

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf637112>

Лекарственно-ассоциированный нефротический синдром у ребёнка с болезнью Вильсона

С.С. Паунова^{1,2}, Н.В. Лабутина², М.Н. Зубавина², М.М. Шибиллова², Т.А. Скворцова²,
Т.В. Строкова^{1,3}, М.Э. Багаева^{1,3}, А.В. Никитин², К.К. До Егито², А.И. Сафина⁴, М.А. Даминова⁴,
М.В. Хорева¹, М.А. Русова¹, Н.А. Семенова⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия;

³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия;

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

⁵ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Болезнь Вильсона (БВ) (синонимы: болезнь Вильсона–Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) — редкое тяжёлое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печёночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях. Длительное латентное течение и полиморфизм клинической симптоматики вызывают трудности диагностики. БВ манифестирует как в детском и подростковом, так и в более старшем возрасте. Диагностика заболевания базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования (определение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови, экскреции меди с мочой) и молекулярно-генетического тестирования.

Комплексное лечение БВ в первую очередь подразумевает соблюдение медь-элиминирующей диеты. Обязательным условием эффективности лечения пациентов с данным заболеванием является пожизненное назначение хелаторной терапии. Препаратом выбора во всех возрастных группах является пеницилламин (производное пенициллина), имеющий значительное количество побочных эффектов. Нежелательные реакции на фоне терапии пеницилламином развиваются примерно в 30% случаев. К ним относятся изменения со стороны нервной системы (потеря вкуса, пиридоксин-дефицитный полиневрит), респираторной системы (интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзирующий альвеолит, синдром Гудпасчера), пищеварительной системы (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, афтозный стоматит, глоссит, внутрипечёночный холестаз, панкреатит), почек (нефрит, нефротический синдром, гематурия).

Описание клинического случая. Проанализирована история болезни девочки 6 лет с БВ. Особенность приведённого нами клинического случая заключается в латентном течении заболевания, которое было заподозрено при выявлении синдрома цитолиза в связи с обследованием по поводу эпизодических болей в животе. Дальнейшее обследование показало снижение концентрации церулоплазмينا, изначально пограничные значения экскреции меди с мочой и сомнительные значения в пробе с пеницилламином. Важным для установления диагноза явилось молекулярно-генетическое исследование, подтвердившее диагноз. Назначенная хелаторная терапия препаратом пеницилламина привела к нормализации показателей синдрома цитолиза, но вызвала серьёзные нежелательные явления в виде формирования нефротического синдрома, потребовавшего замены пеницилламина на триентин и назначения глюкокортикоидов. На фоне коррекции лечения достигнута стойкая клинико-лабораторная ремиссия нефротического синдрома при удовлетворительных показателях функций почек, печени и отсутствии проявлений цитолиза.

Заключение. Умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и концентрации билирубина, характерное к стандартному лечению, требует углублённого обследования, в том числе молекулярно-генетического, для исключения БВ. При выявлении побочного действия производных пеницилламина необходима немедленная коррекция патогенетической терапии с заменой хелаторного препарата.

Ключевые слова: болезнь Вильсона; клинический случай; дети; хелаторная терапия; пеницилламин; нежелательная реакция; нефротический синдром.

Как цитировать:

Паунова С.С., Лабутина Н.В., Зубавина М.Н., Шибиллова М.М., Скворцова Т.А., Строкова Т.В., Багаева М.Э., Никитин А.В., До Егито К.К., Сафина А.И., Даминова М.А., Хорева М.В., Русова М.А., Семенова Н.А. Лекарственно-ассоциированный нефротический синдром у ребёнка с болезнью Вильсона // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 1. С. 85–93. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf637112>

Рукопись получена: 16.10.2024

Рукопись одобрена: 15.11.2024

Опубликована online: 29.01.2025



DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf637112>

Drug-associated nephrotic syndrome in a child with Wilson's disease

Svetlana S. Paunova^{1,2}, Natalia V. Labutina², Maria N. Zubavina², Madina M. Shibilova², Tamara A. Skvortsova², Tatyana V. Strokova^{1,3}, Madlena E. Bagaeva^{1,3}, Artyom V. Nikitin², Claudia K. Do Egito², Asiya I. Safina⁴, Maria A. Daminova⁴, Marina V. Khoreva¹, Maria A. Rusova¹, Natalia A. Semenova⁵

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

² Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵ Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Wilson's disease (WD) (synonyms: Wilson–Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, hepatocerebral dystrophy) is a rare, severe, hereditary multisystem disorder that manifests itself primarily in liver, neurological, and psychiatric disorders due to excessive copper deposition in organs and tissues. The long latent course and polymorphism of clinical symptoms make diagnostics difficult. WD manifests itself in childhood, adolescence, and later in life. WD diagnostics is based on a combination of clinical symptoms, laboratory test data (determination of ceruloplasmin levels in the blood, copper excretion in the urine), and molecular genetic testing.

