

Диагностические особенности семейного случая болезни Вильсона–Коновалова

Г.Р.Бикбавова¹, Е.Ю.Хомутова¹,
Т.В.Третьякова², Л.В.Михалева²,
Е.О.Васильева¹, И.В.Сутягин¹

¹Омский государственный медицинский
университет МЗ РФ, Омск

²Областная клиническая больница, Омск

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – нарушение обмена меди, возникшее в результате мутации гена АТР7В, кодирующего синтез медь-транспортующей АТФ-азы. Диагноз устанавливается на основании клинических, биохимических и генетических маркеров указывающих на нарушение обмена меди. Развернутая клиническая симптоматика представлена, как правило, симптомами поражения печени и нейропсихическими проявлениями. Тяжесть поражения печени может варьировать от асимптоматического повышения трансаминаз до клиники гепатита, цирроза и фульминантной печеночной недостаточности. Кольцо Кайзера–Флейшера выявляется у 95% пациентов с неврологическими симптомами. У детей, страдающих БВК, кольцо Кайзера–Флейшера обычно не обнаруживается. Если заболевание диагностировать на ранней стадии, вероятность его эффективного лечения повышается и приводит к регрессу его проявлений. Знание клинической картины БВК важно для врачей различных специальностей: гастроэнтерологов, гепатологов, неврологов, психиатров и педиатров. В литературе отсутствуют данные о результатах лечебно-диагностического мониторинга за семьями с болезнью Вильсона–Коновалова и о необходимости междисциплинарного подхода к этому заболеванию.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, медь, гепатит, АТР7В.

Diagnostic Features of the Family Case of Wilson–Konovalov's Disease

G.R.Bikbavova¹, E.Yu.Khomutova¹,
T.V.Tretyakova², L.V.Mikhaleva², E.O. Vasilieva¹,
I.V.Sutyagin¹

¹Omsk State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Omsk

²Regional Clinical Hospital, Omsk

Wilson–Konovalov's disease is a genetic disorder of copper metabolism resulting from the defective function of a copper transporting P-type ATPase, АТР7В. Studies have identified the role of copper in disease pathogenesis and clinical, biochemical, and genetic markers that can be useful in diagnosis. Clinical manifestations of Wilson–Konovalov's disease may vary, but usually the present symptoms are hepatic or neuropsy-

chiatric. Hepatic manifestations may range from asymptomatic minor biochemical disturbances to acute but mostly chronic hepatitis, cirrhosis, or severe fulminant liver failure. Kayser–Fleischer rings are present in 95% of patients with neurological symptoms. In children with Wilson–Konovalov's disease, Kayser–Fleischer rings are usually absent. The diagnosis is easily overlooked but if discovered early, effective treatments that will prevent or reverse many manifestations of this disorder are available. Knowledge of the clinical picture and the treatment of the disease is important to a general physician and to specialists in gastroenterology, hepatology, neurology, psychiatry, and pediatrics. There is no data on the results of medical diagnostic monitoring of families with Wilson–Konovalov's disease and the need for an interdisciplinary approach to this disease in the literature.

Key words: Wilson–Konovalov's disease, copper, hepatitis, АТР7В.

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, прогрессирующая гепатолентикулярная дегенерация) – редкое аутосомно-рецессивное прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит нарушение метаболизма меди, приводящее к избыточному ее накоплению в печени, центральной нервной системе (ЦНС), а также в других органах и тканях [1]. Частота встречаемости заболевания в популяции колеблется от 1:30 000 до 1:100 000. Гетерозиготное носительство дефектного гена достигает частоты 1:1100. В последние годы число диагностируемых случаев БВК возрастает [3, 4, 8].

