



Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Жигир Н.О.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Overlap-синдром хвороби Вільсона — Коновалова та автоімунного гепатиту: клінічний випадок

For cite: Zdorov'e rebenka. 2019;14(Suppl 1):S120-S124. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165532

**Резюме.** У статті наведені дані літературних джерел і власне спостереження клінічного випадку співіснування хвороби Вільсона — Коновалова та автоімунного гепатиту в підлітка. Розглянуто питання діагностики автоімунного гепатиту та хвороби Вільсона — Коновалова в дітей відповідно до рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів. Акцентовано увагу на труднощах інтерпретації клінічних даних та оцінки результатів лабораторно-інструментального обстеження даної групи пацієнтів. Наведено алгоритм діагностики хвороби Вільсона — Коновалова та автоімунного гепатиту в дітей.

**Ключові слова:** хвороба Вільсона — Коновалова; автоімунний гепатит; діти

### Вступ

Хронічні дифузні запальні захворювання печінки характеризуються значною поширеністю в дитячій популяції, надзвичайною варіабельністю клінічної симптоматики, суттєвим негативним впливом на якість життя пацієнтів, прогресивністю структурних змін паренхіми печінки, що обумовлюють несприятливий прогноз у випадках несвоєчасної діагностики й формують необхідність трансплантації печінки [1]. Хвороба Вільсона — Коновалова (Wilson's disease — WD) та автоімунний гепатит (autoimmune hepatitis — AIH) домінують у структурі етіологічних чинників хронічних захворювань печінки в дітей, мають певні спільні або «перехресні» фенотипові ознаки, але кардинально відрізняються природою захворювання й, відповідно, способом лікування, що вимагає проведення ретельного диференційного пошуку. Можливість співіснування клінічних проявів різних захворювань в одного пацієнта, подібність цих ознак пояснюють доцільність застосування терміну «overlap-синдром», що був введений гепатологами для характеристики варіантних форм автоімунного гепатиту, що мають спільні риси AIH і первинного біліарного цирозу або первинного склерозуючого холангіту, в певних клінічних ситуаці-

ях [2]. Співіснування WD і AIH зустрічається достатньо рідко, проте є можливим [3]. Залишається дискусійним визначення первинності та послідовності виникнення імунопатологічних змін при зазначених нозологічних формах. З одного боку, при WD некроз гепатоцитів та сенсibiliзація імуніцитів до вивільнених внутрішньоклітинних антигенів призводять до утворення автореактивних антитіл у низькому титрі при збереженому, зазвичай загальному рівні сироваткових імуноглобулінів класу G, що може призводити до діагностичних помилок [4]. З іншого боку, в науковій літературі наведені клінічні спостереження пацієнтів із WD і AIH, які досягнули часткової відповіді на терапію стероїдами і цитостатиками за протоколом AIH у дебюті захворювання та надобули стійкої ремісії на тлі комбінованого лікування стероїдами і D-пеніциламіном. Нижче ми приводимо власне спостереження хронічного гепатиту з overlap-ознаками WD і AIH у підлітка.

### Презентація клінічного випадку

Хворий Д., 15 років, був направлений до відділення дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у зв'язку з гіпертрансаміназе-