Complex treatment of WD primarily involves adherence to a copper-eliminating diet. A mandatory condition for the effectiveness of treatment of patients with WD is lifelong chelation therapy. The drug of choice in all age groups is penicillamine (a penicillin derivative), which has a significant number of side effects. Adverse reactions against the background of penicillamine therapy develop in about 30% of cases. These include changes in the nervous system (loss of taste, pyridoxine-deficiency polyneuritis), respiratory system (interstitial pneumonitis, diffuse fibrosing alveolitis, Goodpasture's syndrome), digestive system (decreased appetite, nausea, vomiting, diarrhea, aphthous stomatitis, glossitis, intrahepatic cholestasis, pancreatitis), kidneys (nephritis, nephrotic syndrome, hematuria).

CLINICAL CASE DESCRIPTION: The case history of a 6-year-old girl with WD is analyzed. The peculiarity of the clinical case presented by us is the latent course of the disease, which was suspected when cytolytic syndrome was detected in connection with an examination for episodic abdominal pain. Further examination showed a decrease in the concentration of ceruloplasmin, initially borderline values of copper excretion in urine, and questionable values in the penicillamine test. Molecular genetic testing was important for establishing the diagnosis, and confirming the diagnosis. Prescribed chelation therapy with penicillamine led to the normalization of cytolytic syndrome parameters, but caused serious adverse events in the form of nephrotic syndrome, which required replacing penicillamine with trientine and prescribing glucocorticoids. Against the background of treatment correction, stable clinical and laboratory remission of nephrotic syndrome was achieved with satisfactory renal and liver function parameters and no manifestations of cytolytic syndrome.

CONCLUSION: A moderate increase in biochemical markers of cytolytic syndrome, cholestasis, and bilirubin concentration, refractory to standard treatment, requires in-depth examination, including molecular genetics, to exclude WD. If side effects of penicillamine derivatives are detected, immediate correction of pathogenetic therapy with replacement of the chelating drug is necessary.

Keywords: Wilson's disease; clinical case; children; chelation therapy; penicillamine; adverse drug reaction; nephrotic syndrome.

To cite this article:

Paunova SS, Labutin NV, Zubavina MN, Shibilova MM, Skvortsova TA, Strokova TV, Bagaeva ME, Nikitin AV, Do Egito CK, Safina AI, Daminova MA, Khoreva MV, Rusova MA, Semenova NA. Drug-associated nephrotic syndrome in a child with Wilson's disease. *Russian Medicine*. 2025;31(1):85–93. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf637112>

Received: 16.10.2024

Accepted: 15.11.2024

Published online: 29.01.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Вильсона (БВ) (синонимы: болезнь Вильсона–Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) — редкое (орфанное) тяжёлое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печёночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1, 2].

По данным Федерального регистра орфанных заболеваний¹, в России в 2014 и 2015 годах было зарегистрировано всего 572 и 602 пациента с диагнозом БВ, что составило 0,39 и 0,41 на 100 000 населения соответственно (из них детей — 16,9%) [3]. Реальная распространённость заболевания предполагается более высокой.

Длительное латентное течение и полиморфизм клинической симптоматики вызывают трудности диагностики. БВ манифестирует как в детском и подростковом, так и в более старшем возрасте. У большинства пациентов клинические проявления дебютируют в возрасте 10–20 лет, однако описаны случаи первых клинических проявлений болезни как в более раннем возрасте (5 лет), так и в более старшем (70 лет) [2, 4, 5].

Комплексное лечение БВ в первую очередь подразумевает соблюдение медь-элиминирующей диеты (исключение продуктов, содержащих медь, запрет на приготовление пищи в медной посуде). Обязательным условием эффективности лечения пациентов с БВ является пожизненное назначение хелаторной терапии. Препаратом выбора во всех возрастных группах является пеницилламин (производное пенициллина).

Нежелательные реакции на фоне терапии пеницилламином развиваются примерно в 30% случаев. К ним относятся изменения со стороны нервной системы (потеря вкуса, пиридоксин-дефицитный полиневрит), респираторной системы (интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзирующий альвеолит, синдром Гудпасчера), пищеварительной системы (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, афтозный стоматит, глоссит, внутрипечёночный холестаза, панкреатит), почек (нефрит, нефротический синдром, гематурия) [6].

С 1964 по 2023 год в мировой литературе опубликовано не более 30 работ на тему влияния пеницилламина на почки у детей, большинство из этих работ представлены клиническими наблюдениями.

