylbutyric acid 25 мг 3 раза в день 1,5 мес, Magne-B6 (Mg++ 20 мг + пиридоксина гидрохлорид 2 мг) по 2,0 мл 2 раза в день 1 мес, курс массажа. После проведенного лечения состояние ребенка не улучшилось.

В возрасте 5,5 мес впервые появились эпизоды тонических вытягиваний. С целью исключения эпилептического характера данных приступов было проведено ЭЭГ-исследование, которое не выявило специфических эпилептических эквивалентов у ребенка. Дополнительная терапия не назначалась. По поводу БВ ребенок не обследовался. В последующие месяцы жизни состояние ребенка ухудшалось, и в возрасте 8 месяцев девочка была проконсультирована и обследована в УНМК «Университетская клиника» ХНМУ.

При осмотре: девочка 8 месяцев, вес 6,870 кг, рост 64 см. Состояние удовлетворительное, отмечается повышенная возбудимость. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. Видимые слизистые розовые, чистые. Пальпируются подчелюстные и паховые лимфоузлы диаметром до 0,5 см, безболезненные, не спаянные с подлежащими тканями. Частота дыхательных движений — 16 в мин. Над легкими пуэрильное дыхание, хрипов нет. АД — 70/50 мм рт. ст. ЧСС — 108 уд. в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, слабый систолический шум над верхушкой сердца. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 3 см из-под реберной дуги, край плотный, заостренный. Селезенка увеличена + 1 см из-под края реберной дуги, плотная.

Неврологический статус: голова округлой формы (ОГ = 46 см). Большой родничок 1,0×1,5 на уровне костей черепа. Глазные щели S = D, страбизма нет. Реакция на звук и свет хорошая. Лицо симметричное, мимика живая. Крик громкий, глотание не нарушено. Язык в полости рта по средней линии. Уровень спонтанной двигательной активности повышен за счет наличия атетоидных движений в конечностях и тонических выкручиваний и выгибаний в туловище. Мышечный тонус дистоничный. Сухожильные рефлексы S = D средней живости.

Психомоторное развитие: голову удерживает уверенно. Активно переворачивается с живота на спину и наоборот. Сидит неуверенно, самостоятельно не садится.

Ползает по-пластунски. Интерес к игрушкам проявляет вяло, активно гулит.

Учитывая жалобы, данные соматического и неврологического осмотра, была заподозрена БВ, и ребенок прошел дополнительное обследование.

1. Клинический анализ крови: гемоглобин — 72 г/л, эритроциты — $2,58 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 90×10^9 /л, лейкоциты — $13,4 \times 10^9$ /л, гранулоциты — 71,4%, лимфоциты — 26,5%, моноциты — 2,1%, СОЭ — 4 мм/ч.

2. Биохимический анализ крови: общий белок — 49 г/л (норма 65–85 г/л), аминотрансферазы: АЛТ — до 9,5 ммоль/ч/л (норма до 0,14 ммоль/ч/л), АСТ — 5,1 ммоль/ч/л (норма до 0,14 ммоль/ч/л), холестерин — 1,2 ммоль/л (норма 3,15–5,17 ммоль/л), в-липопротеины — 7 усл. ед. (норма 35–55 усл. ед.), общий билирубин — 48,1 мкмоль/л (норма 3,4–17,1 мкмоль/л), прямой билирубин — 27,5 мкмоль/л (норма до 3,4 мкмоль/л), непрямой — 20,6 мкмоль/л (норма до 13,7 мкмоль/л), церулоплазмин — 72,8 мг/л (норма 200–540 мг/л), уровень меди крови — 9,5 мкМ/л (норма 12–24 мкМ/л).

3. Биохимический анализ мочи: повышение суточной экскреции меди с мочой до 175 мкг (в норме 1,5–70,0 мкг/сут).