Причиной развития БВК является мутация гена АТР7В, кодирующего синтез медь-транспортующей АТФ-азы. В настоящее время известно около 500 мутаций АТР7В, из которых 380 достоверно могут участвовать в генезе заболевания. Каждая из множества генных мутаций влечет за собой неодинаковую степень нарушений транспорта меди, а это значит, что биохимические данные и клинические проявления в семьях пациентов, страдающих БВК, могут варьировать [2, 3]. Ранее считалось, что патология проявляется только при гомозиготном носительстве мутаций гена АТР7В. Сейчас доказано, что люди с гетерозиготным носительством этого гена могут иметь как субклинические проявления в виде лабораторных изменений, так и развернутую клиническую картину [6, 7]. Ген, отвечающий за развитие БВК, не является абсолютно рецессивным и при повышенном алиментарном поступлении меди в организм или воздействии неблагоприятных факторов (интоксикация, инфекция и др.) заболевание может проявиться в полной мере [7, 9].

Развернутая клиническая симптоматика характеризуется значительным разнообразием, обусловленным тем, что недостаточная экскреция меди приводит к ее накоплению в различных органах и системах. Первоначально медь накапливается в печени. Тяжесть поражения может быть самой разной: от умеренного повышения трансаминаз до клиники острой печеночной недостаточности и цирроза печени. От начальных симптомов поражения печени до возникновения нарушений со стороны ЦНС может пройти порядка десяти лет. Медь откладывается также в роговице глаза (кольцо Кайзера–Флейшера), почках, сердце, костях [3, 9]. Кольцо Кайзера–Флейшера, как правило, определяется уже вместе с клиническими признаками поражения ЦНС, хотя его наличие может быть единственным проявлением болезни [10, 11].

Типичным для БВК является снижение церулоплазмينا в сыворотке крови, повышение показателей свободной меди сыворотки, увеличение суточной экскреции меди с мочой, повышение содержания меди в ткани, выявление мутаций в гене АТР7В [9, 10]. Сывороточный церулоплазмин не является абсолютным критерием диагноза БВК, поскольку его снижение в сыворотке крови отсутствует у 5–15% больных БВК. Помимо переносчика меди, церулоплазмин – это белок острой фазы, что отражается на его показателях при наличии активного воспаления. Таким образом, церулоплазмин может снижаться согласно механизмам развития гепатоцеребральной дистрофии и одновременно повышаться, реагируя как острофазовый белок [10]. Кроме того, антисыворотка, которая используется в иммунологических методиках, может реагировать не только с церулоплазмином, но и подвергнуться перекрестной реакции с апоцерулоплазмином (предшественником церулоплазмينا), что может привести к ложному увеличению истинных показателей [12].

В гастроэнтерологическом отделении БУЗОО «Областная клиническая больница» находится под наблюдением семья из 3 человек (два брата и их мать) с болезнью Вильсона–Коновалова.

Пациент И., 21 год (1996 года рождения). В 2013 г. при прохождении военной медицинской комиссии в лабораторных исследованиях было выявлено повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в 4 раза, общего холестерина – до 6,29 ммоль/л и триглицеридов – до 3,03 ммоль/л. В процессе поиска причины цитолиза пациент обследовался у гастроэнтерологов, инфекционистов. Исключены вирусные, аутоиммунные, паразитарные заболевания печени. На фоне приема урсодезоксихолевой кислоты и адеметионина повышение печеночных трансаминаз сохранялось. Самочувствие пациента при этом не страдало, жалобы отсутствовали. Проводилась дифференциальная диагностика с гемохроматозом: изменений показателей железа крови, ОЖСС, ферритина не выявлено. При осмотре офтальмологом – кольца Kayser–Fleischer нет. Показатели церулоплазмينا в пределах нормальных значений. В сентябре 2014 г. была выполнена биопсия печени, которая выявила картину выраженного диффузного макро-, микровезикулярного стеатоза печени, септального фиброза. В процессе динамического наблюдения за пациентом обращало на себя внимание сохраняющееся повышение трансаминаз до 3–6 норм, повышение уровня триглицеридов и ЛПОНП – до 2 норм. Было сделано предположение о том, что у пациента неалкогольная жировая болезнь печени: неалкогольный стеатогепатит, активность 2, фиброз 3 по шкале NAS на фоне семейной гипертриглицеридемии IV фенотипа. Назначена гиполипидемическая терапия. В 2015 г. впервые госпитализирован в отделение гастроэнтерологии БУЗОО ОКБ. Объективные данные: состояние удовлетворительное, сознание ясное, телосложение правильное, тип конституции нормостенический. ИМТ 22 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Дыхание – везикулярное, ЧДД – 15 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца – ритмичные, ясные. Живот при пальпации – мягкий, безболезненный. Печень – по краю реберной дуги. Неврологический статус – без особенностей. Лабораторные данные: в общем анализе крови отклонений не выявлено, проба Кумбса – отрицательная, ПТИ – 89%, общий билирубин – 5,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 403 ед/л, АЛТ – 269–267 ед/л, АСТ – 101 ед/л,