Целью данной публикации является описание редкого клинического случая развития нефротического синдрома у девочки 6 лет с БВ через 6 мес. от начала терапии пеницилламином.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

У девочки 6 лет при амбулаторном обследовании в связи с наличием жалоб на периодические боли в животе выявлены минимальное повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза 104 Ед./л, аспартатаминотрансфераза 60 Ед./л) и ультразвуковые признаки гепатомегалии. У пациентки были исключены вирусные гепатиты В, С. Назначенные гепатопротекторы и желчегонные препараты в течение 2 мес. терапии значимого эффекта не дали: сохранялись синдром цитолиза — активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в 1,5–2,0 раза выше верхней границы нормы (ВГН) — и выявленные ранее при ультразвуковом исследовании (УЗИ) изменения. Зарегистрирована низкая концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови (3 мг/дл при норме 20–60 мг/дл), базальная экскреция меди с мочой составила 50 мкг/сут.

Ребёнок был направлен на обследование в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи с жалобами на редкие, умеренные боли в животе без чёткой локализации и связи с приёмом пищи, купирующиеся самостоятельно, и изменениями в биохимическом анализе крови (синдром цитолиза, снижение концентрации церулоплазмينا).

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре физическое развитие среднее, пропорциональное (Z-Score индекса массы тела 0,74). Кожные покровы физиологической окраски, чистые, выражен гипертрихоз на конечностях, лёгкая пальмарность, капиллярит на щеках и груди. Сердечно-лёгочная деятельность удовлетворительная. Язык у корня слегка обложен белым налётом. Живот мягкий при пальпации, чувствительный в эпигастральной области, сигмовидная кишка спазмирована. Печень пальпировалась на вдохе по правой среднеключичной линии +2 см, по парастеральной линии +2 см, по срединной линии +3 см, мягко-эластичной консистенции. Селезёнка не пальпировалась. Физиологические отправления в норме.

При обследовании в биохимическом анализе крови сохранялся синдром цитолиза, определялись небольшое повышение концентрации холестерина (5,69 ммоль/л), дислипидемия (концентрация липопротеинов низкой плотности 4,07 ммоль/л), снижение концентрации меди в крови до 0,076 мкг/мл (норма 0,85–1,80 мкг/мл). Наблюдалось почти 20-кратное снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови — 1,683 мг/дл при норме

¹ Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902344557>

20–60 мг/дл); трёхкратное повышение экскреции меди с мочой — 139,3 мкг/сут при норме 3–45 мкг/сут. При этом проба с пеницилламином (20 мг/кг в сутки в 2 приёма) была сомнительной: экскреция меди с мочой составила 663,9 мкг/сут при норме 600–800 мкг/сут. Сохранялись эхографические признаки увеличения и диффузных изменений паренхимы печени, по данным эластографии печени определялся фиброз стадии F0 по шкале METAVIR, стеатоз стадии S0. Неврологической симптоматики, изменений со стороны глаз, кожи, других органов и систем не выявлено. В анализах мочи, биохимическом анализе крови, а также на УЗИ признаков интерстициального и гломерулярного поражения почек не наблюдалось.

Для подтверждения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова: секвенирование нового поколения по панели генов, ассоциированных с нарушением обмена меди и железа (*ATP7A*, *ATP7B*, *CP*, *TF*, *HEPC*, *PANK2*, *PLA2G6*, *ATP13A2*, *FTL*, *HFE*, *HJV*, *TFR2*, *SLC40A1*, *WDR45*, *C2ORF37*), в формате трио (ребёнок и родители), при котором выявлен ранее многократно описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *ATP7B* (chr13:51958361T>TG) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания: NM_000053.4:c.2304dup, p.(Met769HisfsTer26); rs137853287 [7, 8]. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database с аллельной частотой 0,011171%. Выявлен также второй, ранее не описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *ATP7B* (chr13:51958536A>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к синонимичной замене, — NM_000053.4:c.2130T>G, p.(Gly710=). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database. Алгоритмы предсказания патогенности дают противоречивые сведения: MMSplice, squirls, SPIP, NetGene2 расценивают данный вариант как нейтральный, в то время как Alternative Splice Site Predictor, FruitFly, FSplice оценивают его как вероятно патогенный. Выявленные варианты в гене *ATP7B* расположены в транспозиции: вариант chr13:51958361T>TG выявлен в гетерозиготном состоянии у матери; вариант chr13:51958536A>C — в гетерозиготном состоянии у отца. По совокупности данных, в соответствии с критериями, установленными в Руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования [9], а также с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики [10] вариант NM_000053.4:c.2130T>G, p.(Gly710=) квалифицирован как вероятно патогенный (PM2, PP3, PM3, PP4).

Установлен диагноз «болезнь Вильсона, печёночная форма». В возрасте 6 лет 2 мес. ребёнку назначена патогенетическая терапия: диета с исключением продуктов с повышенным содержанием меди и хелаторная терапия

пеницилламином в дозе 250 мг/сут (11 мг/кг в сутки) в 2 приёма за 60 мин до еды постоянно. В связи с хорошей переносимостью терапии через неделю дозу препарата увеличили до терапевтической (20 мг/кг в сутки). Совместно с хелаторной терапией ребёнок получал пиридоксин в дозе 10 мг/сут, а также курсы гепатопротекторов, желчегонных средств.