4. УЗИ органов брюшной полости. Печень: размеры увеличены (правая доля — 11,6×9,4×6,6 см, левая доля — 6,6×5,4×4,5 см), края утолщены, капсула уплотнена, воротная вена расширена до 8 мм. Желчный пузырь: 15×6 мм, отек стенки до 3 мм. Поджелудочная железа: увеличена (головка — 15 мм, тело — 11 мм, хвост — 1,1 мм), структура неоднородная, экзогенность повышена. Селезенка: увеличена (9,8×7,2×3,3 см), капсула четкая, структура однородная, периваскулярный фиброз, селезеночная вена в области ворот расширена (до 4,8 см). Почка: правая — 96×48 мм, левая — 95×41 мм, увеличены, паренхима утолщена до 13 мм, гиперэхогенна.

5. МРТ головного мозга: определяется двустороннее симметричное поражение базальных ганглиев, лентиккулярных ядер с гипоинтенсивным МР-сигналом в T1-режиме и гиперинтенсивным МР-сигналом в T2-, T2-FLAIR-режимах на фоне нерезко выраженной гипотрофии лобно-теменных долей головного мозга.

При генетическом обследовании обнаружена мутация His1069 Gln гена АТР7В, расположенного на длинном плече 13-й хромосомы.

На основании результатов лабораторного обследования (повышение в крови уровней АСТ, АЛТ, били-

рубина и снижение уровней церулоплазмина и меди; повышение уровня экскреции меди с мочой), данных УЗИ органов брюшной полости и МРТ головного мозга, а также генетического обследования ребенку был выставлен окончательный диагноз — болезнь Вильсона. Назначено лечение: купренил (D-пеницилламин) в дозе 0,50 мг/сут, урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, фенибут 150 мг/сут.

Через два месяца состояние ребенка значительно улучшилось. Девочка активно ползает, делает шаговые движения с опорой за обе руки. Непроизвольных насильственных движений нет.

Лабораторный скрининг (повторно через два месяца):

1) клинический анализ крови: гемоглобин — 10⁹ г/л, эритроциты — $3,78 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 134×10^9 /л, лейкоциты — $9,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 54%, моноциты — 5%, СОЭ — 7 мм/ч;

2) биохимический анализ крови: общий белок — 69 г/л, АЛТ — 1,16 ммоль/ч/л, АСТ — 0,67 ммоль/ч/л, холестерин — 3,2 ммоль/л, общий билирубин — 29,4 мкмоль/л, прямой билирубин — 17,6 мкмоль/л, непрямой — 11,8 мкмоль/л, церулоплазмин — 96,4 мг/л, медь — 13,8 мкМ/л;

3) биохимический анализ мочи: суточная экскреция меди с мочой — 75 мкг/сут.

Ребенку рекомендовано наблюдение у невролога в поликлинике по месту жительства, длительный прием купренила (D-пеницилламина) в дозе 0,50 мг/сут.

Следует подчеркнуть, что БВ — одно из немногих наследственных заболеваний, при котором своевременная диагностика и назначение специфической терапии D-пеницилламином позволяют предотвратить тяжелые поражения печени и нервной системы, что особенно актуально в педиатрической практике.

Так как клиническая картина хронического гепатита при БВ мало отличается от поражения печени другого генеза и без специфической терапии прогрессирует и приводит к развитию цирроза печени и повреждению других органов и систем, возникает необходимость исключить данную патологию у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы и/или неврологической симптоматикой в виде насильственных движений независимо от наличия или отсутствия признаков цирроза печени и в любом возрасте.

Список литературы

- Wilson's disease / A. Ala, A. P. Walker, K. Ashkan [et al.] // *Lancet*.— 2007.— № 369.— P. 397–408.
- Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes / P. de Bie, P. Muller, C. Wijmenga, L. W. Klomp // *J. Med. Genet.*— 2007.— Vol. 44 (11).— P. 673–688.— doi: 10.1136/jmg.2007.052746
- Roberts E. A. A practice guideline on Wilson disease / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *Hepatology*.— 2003.— Vol. 37 (6).— P. 1475–1492.— doi: 10.1053/jhep.2003.50252
- Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children / D. C. Wilson, M. J. Phillips, D. W. Cox, E. A. Roberts // *J. Pediatr.*— 2000.— Vol. 137.— P. 719–722.
- Wilson Disease in Children: Analysis of 57 Cases / N. Manolaki, G. Nikolopoulou, G. L. Daikos [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2009.— Vol. 48 (1).— P. 72–77.
- Beyersdorff A. Morbus Wilson: case report of a two-year-old child as first manifestation / A. Beyersdorff, A. Findeisen // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 41.— P. 496–497.

7. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades / P. J. Gow, R. A. Smallwood, P. W. Angus [et al.] // *Gut*.— 2000.— Vol. 46.— P. 415–419.
8. Wilson's disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities / D. M. Danks, G. Metz, R. Sewell, E. J. Prewett // *Br. Med. J.*— 1990.— № 301.— P. 331–332.
9. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood / I. Sanchez-Albisua, T. Garde, L. Hierro [et al.] // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 1999.— Vol. 28.— P. 186–190.
10. *Schilsky M. L.* Diagnosis and treatment of Wilson's disease / M. L. Schilsky // *Pediatr. Transpl.*— 2002.— Vol. 6.— P. 15–19.
11. *Wilson S. A. K.* Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver / S. A. K. Wilson // *Brain*.— 1912.— Vol. 34.— P. 295–507.
12. *Fleischer B.* Ueber einer der «Pseudosclerose» nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, braunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere Such der Hornhautperipherie, Lebercirrhose) / B. Fleischer // *Deutsch Z Nerven. Heilk.*— 1912.— № 44.— P. 179–201.
13. *Bickel H.* A clinical and biochemical study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) / H. Bickel, F. C. Neale, G. Hall // *Quart. J. Med.*— 1957.— № 26.— P. 527–558.
14. Studies on copper metabolism. XVI. Radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hepatolenticular degeneration / J. A. Bush, J. P. Mahoney, H. Markowitz [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 1955.— Vol. 34.— P. 1766–1778.
15. *Scheinberg I. H.* De ciency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) / I. H. Scheinberg, D. Gitlin // *Science*.— 1952.— Vol. 116.— P. 484–485.
16. *Bearn A. G.* A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) / A. G. Bearn // *Ann. Hum. Genet.*— 1960.— Vol. 24.— P. 33–43.
17. *Frommer D. J.* Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease / D. J. Frommer // *Gut*.— 1974.— Vol. 15, Iss. 2.— P. 125–129.
18. *Walshe J. M.* Wilson's disease. New oral therapy / J. M. Walshe // *Lancet*.— 1956.— P. 25–26.
19. Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions / K. Petrukhin, S. Lutsenko, I. Chernov [et al.] // *Hum. Mol. Genet.*— 1994.— Vol. 3.— P. 1647–1656.
20. Genotype-phenotype correlation in Italian children with Wilson's disease / E. Nicastro, G. Loudianos, L. Zancan [et al.] // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50.— P. 555–561.
21. *Forbes J. R.* Copper-dependent trafficking of Wilson disease mutant ATP7B protein / J. R. Forbes, D. W. Cox // *Hum. Mol. Genet.*— 2000.— Vol. 9.— P. 1927–1935.
22. *Ferenci P.* Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing / P. Ferenci // *Hum. Genet.*— 2006.— Vol. 120.— P. 151–159.
23. *Danks D. M.* Disorders of copper transport // C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly [et al.]. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.— 7th ed.— N. Y.: McGraw-Hill; 1995.— P. 221–235.
24. *Tanner S.* Disorders of copper metabolism. Diseases of the liver and biliary system in children / S. Tanner, D. A. Kelly // Blackwell Science Ltd.— 2004.— P. 243–258.
25. *Vega P. J.* Wilson's disease: forms of presentation in childhood / P. J. Vega, L. H. Llanillo // *Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 29 (9).— P. 560–567.
26. *Roberts E. A.* AASLD Practice Guidelines, Diagnosis and treatment of Wilson disease / E. A. Roberts, M. L. Schilsky // *An update*.— 2008.— Vol. 47 (6).— P. 2089–2111.
27. MR imaging of the brain in Wilson disease of Childhood: findings before and after treatment with clinical correlation / T. J. Kim, I. O. Kim, W. S. Kim [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.*— 2006.— Vol. 27 (6).— P. 1373–1378.
28. Corpus callosum abnormalities in Wilson's disease / J. M. Trocello, J. P. Guichard, A. Leyendecker [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*.— 2011.— Vol. 82 (10).— P. 1119–1121.— doi: 10.1136/jnnp.2009.204651. Epub 2010 Jul 26
29. Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease / X. H. Zhuang, Y. Mo, X. Y. Jiang, S. M. Chen // *World. J. Pediatr.*— 2008.— Vol. 4 (2).— P. 102–105.
30. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Вильсона у детей (Союз педиатров России).— 2013.— 16 с.— <http://zdravalt.ru/upload/iblock/51e/51e5b01d840382bc60d6c964efff2a6b.pdf>
31. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson disease / C. M. Costa, D. Baldwin, B. Portmann [et al.] // *Hepatology*.— 1992.— Vol. 15.— P. 609–615.
32. Wilson disease: diagnostic dilemmas / R. Iorio, S. Porzio, G. Mazzarella [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2000.— Vol. 31.— P. 93–95.
33. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children / T. Müller, S. Koppikar, R. M. Taylor [et al.] // *J. Hepatol.*— 2007.— Vol. 47.— P. 270–276.
34. Bioavailability and pharmacokinetics of D-penicillamine / W. R. Kukovetz, E. Beubler, F. Kreuzi [et al.] // *J. Rheumatol.*— 1983.— Vol. 10.— P. 90–94.
35. *Czlonkowska A.* Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate / A. Czlonkowska, J. Gajda, M. Rodo // *J. Neurol.*— 1996.— Vol. 243.— P. 269–273.
36. Treatment of Wilson's disease with zinc XVI: treatment during the pediatric years / G. J. Brewer, R. D. Dick, V. D. Johnson [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.*— 2001.— Vol. 137.— P. 191–198.
37. *Walshe J. M.* Zinc-induced deterioration in Wilson's disease aborted by treatment with penicillamine, dimercaprol, and a novel zero copper diet / J. M. Walshe, N. A. Munro // *Arch. Neurol.*— 1995.— Vol. 52.— P. 10–11.
38. Low vitamin E content in plasma of patients with alcoholic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease / A. von Herbay, H. de Groot, U. Hegi [et al.] // *J. Hepatol.*— 1994.— Vol. 20.— P. 41–46.

**РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МАНІФЕСТАЦІЇ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА
У РАНЬОМУ ДИТЯЧОМУ ВІЦІ**

О. Л. ТОВАЖНЯНСЬКА, О. І. КАУК, Є. Т. СОЛОВЬОВА, І. А. ЛАПШИНА, Ю. К. РЕМІНЯК

Описано патогенетичні механізми, основні клінічні форми, діагностичні критерії хвороби Вільсона, що ґрунтуються на результатах нейровізуалізаційного, офтальмологічного, лабораторного обстеження та молекулярно-генетичного тестування. Наведено сучасні рекомендації з лікування цього захворювання. Як приклад наведено клінічний випадок хвороби Вільсона у дитини 8 місяців.

Ключові слова: хвороба Вільсона, порушення обміну міді, ранній дитячий вік, екстрапірамідні порушення, молекулярно-генетичне тестування.

**A RARE CLINICAL CASE OF WILSON'S DISEASE MANIFESTATION
IN EARLY CHILDHOOD**

O. L. TOVAZHNYANSKA, O. I. KAUK, Ye. T. SOLOVIEVA, I. A. LAPSHINA, Yu. K. REMINYAK

Pathogenetic mechanisms, main clinical forms, diagnostic criteria of Wilson's disease, based on the results of neuroimaging, ophthalmic, laboratory examination and molecular genetic testing have been described. Modern recommendations for the treatment of this disease are provided. The clinical case of Wilson's disease in a child of 8 months is exemplified.

Key words: Wilson's disease, impaired copper metabolism, early childhood, extrapyramidal disorders, molecular genetic testing.

Поступила 18.06.2019