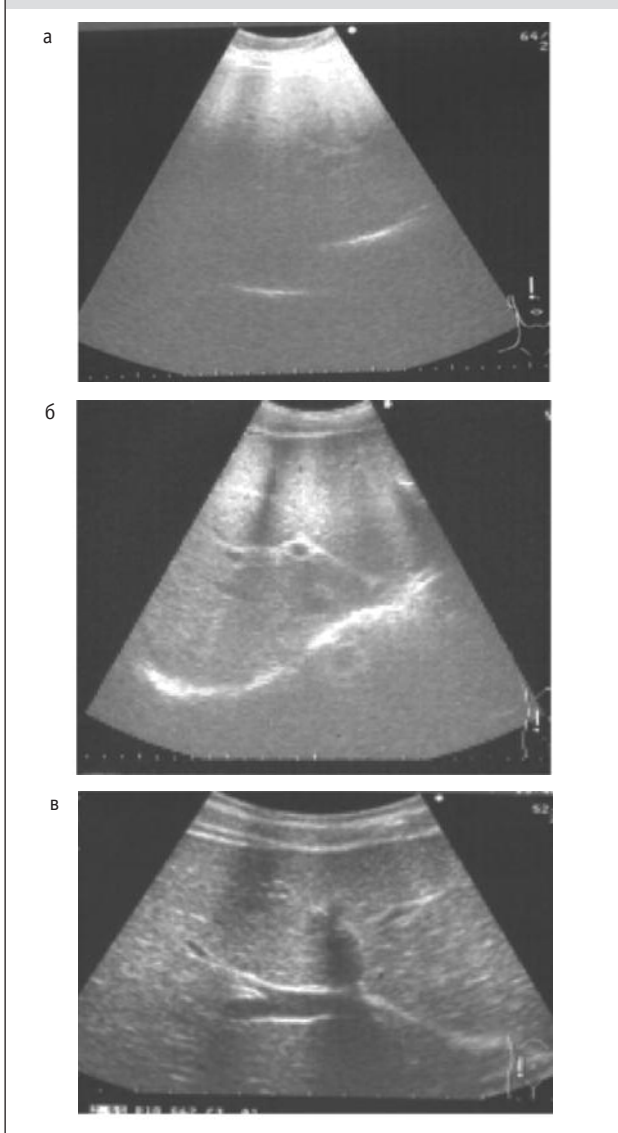
общий холестерин – 2,74 ммоль/л, ГГТП – 67 ед/л, триглицериды – 1,81 ммоль/л, железо – 10,28 мкмоль/л, креатинин – 84 мкмоль/л, мочевины – 3,5 ммоль/л. УЗИ абдоминальное (рис. 1, а) – печень не увеличена, эхогенность повышена, эхоструктура – диффузно-неоднородная. Воротная вена – диаметром 11 мм. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Диаметр холедоха – 2 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенка уплотнена, в полости определяется застойное содержимое. Поджелудочная железа обычных размеров (головка – 26 мм, тело – 13 мм, хвост – 23 мм), контур ровный, эхоструктура однородная, эхогенность обычная. Селезенка – площадь 39 см². Заключение: диффузные изменения в печени по типу жирового гепатоза. На МРТ головного мозга структурных изменений в головном мозге не выявлено. Исследованы показатели обмена меди: медь в сыворотке крови – 7,3 мкмоль/л (норма 11,0–22,0), повторно исследован церулоплазмин – 0,034 г/л (норма 0,16–0,26), в декабре 2015 г. проведена ДНК-диагностика: обнаружена мутация с.2304insC в гетерозиготном состоянии. Таким образом, установлен диагноз: «Болезнь Вильсона–Коновалова, абдоминальная форма». Назначено лечение: диета с ограничением медь-содержащих продуктов (какао, шоколад, печень, грибы, орехи, бобовые), прием D-пенициллина 250 мг 3 раза в день, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 250 мг 2 капсулы на ночь, витамина В₆ 10 мг 1 раз в сутки. При контроле функциональных проб печени (ФПП) в 2016 г. АЛТ – 47 ед/л, АСТ – 38 ед/л, ЩФ – 108 ед/л, ГГТП – 34 ед/л. Эластометрия печени – при серии измерений жесткости (медиана 12 измерений) получено среднее значение жесткости (в kPa): 4,56, что может соответствовать стадии фиброза F0 по шкале Metavir.