В контрольных биохимических анализах крови в течение первых 2 мес. терапии отмечено повышение содержания трансаминаз до 3,5–4,0 норм от ВГН с последующим снижением через 3 мес. и полной нормализацией содержания трансаминаз через 6 мес. от начала патогенетической терапии. Суточная экскреция меди с мочой составила 195 мкг/сут при определении через полгода от начала терапии пеницилламином. Через 6 мес. от начала хелаторной терапии родители заметили у девочки увеличение живота, отёки на лице. Ребёнок существенно прибавил в весе. Амбулаторно эхографически выявлено наличие большого количества жидкости в брюшной полости. Девочка была госпитализирована в нефрологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы с выраженными периферическими отёками, асцитом (по данным УЗИ).

В биохимическом анализе крови отмечено снижение концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови (41 и 16 г/л соответственно), повышение концентрации холестерина в сыворотке крови (12,1 ммоль/л). Признаков нарушения функций почек не выявлено. Протеинурия в разовых порциях мочи составила 9,3 г/л, суточная протеинурия была в пределах 18 г.

Лечение

На основании анамнеза, клинико-лабораторных и эхографических показателей выставлен диагноз «N04.8 — вторичный (лекарственный) нефротический синдром, дебют» и начата патогенетическая терапия преднизолоном из расчёта 60 мг/м² в сутки. Попытка снижения дозы пеницилламина не продемонстрировала эффективности относительно изменений со стороны почек. Принимая во внимание прогрессирующее течение заболевания при отсутствии терапии, учитывая выраженную побочную реакцию на пеницилламин, консилиум в составе нефрологов, гастроэнтерологов и клинических фармакологов принял решение назначить по жизненным показаниям незарегистрированный в Российской Федерации препарат триентин перорально в дозе 250 мг 2 раза в сутки, в соответствии со статьями 47 и 48 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». На фоне терапии глюкокортикоидами и коррекции патогенетической терапии основного заболевания была достигнута клинико-лабораторная ремиссия нефротического синдрома (нормализация протеинограммы, мочевого синдрома) (рис. 1).

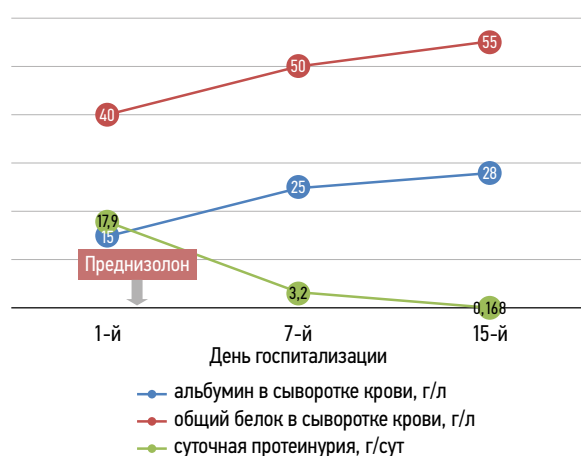


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей ребёнка с болезнью Вильсона и нефротическим синдромом на фоне терапии преднизолоном (по дням пребывания в стационаре). © Эко-Вектор, 2025.

Fig. 1. Dynamics of laboratory parameters of a child with Wilson's disease and nephrotic syndrome during prednisolone therapy (by days of hospital stay). © Eco-Vector, 2025.

Исход и результаты последующего наблюдения

Ребёнок выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом «N04.8 — вторичный (лекарственный) нефротический синдром, дебют, стероидчувствительный вариант; функция почек сохранена; E83.0 — болезнь Вильсона, печёночная форма, стадия хронического гепатита».

По окончании стандартного курса глюкокортикоидов при лечении нефротического синдрома преднизолон был отменён. В контрольных анализах мочи и крови отклонений от нормы не выявлено. Девочка продолжает получать лечение триентином в дозе 500 мг/сут, переносимость

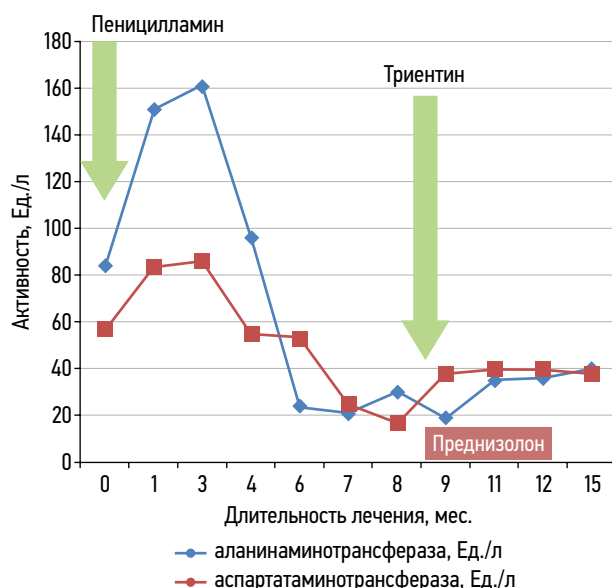


Рис. 2. Динамика активности трансаминаз на фоне терапии хелаторами меди и преднизолоном. © Эко-Вектор, 2025.