мією. З анамнезу захворювання з'ясовано, що підвищення печінкових трансаміназ вперше виявлене при диспансерному обстеженні у 2008 р., після чого спостерігалось стійке підвищення печінкових трансаміназ у межах 4–8 норм. На диспансерному обліку перебуває з 2008 року з приводу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з езофагітом. Маркери вірусних гепатитів В та С негативні. При проведенні фіброезофагогастроудоденоскопії виявлені недостатність кардії, рефлюкс-езофагіт А ст., еритематозна гастропатія. Уреазний тест негативний. Спадковість за гастропатологією не обтяжена. При дослідженні фізикальних даних виявлено, що фізичний розвиток не порушений. Шкіра смугла, помірно волога, чиста, склери субіктеричні. Слизові оболонки звичайного кольору. Печінка й селезінка не збільшені. Сеча світла, кал забарвлений. За результатами лабораторних досліджень: спостерігався відносний лімфоцитоз, швидкість осідання еритроцитів у межах норми (10 мм/год), підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) до 200,8 Од/л (майже 5ULN), аспартат-амінотрансферази (АСТ) — до 128,9 Од/л (3ULN), підвищення гамма-глутамілтрансферази до 65,7 Од/л. ЛФ — 162,5 Од/л, глюкоза крові — 4,0 ммоль/л, загальний імуноглобулін М — 2,26 г/л, загальний імуноглобулін G — 9,87 г/л, феритин сироватки — 268,9 нг/мл, сироваткове залізо — 20,8 мкмоль/л, С-реактивний білок — негативний. Виявлені антинуклеарні антитіла в титрі 1 : 100, антигладком'язові антитіла в титрі 1 : 100. Загальна та вільна мідь сироватки не відхилялись від нормативних значень. Церулоплазмін сироватки був знижений до 140 г/л. Добова екскреція міді із сечею була незмінною — 0,099 мг/24 год (референтні значення 0,06–0,15 мг/24 год). При огляді в щільній лампі кілець Кайзера — Флейшера не знайдено.

При сонологічному дослідженні печінки структурних змін паренхіми печінки не виявлено. Жорсткість паренхіми печінки за даними зсувнохвильової еластографії печінки відповідала F0 за шкалою METAVIR. МР-холангіопанкреатографія ознак біліарної гіпертензії, ураження жовчних протоків не виявила.

Патологістологічне дослідження біоптату печінки: гістоструктура тканини печінки збережена, містить порталні тракти без інфільтрації, дифузна інфільтрація не визначається. Звертають увагу зерниста дистрофія гепатоцитів, дрібні некрози та помірний вогнищевий поліморфізм ядер. При забарвленні за ван Гізоном виявлені вузькі ніжні внутрішньодолькові тяжики, без оплетення гепатоцитів.

Ураховуючи наявність високої біохімічної активності, виявлення ANA, ASMA у титрі 1 : 100, відсутність маркерів вірусних гепатитів, хвороби Вільсона та гемохроматозу, ознак токсичного ураження печінки, установили клінічний діагноз: автоімунний гепатит I типу з помірною активністю запалення. Розпочато імуносупресивну терапію, спостерігалась позитивна клініко-лабораторна динаміка з нормалізацією рівня трансаміназ, проте через кілька місяців відзначене повторне зростання активності цитолізу, з приводу чого проведені повторні дослідження метаболізму міді. При повторному дослідженні концентрація загальної

та вільної міді сироватки, добова екскреція міді із сечею не відхилялись від нормативних значень, рівень церулоплазміну залишався зниженим до 120 г/л. МРТ головного мозку ознак вогнищового ураження головного мозку не виявила. При молекулярно-генетичному тестуванні на хворобу Вільсона виявлено гомозиготне носійство мутації H1069Q гена *ATP7B*.

З урахуванням недостатньої ефективності імуносупресивної терапії, виявлення характерної для хвороби Вільсона мутації гена *ATP7B*, збереження автореактивних антитіл клінічний діагноз змінено: хвороба Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація), абдомінальна форма. Автоімунний гепатит I-го типу з помірною активністю запалення.

Включення купренілу до складу комбінованого лікування призвело до нормалізації рівня печінкових трансаміназ.

## Обговорення

Отже, наведений нами клінічний випадок свідчить про складність диференціальної діагностики хвороби Вільсона й автоімунного гепатиту та можливість їх співіснування в дітей. Аналіз й оцінка клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних за педіатричною бальною шкалою діагностики АІН, запропонованою Європейським товариством дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN) [5] (табл. 1), дозволили підтвердити вірогідність діагнозу АІН із сукупним значенням 7 балів. Так, на користь автоімунного гепатиту свідчили підвищення титру ANA/ASMA (2 бали), відсутність маркерів вірусних гепатитів, ознак медикаментозного ураження печінки та хвороби Вільсона (2 бали), відсутність патологічних змін жовчовивідних шляхів за даними холангіографії (2 бали), наявність морфологічних ознак, сумісних з АІН (1 бал). Нормалізація рівнів сироваткових трансаміназ на фоні імуносупресивної терапії також була достатньо переконливим доказом на користь автоімунного процесу.