В представленном случае для верификации диагноза потребовалось около 2 лет динамического наблюдения и обследования пациента у различных специалистов. Усложняло диагностический поиск отсутствие внепеченочных проявлений БВК, бессимптомное течение гепатита, проявляющееся только изменением ФПП, а также нормальное значение церулоплазмينا сыворотки в дебюте заболевания. Следует отметить качественное проведение военной медицинской комиссии у представленного пациента, позволившее поставить диагноз гепатита в отсутствие жалоб.

Пациент В., 14 лет (2003 года рождения), родной брат пациента И., обследован в условиях медико-генетической консультации БУЗОО ОКБ в 2015 г. в связи с диагностированной болезнью Вильсона–Коновалова у сибса. Жалоб активно не предъявлял. Особенности общего осмотра: состояние удовлетворительное. ИМТ – 20 кг/м². Кожный покров обычной окраски, склеры субиктеричные. Язык влажный, чистый. Перкуторный звук над легкими – ясный легочный, дыхание – везикулярное. Тоны сердца – ритмичные, ясные. Живот – мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, край гладкий. Размеры печени по Курлову: 9–10–7 см. Неврологический статус без особенностей. В общем анализе крови отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 294 ед/л, АСТ – 123 ед/л, ЩФ – 1134 ед/л, холестерин – 7,04 ммоль/л, триглицериды – 0,74 ммоль/л, креатинин и мочевины – в пределах нормы, церулоплазмин сыворотки крови – 0,087 мг/дл (норма – более 5 мг/дл), суточная экскреция меди с мочой – 150,5 мкг/сут (норма – 3–50). Маркеры вирусных гепатитов, аутоиммунный печеночный спектр – отрицательные. УЗИ абдоминальное (рис. 1, б) – печень увеличена в размерах, эхогенность повышена, эхо-