Fig. 2. Dynamics of transaminase activity during therapy with copper chelators and prednisolone. © Eco-Vector, 2025.

терапии удовлетворительная. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение содержания трансаминаз до 2 норм от ВГН, которое при назначении гепатопротективной терапии приближалось к верхнему пределу референсных значений (рис. 2), на УЗИ признаков прогрессирования БВ не зарегистрировано. Суточная экскреция меди через 12 и 15 мес. общей хелаторной терапии составила 230,9 и 233,6 мкг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые случай развития нефротического синдрома у мальчика 10 лет с БВ, получавшего пеницилламин, был описан в 1959 году [11].

В 1998 году у 12-летнего подростка с БВ после 2 нед. приёма пеницилламина появились значимая протеинурия, отёки, что было расценено как дебют нефротического синдрома. Проведена нефробиопсия, на которой установлена болезнь минимальных изменений. Пациенту назначили терапию преднизолоном в дозе 40 мг/кг в сутки и заменили пеницилламин на триентин. В результате достигнута клинико-лабораторная ремиссия нефротического синдрома [12].

Особого внимания заслуживает описание развития васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, у девочки 13 лет с БВ [13]. Пациентка принимала пеницилламин в течение 5 лет и обратилась в отделение неотложной помощи из-за кровохарканья и одышки. По данным компьютерной томографии лёгких у неё выявлено диффузное лёгочное кровотечение (рис. 3). В крови обнаружен высокий титр антител к миелопероксидазе. В анализах мочи присутствовали микроскопическая гематурия и протеинурия. Результаты нефробиопсии свидетельствовали о развитии пауци-имунного гломерулонефрита с формированием клеточно-фиброзных полулуний в 39% гломерул (рис. 4). Тяжесть состояния ребёнка была обусловлена нарастающей дыхательной недостаточностью, что потребовало респираторной поддержки. Пеницилламин заменили на триентин. После 3 сеансов плазмафереза, трёхкратного внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона (1 г/сут) с последующим назначением циклофосамида 750 мг/м², преднизолона 60 мг/сут и микофенолата мофетила в дозе 1500 мг/сут состояние пациентки существенно улучшилось. Через несколько дней дыхательная недостаточность была купирована, гематурия и протеинурия в моче исчезли через 5 мес. от начала лечения. Титр антител к миелопероксидазе значительно снизился в течение 17 мес. после отмены пеницилламина [13].

Результатом изучения клинических наблюдений явилось формирование нескольких гипотез, объясняющих патогенез влияния пеницилламина на почки. Одна из них заключается в том, что пеницилламин может выступать в роли гаптена, формируя иммунные комплексы, поражающие структуры капилляров клубочка. Другая гипотеза

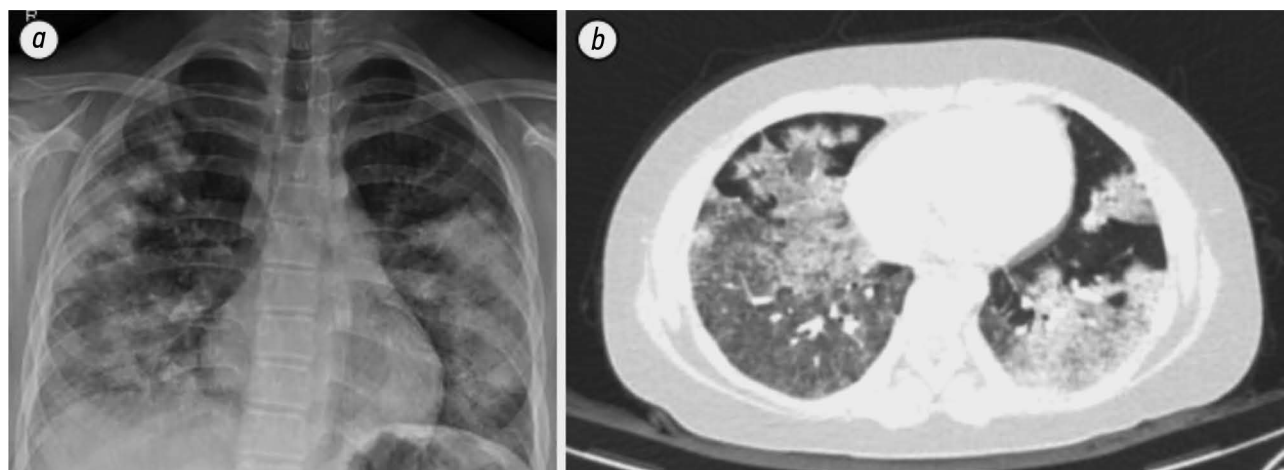


Рис. 3. Рентгенография (а) и компьютерная томография (b) лёгких пациентки 13 лет с болезнью Вильсона и васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: а — двусторонняя обширная очаговая консолидация; b — мультифокальное пятнистое помутнение по типу матового стекла, соответствующее диффузному лёгочному кровоизлиянию [13]. © Корейская академия медицинских наук, 2019.