Показники обміну міді в пацієнта залишалися незмінними, проте єдиною ознакою ймовірності WD у нашому випадку було зниження рівня церулоплазміну сироватки крові.

Крім того, недостатній ефект імуносупресивної терапії з поверненням симптоматики змусив поставити під сумнів правильність інтерпретації отриманих даних і провести молекулярно-генетичне дослідження для виключення WD. Виявлення гомозиготного носійства мутації гена *ATP7B* дозволило встановити відповідний діагноз навіть у разі сумнівних результатів тестів метаболізму міді [6] (табл. 2).

Розмежування WD та АІН у дітей, своєчасна діагностика WD з її поліморфним клінічним фенотипом залишаються складним завданням не лише для педіатрів та лікарів загальної практики, а й для дитячих гастроентерологів. На жаль, жодна морфологічна ознака (за виключенням кількісного визначення міді в біоптаті печінки, що не здобуло широкого втілення в клінічній практиці) не є специфічною суто для хвороби Вільсона й може бути помилково розцінена

на користь інших захворювань [7]. Внаслідок відсутності вірогідних діагностичних критеріїв лікування overlap-синдромів є емпіричним й екстрапольованим із протоколів лікування первинних автоімунних захворювань печінки. Слід також пам'ятати при цьому, що затримка в ініціюванні специфічної терапії WD пов'язана з менш сприятливими клінічними результатами і ймовірністю необоротного пошкодження мозку [6].

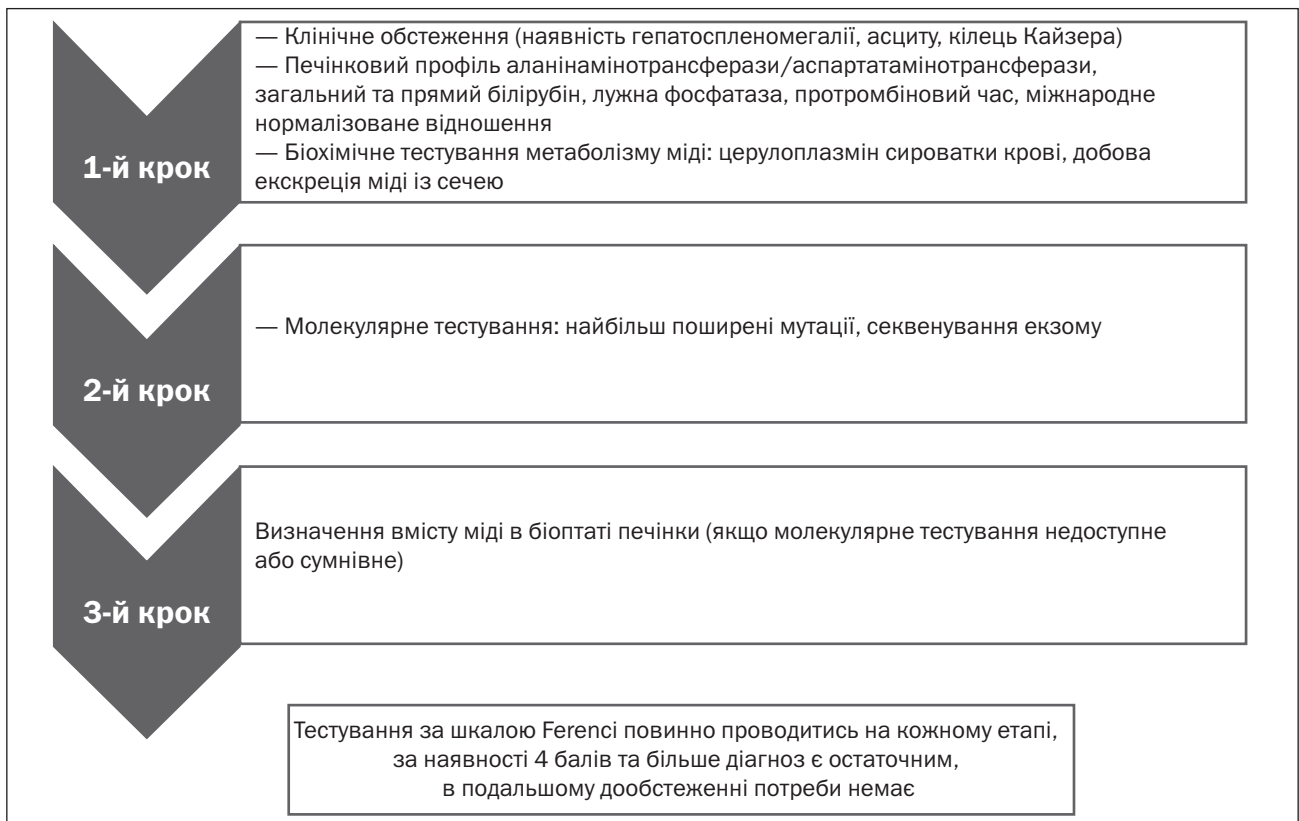
Таким чином, згідно з рекомендаціями ESPGHAN, WD слід враховувати при проведенні диференціальної діагностики в дітей старших від 1 року, які мають будь-які ознаки захворювання печінки, починаючи від безсимптомно підвищених сироваткових трансаміназ до цирозу з гепатоспленомегалією й асцитом або гострою печінковою недостатністю. Також WD слід виключати в пацієнтів із незрозумілими когнітивними, психічними або руховими розладами [6]. Діагностичне