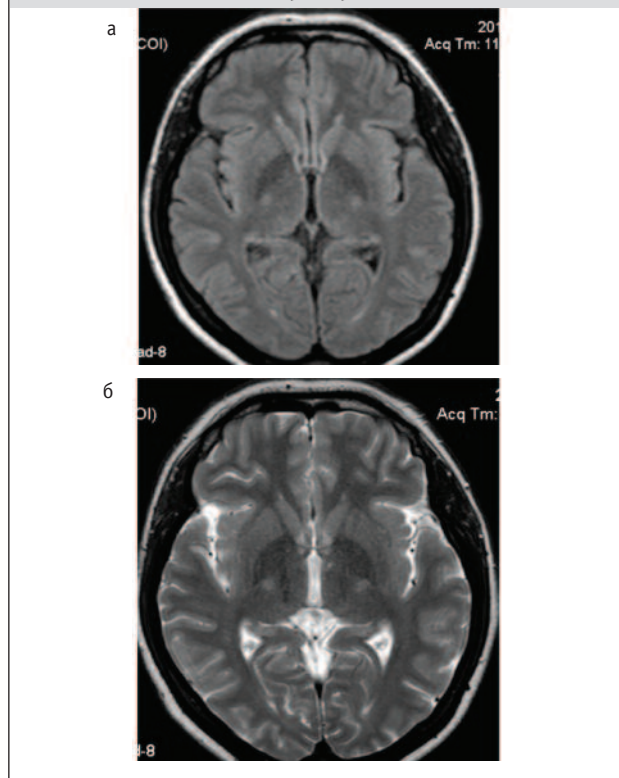
Рис. 1. УЗИ абдоминальное. Изменения эхоплотности печени, характерные для стеатоза (жирового гепатоза), разной степени выраженности у трех пациентов.

У пациента И. (а) – эхоплотность диффузно повышена, с уплотнением стенок печеночных вен. У пациента В (б) – эхоплотность умеренно повышена, с уплотнением стенок портальной вены. У пациентки Б. (в) – эхоплотность резко повышена, рисунок печени «обеднен»



структура умеренно диффузно-неоднородная. Воротная вена диаметром – 7 мм. Внутрпеченочные желчные протоки с умеренно уплотненными стенками. Диаметр холедоха – 3 мм, с плотной стенкой. Желчный пузырь S-образной формы (ближе к шейке), стенка утолщена, в полости определяется застойное содержимое. Поджелудочная железа обычных размеров (головка – 18 мм, тело – 9 мм, хвост – 19 мм), контур – ровный, экоструктура – однородная, экзогенность обычная. Селезенка – площадь 43 см². Заключение: диффузные изменения в печени, с уплотнением печеночных трактов, уплотнением стенок холедоха и портальной вены. КТ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузное снижение денситометрических показателей паренхимы печени, жировая дистрофия печени. Осмотр офтальмолога: кольца Кайзера–Флейшера не обнаружено. В июне 2015 г. проведена биопсия печени: морфологическая картина неалкогольной жировой болезни печени, стеатогепатит (NAFLD), NAS (NAFLD score activity) – 4, фиброз (NASH CRN scoring system) – 1c². Определение меди в биоптате печени –

Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Б., программы Flair (а), T2-ВИ (б), аксиальная проекция. Симметричные очаги повышенного сигнала в подкорковых узлах, таламусе, перивентрикулярно рогам боковых желудочков как проявления энцефалопатии метаболического характера.



331 мкг/г (норма 10–30 мкг/г). При МРТ головного мозга – структурных изменений не выявлено.

На основании совокупности клинических проявлений и данных лабораторно-инструментального обследования пациента (отягощенный семейный анамнез, гепатомегалия, повышение ФПП, низкий уровень церулоплазмينا в крови, высокая экскреция меди с мочой, высокое содержание меди в биоптате печени), установлен диагноз: «Болезнь Вильсона–Коновалова, абдоминальная форма». Пациенту рекомендовано избегать продуктов с высоким содержанием меди. Назначено лечение D-пеницилламином, витамином В₆. Спустя полгода при контроле ФПП (на фоне лечения) – АЛТ – 46 МЕ/л, АСТ – 34 МЕ/л, ГГТП – 25 Е/л, ЩФ – 281 МЕ/л.