Fig. 3. Radiography (a) and computed tomography (b) of the lungs of a 13-year-old female patient with Wilson's disease and anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a — radiographic bilateral extensive focal consolidation; b — multifocal patchy ground-glass opacity corresponding to diffuse pulmonary hemorrhage [13]. © The Korean Academy of Medical Sciences, 2019.

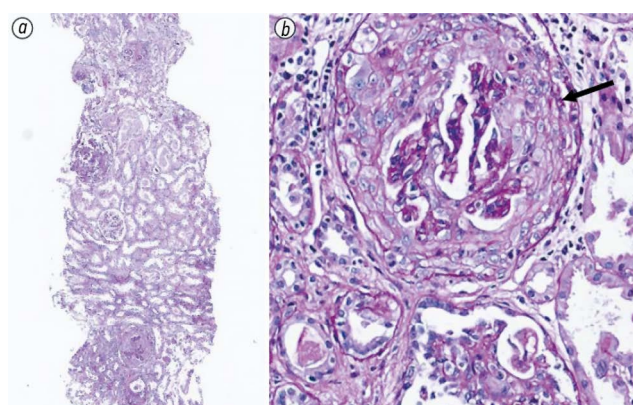


Рис. 4. Световая микроскопия нефробиоптата пациентки 13 лет с болезнью Вильсона и васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Стрелкой показаны фиброзно-клеточные полулуния в 39% клубочков в биоптате (PAS — йодная кислота, краситель Шиффа): а — $\times 40$; b — $\times 400$ [13]. © Корейская академия медицинских наук, 2019.

Fig. 4. Light microscopy of a renal biopsy specimen from a 13-year-old female patient with Wilson's disease and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. The arrow shows fibrocellular crescents in 39% of glomeruli in the biopsy specimen (PAS — periodic acid, Schiff): a — $\times 40$; b — $\times 400$, representative crescent (arrow) [13]. © The Korean Academy of Medical Sciences, 2019.

касается возможности разделения пеницилламином ревматоидного фактора на маленькие субъединицы, которые в составе иммунных комплексов откладываются в гломерулярной мембране в виде мелких депозитов, определяемых при электронной микроскопии.

При этом морфологическая картина поражения почечной ткани может быть самой разнообразной и варьировать от болезни минимальных изменений, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии до тяжёлых изменений

клубочков в рамках быстро прогрессирующего гломерулонефрита [14–16].

Особенность приведённого нами клинического случая заключается в латентном течении заболевания у девочки 6 лет, которое было заподозрено при выявлении синдрома цитолиза в связи с обследованием по поводу эпизодических болей в животе. Дальнейшее обследование показало снижение концентрации церулоплазмينا, изначально пограничные значения экскреции меди с мочой и сомнительные значения в пробе с пеницилламином. Важным для установления диагноза стало проведение молекулярно-генетического исследования, подтвердившего диагноз. Назначенная хелаторная терапия препаратом пеницилламина привела к нормализации показателей синдрома цитолиза, но вызвала серьёзные нежелательные явления в виде формирования нефротического синдрома, потребовавшего замены пеницилламина на триентин и назначения глюкокортикоидов.

По данным литературы, появление побочных реакций на лечение пеницилламином возможно в разные по длительности периоды времени [13], что требует постоянного динамического наблюдения за пациентами и немедленной коррекции патогенетической терапии (замены препарата, но не отмены).

Триентин обладает меньшими побочными действиями по сравнению с пеницилламином и цинксодержащими препаратами [17]. В конце 2023 года триентин зарегистрирован и применяется в России, что позволяет персонализировать хелаторную терапию у пациентов с различными нарушениями обмена.

В настоящее время нет единого мнения о стратегии лечения и необходимости назначения иммуносупрессивной терапии (преднизолона) больным с нефропатиями, особенно если учитывать разнообразие клинической

и морфологической картины индуцированного пеницил-ламинном поражения почек. Считается, что применение глюкокортикоидов оправдано в случаях массивной протеинурии и появления экстраренальных признаков нефротического синдрома. В ряде случаев рекомендуется проведение нефробиопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей дошкольного возраста при БВ редко выявляется развёрнутая клиническая картина заболевания. Преобладающим признаком болезни является поражение гепатобилиарной системы. Умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и концентрации билирубина, рефрактерное к стандартному лечению, требует углублённого обследования для исключения БВ, в том числе молекулярно-генетического. При выявлении побочного действия производных пенициллина необходима немедленная коррекция патогенетической терапии с заменой хелаторного препарата.