**Таблиця 1. Педіатрична бальна шкала діагностики автоімунного гепатиту [5]**

Показники	Референтне значення	Бали
ANA/ASMA	≥ 1 : 20	1
	≥ 1 : 80	2
antiLKM-1	≥ 1 : 10	1
	≥ 1 : 80	2
antiLC-1	Позитивний	2
antiSLA	Позитивний	2
pANNA	Позитивний	1
IgG	> верхньої межі вікової норми	1
	> 1 : 20 верхньої межі вікової норми	2
Біопсія печінки	Сумісна з АІН	1
	Характерна для АІН	2
Відсутність вірусного гепатиту, хвороби Вільсона, неалкогольного стеатогепатиту й ознак медикаментозного ураження печінки	+	2
Ознаки позапечінкової автоімунної патології	+	1
Обтяжений сімейний анамнез за автоімунними захворюваннями	+	1
Холангіографія	Норма	2
	Патологічні зміни	-2
Інтерпретація результатів: ≥ 7 балів — вірогідний діагноз АІН, ≥ 8 балів — АІН		

**Таблиця 2. Діагностична шкала для хвороби Вільсона в дітей [6]**

Ознака	-1	0	1	2	4
Кільця Кайзера		Відсутні		Наявні	
Нейропсихіатричні симптоми, типові для WD (або типові зміни на МРТ головного мозку)		Відсутні		Наявні	
Кумбс-негативна гемолітична анемія та підвищення міді сироватки крові		Відсутні	Наявні		
Вміст міді в сечі (за відсутності гострого гепатиту)		Норма	1–2 норми	> 2 норм або норма, проте > 5 норм через 1 добу після проби з D-penicillamine	
Кількісне визначення міді в біоптаті печінки	Норма		< 5 норм	> 5 норм	
Роданінпозитивні гепатоцити (у разі неможливості виконати кількісне визначення міді в біоптаті печінки)		Відсутні	Наявні		
Рівень церулоплазміну в сироватці крові		> 0,2 г/л	0,1–0,2 г/л	< 0,1 г/л	
Характерні генетичні мутації		Відсутні	1		2
Інтерпретація: 0–1 бал — низька вірогідність WD, 2–3 бали — можлива WD, 4 бали або більше — WD					



**Рисунок 1. Діагностичний алгоритм при підозрі на WD [6]**

обстеження на WD повинно включати оцінку печінкових проб (сироваткові трансамінази, кон'югований і загальний білірубін; лужна фосфатаза і протромбіновий час/МНВ), церулоплазмін у сироватці та оцінку добової екскреції міді із сечею (рис. 1). Дослідження мутацій гена *ATP7B* має велику діагностичну цінність й може значно спростити діагностичний пошук [8]. Для прийняття рішення щодо діагнозу WD слід застосовувати систему балів Ferenczi [6].