Пациентка Б., 39 лет (1978 года рождения) – мать указанных выше пациентов. С 2012 г. эпизодически появлялась боль в правом подреберье. Обращалась за медицинской помощью по месту жительства. При обследовании выявлено повышение уровня АЛТ, АСТ до 2 норм. УЗИ органов брюшной полости: селезенка – 57 см², диаметр портальной вены – 11 мм, выраженные диффузно-неоднородные изменения в печени, диффузные изменения в поджелудочной железе. В процессе диагностического поиска причины цитолиза, был исследован весь спектр маркеров вирусных гепатитов, аутоиммунный печеночный профиль – без патологии. За месяц до обращения в поликлинику БУЗОО ОКБ, на фоне лечения НПВП по поводу радикулопатии – усиление болевого синдрома в правом подреберье и в подложечной области. В 2015 г. была госпитализирована для уточнения диагноза в отделение гастроэнтерологии БУЗОО ОКБ. Из анамнеза жизни известно, что две родные сестры пациентки Б. в 33 и 46 лет скончались от цирроза печени неясной этиологии, у сыновей пациентки на тот момент была диагностирована болезнь Вильсона–Коновалова. Объективно: состояние удовлетворительное, со-

знание ясное. Неврологический статус – без особенностей. Питание – достаточное, ИМТ – 21 кг/м². Живот при пальпации – мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Кожный покров и видимые слизистые оболочки не изменены. Лабораторные данные: в общем анализе крови СОЭ – 22 мм/ч. Биохимическое исследование крови: ЩФ – 84 ед/л, ГГТП – 71 ед/л, АЛТ – 41 ед/л, АСТ – 44 ед/л, амилаза крови – 93 ед/л, креатинин и мочевины – в пределах нормы. Учитывая данные анамнеза проведены следующие исследования: церулоплазмин сыворотки крови – 0,045 г/л (норма 0,16–0,26), медь крови – 10,1 мкмоль/л (норма 13,4–24,4). Осмотрена офтальмологом: кольца Кайзера–Флейшнера не выявлено. Согласно результатам молекулярно-генетической диагностики, выявлены характерные для заболевания мутации гена АТР7В: с.2304insC и с.3207C>A в гетерозиготном состоянии. УЗИ абдоминальное, динамический контроль в стационаре (рис. 1, в) – гепатомегалия, экзогенность печени резко повышена, рисунок печени «обеднен». Воротная вена – диаметром 11 мм. Диаметр холедоха – 6 мм, с плотной стенкой. Желчный пузырь – форма овал, с застойным содержимым. Поджелудочная железа обычных размеров (головка – 25 мм, тело – 11 мм, хвост – 26 мм), экоструктура диффузно неоднородная, экзогенность значительно повышена. Селезенка – площадь 62 см². Заключение: Гепатоспленомегалия. Стеатоз печени. Диффузные изменения в поджелудочной железе, признаки хронического холецистита. КТ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, стеатоз печени. МРТ головного мозга (рис. 2): очаговые изменения головного мозга, характерные для проявлений энцефалопатии метаболического характера – в подкорковых узлах, отраде, таламусе – симметричные очаги повышенного сигнала до 6–7 мм. Таким образом, установлен диагноз: «Болезнь Вильсона–Коновалова, смешанная форма. Хронический панкреатит, обострение. НПВП-гастропатия. Спленомегалия». Назначено лечение: диета с ограничением меди, D-пеницилламин, ежедневный прием витамина В₆.

Пациентка повторно обследована через год от начала медь-элиминирующей терапии: показатели трансаминаз – в пределах нормы.

Заключение

Гепатocereбральная дистрофия – это наследственное заболевание, протекающее длительное время латентно. В нашем многолетнем наблюдении у представленных пациентов наблюдалось бессимптомное течение гепатита, проявляющееся изменением лишь функциональных проб печени. Осложняло диагностический поиск у одного из пациентов нормальное значение церулоплазмينا сыворотки в дебюте заболевания, отсутствие неврологической симптоматики и кольца Кайзера–Флейшера. Выполнение комплекса лабораторных (определение меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, экскреции меди с мочой, ДНК-диагностика), лучевых и морфологических диагностических исследований (УЗИ абдоминальное, КТ органов живота, МРТ головного мозга) в течение нескольких лет позволило поставить диагноз у всех

родственников в группе наблюдения. Назначение патогенетической терапии сопровождалось регрессом клинической симптоматики.