Назначение глюкокортикоидной терапии зависит от степени протеинурии и требуется при развитии нефротического синдрома. В случае наличия или присоединения развёрнутого мочевого синдрома для уточнения морфологического варианта гломерулярных или интерстициальных изменений в почках необходимо рассмотреть вопрос о проведении нефробиопсии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

Участие авторов. С.С. Паунова — курация, лечение пациента, обзор литературы, написание текста; Н.В. Лабутина, М.Н. Зубавина, М.Э. Багаева, М.В. Хорева — курация, лечение пациента; М.М. Шибиллова, Т.А. Скворцова, Т.В. Строкова, А.В. Никитин — лечение пациента, сбор и анализ литературных

источников; К.К. До Егито — лечение пациента; А.И. Сафина — консультирование пациента, сбор и анализ литературных источников; М.А. Даминова — обзор литературы, редактирование статьи; М.А. Русова — сбор и анализ литературных источников; Н.А. Семенова — консультирование пациента, редактирование статьи. Все авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы и гарантировали, что вопросы, связанные с точностью или добросовестностью любой части работы, будут должным образом рассмотрены и решены.

Информированное согласие на публикацию персональных данных. Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на публикацию медицинских данных и фотографий (с закрытием лица) в Российском медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 16.09.2024).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. None.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no relationships, activities or interests (personal, professional or financial) with third parties (commercial, non-commercial, private) whose interests may be affected by the content of the article, as well as no other relationships, activities or interests over the past three years that must be reported.

Authors' contribution. S.S. Paunova — supervision, patient treatment, literature review, writing the text; N.V. Labutina, M.N. Zubavina, M.E. Bagaeva, M.V. Khoreva — supervision, patient treatment; M.M. Shibilova, T.A. Skvortsova, T.V. Strokova, A.V. Nikitin — patient treatment, collection and analysis of literary sources; C.K. Do Egitto — patient treatment; A.I. Safina — patient consultation, collection and analysis of literary sources; M.A. Daminova — literature review, editing the article; M.A. Rusova — literature review, collection and analysis of literary sources; N.A. Semenova — patient consultation, editing the article. Thereby, all authors provided approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Informed consent. Written consent was obtained from the patient/patients/representative of the patient/representatives of the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in the Russian Medicine (date of signing 16.09.2024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. <https://www.orpha.net/> [Internet]. Wilson disease [cited: 10.09.2024]. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/905?name=Wilson&mode=name>
2. Clinical guidelines "Copper metabolism disorders (Wilson's disease)" [Internet]. [cited: 08.09.2024]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2 (In Russ.)
3. Krasilnikova EYu, Sokolov AA. Analysis of situation in the sphere of health care and drug supply of patients, suffering from rare diseases in the period 2013–2015. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2016;(3–4):42–51. EDN: VVWKL
4. Guindi M. Wilson disease. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(6):415–422. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.008
5. Strokova OA, Gerasimenko IV, Zvereva SI, et al. Wilson–Konovalov disease: epidemiology, diagnostics, treatment. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2021;(3):15–20. EDN: NBVUCB
6. Mejias SG, Ramphul K. *Penicillamine*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [Internet]. [cited: 15.09.2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513316/>
7. Wang Y, Fang J, Li B, et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with Wilson's disease from Yunnan province

where ethnic minorities gather. *Front Genet.* 2023;14:1142968. doi: 10.3389/fgene.2023.1142968

8. Nayagam JS, Jeyaraj R, Foskett P, et al. ATP7B genotype and chronic liver disease treatment outcomes in Wilson disease: worse survival with loss-of-function variants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(5):1323–1329.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2022.08.041

9. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3–24. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-24 EDN: JZLJUE

10. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2017;19(5):606. doi: 10.1038/gim.2017.18 Erratum in: *Genet Med.* 2013;15(7):565–574. doi: 10.1038/gim.2013.73

11. Fellers FX, Shahidi NT. The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy. *Am J Dis Child.* 1959;98:669.

12. Siafakas CG, Jonas MM, Alexander S, et al. Early onset of nephrotic syndrome after treatment with D-penicillamine in a patient

with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(12):2544–2546. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00715.x

13. Kang S, Cho MH, Hyun H, et al. A pediatric case of a D-penicillamine induced ANCA-associated vasculitis manifesting a pulmonary-renal syndrome. *J Korean Med Sci.* 2019;34(24):e173. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e173

14. Davison AM, Day AT, Golding JR, Thomson D. Effect of penicillamine on the kidney. *Proc R Soc Med.* 1977;70 (Suppl. 3):109–113.