## Висновки

Слід брати до уваги можливість співіснування аутоімунного гепатиту та хвороби Вільсона в дітей, тому рекомендовано проводити ретельний скринінг для виключення WD за поданим алгоритмом.

Однією з перших та єдиних ознак overlap-синдрому АІН й WD може бути зниження концентрації церулоплазму в сироватці крові, що вимагає проведення молекулярно-генетичного дослідження для виключення WD.

Лікування overlap-синдрому АІН й WD повинно спиратися на специфічні для обох нозологій протоколів й розпочинатися якомога швидше.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування:** фінансування не отримувалось.

**Інформація про внесок кожного з авторів:** *Н.Ю. Завгородня* — концепція роботи, аналіз літературних джерел і клінічних даних, узагальнення матеріалів,

написання тексту; *О.Ю. Лук'яненко* — збір та аналіз літературних джерел і клінічних даних, написання тексту, оформлення для публікації; *Н.О. Жигір* — збір та аналіз клінічних даних.

## References

1. Nielsen J, Christensen VB, Borgwardt L, Rasmussen A, Østrup O, Kjær MS. Prognostic molecular markers in pediatric liver disease - Are there any? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 Mar 1; 1865(3):577-586. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.12.018.
2. Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S93-9. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.009.
3. Rukunuzzaman M. Wilson's disease in Bangladeshi children: analysis of 100 cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015 Jun;18(2):121-7. doi: 10.5223/pghn.2015.18.2.121.
4. Dara N, Imanzadeh F, Sayyari AA, Nasri P, Hosseini AH. Simultaneous presentation of Wilson's disease and autoimmune hepatitis: a case report and review of literature. *Hepat Mon.* 2015 Jun 23;15(6):e29043. doi: 10.5812/hepatmon.29043.
5. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Nov 3. doi: 10.1097/MPG.0000000000001801.
6. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Feb;66(2):334-344. doi: 10.1097/MPG.0000000000001787.
7. Pronicki M. Wilson disease – liver pathology. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:71-75. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00007-0.
8. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology.* 2010 Dec;52(6):1948-56. doi: 10.1002/hep.23910.

Отримано 20.02.2019 ■

Завгородняя Н.Ю., Лукьяненко О.Ю., Жигирь Н.А.  
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

**Overlap-синдром болезни Вильсона — Коновалова и аутоиммунного гепатита:  
клинический случай**

**Резюме.** В статье приведены данные литературных источников и собственное наблюдение клинического случая сосуществования болезни Вильсона — Коновалова и аутоиммунного гепатита у подростка. Рассмотрены вопросы диагностики аутоиммунного гепатита и болезни Вильсона — Коновалова у детей в соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициоло-

гов. Акцентируется внимание на трудностях интерпретации клинических данных и оценки результатов лабораторно-инструментального обследования данной группы пациентов. Представлен алгоритм диагностики болезни Вильсона — Коновалова и аутоиммунного гепатита у детей.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона — Коновалова; аутоиммунный гепатит; дети

---

N.Yu. Zavorodnia, O.Yu. Lukianenko, N.O. Zhigir  
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

**Overlap of Wilson's disease and autoimmune hepatitis:  
a case report**

**Abstract.** The article presents review of literature and observation of the clinical case of Wilson's disease combined with autoimmune hepatitis in an adolescent. The questions of the diagnosis of autoimmune hepatitis and Wilson's disease in children are considered in accordance with the recommendations of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and

Nutrition. The attention is focused on the difficulties of interpreting clinical data and evaluating the results of laboratory and instrumental examination of this group of patients. An algorithm for diagnosing Wilson's disease and autoimmune hepatitis in children is presented.

**Keywords:** Wilson's disease; autoimmune hepatitis; children