Следовательно, комплексный последовательный междисциплинарный мониторинг болезни Вильсона–Коновалова среди родственников позволит выработать правильный алгоритм диагностической тактики и лечения, позволит снизить вероятность жизнеугрожающих осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Внутренние болезни: учебник в 2-х томах / Под ред. акад. РАМН Мухина Н.А., акад. РАМН Моисеева В.С., акад. РАМН Мартынова А.И. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 572. / Vnutrennie bolezni: uchebnik v 2-h tomah / Pod red. akad. RAMN Muhi-na N.A., akad. RAMN Moiseeva V.S., akad. RAMN Martynova A.I. 2-e izd. M.: GJeOTAR-Media, 2008; 572. [in Russian]
2. Еремина Е.Ю. Болезнь Вильсона–Коновалова. Вестник современной клинической медицины. 2011; 1: 38–46. / Eremina E.Ju. Bolezn' Vil'sona-Konovalova. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2011; 1: 38–46. [in Russian]
3. European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology. 2012; 56: 671–85.
4. Wilson's disease. NCBI URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1512/> (дата обращения: 10.04.2017).
5. Ala A., Walker A., Ashkan K., Dooley J.S., Schilsky M.L. Wilson's disease. Lancet. 2007; 369: 397–408.
6. Pfeiffer Ronald F. Wilson's Disease. Seminars in neurology. 2007; 27: 123–32.
7. Brewer George J. Editorial: Is Heterozygosity for a Wilson's Disease Gene Defect an Important Underlying Cause of Infantile and Childhood Copper Toxicosis Syndromes? The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine. 2000; 13: 249–254.
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Вильсона–Коновалова / Баранов А.А., акад. РАН, М.: 2015; 21. / Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshhi detjam s bolezni'ju Vil'sona-Konovalova / Baranov A.A., akad. RAN, M.: 2015; 21. [in Russian]
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я., Горячева Л.Г., Хавкин А.И. и др. М.: 2013; 71. / Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bolezni Vil'sona-Konovalova (gepatolentikuljarnaja degeneracija) / Asanov A.Ju., Sokolov A.A., Volgina S.Ja., Gorjacheva L.G., Havkin A.I. i dr. M.: 2013; 71. [in Russian]
10. Щербак М.Ю., Строкова Т.В., Потапов А.С. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты дебюта и трудности диагностики. Педиатрия. 2008; 5: 87: 59–65. / Shherbakova M.Ju., Strokova T.V., Potapov A.S. i dr. Bolezn' Vil'sona u detej: varianty debjuta i trudnosti diagnostiki. Pediatrija. 2008; 5: 87: 59–65. [in Russian]
11. Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство. Ред. Г.Г. Кармазановский, С.К. Терновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 920. / Luchevaja diagnostika i terapija v gastrojenterologii: nacional'noe rukovodstvo. Red. G.G. Karmazanovskij, S.K. Ternovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2014; 920. [in Russian]
12. Lopez-Avila V., Robinson W. H., Lokits K. Ceruloplasmin levels in human sera from various diseases and their correlation with patient's age and gender. Health. 2009; 2: 1: 104–11.

Сведения об авторах:

Бикбаева Г.Р. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВПО «ОмГМУ» МЗ РФ, Омск

Хомутова Е.Ю. – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВПО «ОмГМУ» МЗ РФ, Омск

Третьякова Т.В. – заведующая отделением гастроэнтерологии БУЗОО «ОКБ», Омск

Михалева Л.В. – врач отделения гастроэнтерологии БУЗОО «ОКБ», Омск

Васильева Е.О. – студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВПО «ОмГМУ» МЗ РФ, Омск

Сутягин И.В. – студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВПО «ОмГМУ» МЗ РФ, Омск