15. Athanasopoulou D, Lionaki S, Skalioti C, et al. Drug-induced podocytopathies: report of four cases and review of the literature. *Life (Basel).* 2023;13(6):1264. doi: 10.3390/life13061264

16. Dang J, Chevalier K, Letavernier E, et al. Kidney involvement in Wilson's disease: a review of the literature. *Clin Kidney J.* 2024;17(4):sfae058. doi: 10.1093/ckj/sfae058

17. Lee EJ, Woo MH, Moon JS, Ko JS. Efficacy and safety of D-penicillamine, trientine, and zinc in pediatric Wilson disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):261. doi: 10.1186/s13023-024-03271-1

ОБ АВТОРАХ

* **Паунова Светлана Стояновна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0001-8046-2341;
eLibrary SPIN: 2865-1325;
e-mail: ss_paunova@mail.ru

Лабутина Наталья Викторовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0009-0005-6887-1720;
eLibrary SPIN: 6713-4736;
e-mail: natalay.l@yandex.ru

Зубавина Мария Николаевна;
ORCID: 0009-0007-2870-0905;
eLibrary SPIN: 5624-7286;
e-mail: nefrolog@mail.ru

Шибилова Мадина Магомедовна;
ORCID: 0009-0008-7281-5205;
e-mail: mado7777@inbox.ru

Скворцова Тамара Андреевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6525-8665;
eLibrary SPIN: 6178-3323;
e-mail: 79151289538@yandex.ru

Строкова Татьяна Викторовна, д-р мед. наук, профессор РАН;
ORCID: 0000-0002-0762-0873;
eLibrary SPIN: 4467-8048;
e-mail: strokova_t.v@mail.ru

Багаева Мадлена Энверовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1752-6901;
eLibrary SPIN: 7566-6985;
e-mail: med3794@yandex.ru

Никитин Артем Вячеславович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-8837-9243;
eLibrary SPIN: 8098-7447;
e-mail: artem_i_am@mail.ru

До Егито Клаудиа Кристоваовна;
ORCID: 0000-0003-4109-6603;
e-mail: claudiaavgustina@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Svetlana S. Paunova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 1 Ostrovitjanova st, Moscow, Russia, 117997;
ORCID: 0000-0001-8046-2341;
eLibrary SPIN: 2865-1325;
e-mail: ss_paunova@mail.ru

Natalia V. Labutina, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0009-0005-6887-1720;
eLibrary SPIN: 6713-4736;
e-mail: natalay.l@yandex.ru

Maria N. Zubavina;
ORCID: 0009-0007-2870-0905;
eLibrary SPIN: 5624-7286;
e-mail: nefrolog@mail.ru

Madina M. Shibilova;
ORCID: 0009-0008-7281-5205;
e-mail: mado7777@inbox.ru

Tamara A. Skvortsova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6525-8665;
eLibrary SPIN: 6178-3323;
e-mail: 79151289538@yandex.ru

Tatyana V. Strokova, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-0762-0873;
eLibrary SPIN: 4467-8048;
e-mail: strokova_t.v@mail.ru

Madlena E. Bagaeva, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1752-6901;
eLibrary SPIN: 7566-6985;
e-mail: med3794@yandex.ru

Artyom V. Nikitin, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-8837-9243;
eLibrary SPIN: 8098-7447;
e-mail: artem_i_am@mail.ru

Claudia K. Do Egito;
ORCID: 0000-0003-4109-6603;
e-mail: claudiaavgustina@mail.ru

Сафина Асия Ильдусовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3261-1143;
eLibrary SPIN: 5470-3077;
e-mail: safina_asia@mail.ru

Даминова Мария Анатольевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-6445-0893;
eLibrary SPIN: 6668-9918;
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Хорева Марина Викторовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6224-2510;
eLibrary SPIN: 2092-5036;
e-mail: mv@rsmu.ru

Русова Мария Андреевна;
ORCID: 0009-0004-7584-5267;
e-mail: rusova.maria@yandex.ru

Семенова Наталия Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7041-045X;
eLibrary SPIN: 7697-7472;
e-mail: semenova@med-gen.ru

Asiya I. Safina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-3261-1143;
eLibrary SPIN: 5470-3077;
e-mail: safina_asia@mail.ru

Maria A. Daminova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-6445-0893;
eLibrary SPIN: 6668-9918;
e-mail: daminova-maria@yandex.ru

Marina V. Khoreva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6224-2510;
eLibrary SPIN: 2092-5036;
e-mail: mv@rsmu.ru

Maria A. Rusova;
ORCID: 0009-0004-7584-5267;
e-mail: rusova.maria@yandex.ru

Natalia A. Semenova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7041-045X;
eLibrary SPIN: 7697-7472;
e-mail: semenova@med-gen.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author