BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-230-10-217-223

Поздняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова*

Маркова А.А.[1], Кашкина Е.И.[1], Апаркина А.В.[1], Лякишева Р.В.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», (ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Россия)

[2] ГУЗ "Областная клиническая больница", (микрорайон Смирновское ущелье, д. 1.с1, г. Саратов, 410053, Россия)

Для цитирования: Маркова А.А., Кашкина Е.И., Апаркина А.В., Лякишева Р.В. Поздняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 217–223. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-217-223

✉ *Для переписки:*
Маркова Анна Александровна
markova-ann@yandex.ru

Маркова Анна Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Кашкина Елена Игоревна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
Апаркина Алена Васильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Лякишева Римма Владимировна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии

Резюме

EDN: FIIFWI

В статье представлен клинический случай поздней диагностики болезни Вильсона-Коновалова на стадии цирроза печени. Представленное наблюдение демонстрирует манифестацию клинической симптоматики у молодой пациентки после перенесенной коронавирусной инфекции, декомпенсацию имеющегося цирроза печени с быстрым прогрессированием печеночной недостаточности после повторного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и приема нестероидных противовоспалительных препаратов, посмертное подтверждение заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, цирроз печени, гепатомегалия, трансаминазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease*

A.A. Markova, E.I. Kashkina, A.V. Aparkina, R.V. Lyakisheva

[1] Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, (112, Bol'shaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia)

[2] State Institution of Health Care "Regional Clinical Hospital", (building 1, structure 1, Smirnovskoe gorge microdistrict,. Saratov, 410053, Russia)

For citation: Markova A.A., Kashkina E.I., Aparkina A.V., Lyakisheva R.V. Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(10): 217–223. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-217-223

✉ *For correspondence:*
Anna A. Markova
markova-ann@yandex.ru

Anna A. Markova, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy; *ORCiD: 0000–0001–8561–2214*
Elena I. Kashkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Medicine Department; *ORCiD: 0000–0003–4347–9974*
Alena V. Aparkina, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Internal Medicine Department; *ORCiD: 0000–0001–8463–2379*
Rimma V. Lyakisheva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Gastroenterology Department; *ORCiD: 0009–0007–6931–3266*

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. I).
Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I).

Summary

The article presents a clinical case of late diagnosis of Wilson-Conovalov disease at the stage of liver cirrhosis. The presented observation demonstrates the manifestation of clinical symptoms in a young patient after a coronavirus infection, decompensation of the existing liver cirrhosis with rapid progression of liver failure after re-infection with SARS-CoV-2 virus and administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and postmortem confirmation of the disease.

Keywords: Wilson-Konovalov disease, cirrhosis of the liver, hepatomegaly, transaminases

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы

Болезнь Вильсона (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. Клинически заболевание может манифестировать как в детском и подростковом возрасте, так и в более старшем. Относится к числу трудно диагностируемых заболеваний в связи с длительным латентным течением и полиморфизмом клинической симптоматики и является фатальным при отсутствии хелатирующей терапии [1].

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) впервые была описана S. Wilson в 1912 году как синдром семейной лентикулярной дегенерации, характеризующийся развитием цирроза печени вследствие неизвестной причины и неизбежным летальным исходом. В течение полувека после этого причина заболевания оставалась неясной, в отсутствие эффективного лечения пациенты продолжали умирать. Ситуация изменилась, когда J. Cumings (1948) продемонстрировал, что данное заболевание возникает в результате чрезмерного отложения меди в печени и головном мозге. Это открытие навело на мысль о возможности использования элиминации меди из организма в качестве метода лечения. В 1955 году J. Walshe предложил использовать пеницилламин. Именно этот препарат изменил прогноз при БВК, улучшил качество жизни и увеличил продолжительность жизни больных с данным заболеванием. Впоследствии одним из методов сохранения жизни пациентов с болезнью ВК стала трансплантация печени [2].

Советский невролог Н.В. Коновалов (1960) предложил термин «гепатоцеребральная дистрофия», обратив внимание, что изменения в мозге никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами, а имеют диффузный характер. Им внесен большой вклад в изучение клинических форм и разработку классификации болезни. В отечественной литературе это заболевание традиционно носит название «болезнь Вильсона–Коновалова» [3].

По данным современных исследований, распространенность болезни составляет около 1:7 000–10000 [3].

В настоящее время БВК рассматривается как наследственная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющая высокую аллельную гетерогенность. В основе БВК – мутация гена ATP7B на 13 хромосоме, который кодирует трансмембранный белок АТФазу7В. Снижение функции медь-транспортирующей АТФазы в результате патогенных вариантов в гене ATP7B в компаунд-гетерозиготном или гомозиготном состоянии приводит к нарушению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению её встраивания в церулоплазмин. Поскольку период полужизни апоцерулоплазмина (церулоплазмин без меди) значительно короче такового у церулоплазмина, нагруженного медью (5 ч против 5,5 сут), при БВК, как правило, в крови наблюдется снижение содержания церулоплазмина. Однако, у трети пациентов с БВК уровень церулоплазмина в крови может быть в пределах нормальных значений. При введении в рацион ребенка медьсодержащих продуктов начинается прогрессирующее накопление меди в печени, а затем в головном мозге, почках, роговице глаза, что приводит к окислительному повреждению тканей и клеточному апоптозу. Накопление меди в паренхиматозных органах сопровождается снижением содержания общей меди в сыворотке. Поражение различных органов обусловливает полиморфизм клинических проявлений болезни. Таким образом, БВК можно рассматривать как мультисистемное заболевание [1, 4].

БВК характеризуется длительным бессимптомным течением, однако прогрессирование заболевания может быть очень быстрым. При наличии декомпенсированного цирроза или острой печеночной недостаточности возникает необходимость трансплантации печени [5].

Диагностика БВК базируется на выявлении комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования, гистологического исследования биоптатов печени [1, 6].

Лечение БВК включает диетотерапию (ограничиваются продукты с высоким содержанием меди), медьхелатирующую терапию (пеницилламин, препараты цинка), симптоматическую терапию неврологических проявлений, хирургическое лечение (трансплантация печени) [1, 4].

Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 18 лет госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение в октябре 2022 г. с жалобами на боли в нижних отделах живота, нарушение стула по типу запоров, периодическое покалывание кончиков пальцев рук и ног, общую слабость.

История заболевания: считает себя больной в течение 5 лет (с 2017 г.), когда впервые при погрешности в диете отметила боли в нижних отделах живота, урежение стула до 2–3 раз в неделю, дискомфорт во время дефекации. Обращалась к педиатру по месту жительства, со слов пациентки – выполнялась ирригоскопия, выявлена долихосигма (документы не предоставлены). Лекарственные препараты не принимала, соблюдала диетические рекомендации с удовлетворительным эффектом. В 2019 г. выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) – без патологии. В дальнейшем пациентка неоднократно обращалась к педиатру поликлиники, отмечались изменения в анализах крови, однако какие – сказать не может, амбулаторная карта не предоставлена. Настоящее ухудшение с февраля 2022 г., когда после перенесенной коронавирусной инфекции появился дискомфорт в верхних отделах живота, при обследовании выявлено повышение уровня трансаминаз до 3 норм. Гастроэнтерологом по месту жительства была назначена терапия гепатопротекторами, ингибиторами протонной помпы, ферментами – все рекомендации соблюдала в полном объеме. В сентябре 2022 г. при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) выявлены: гепатомегалия, спленомегалия; диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы; уплотнение стенки и деформация желчного пузыря. Обратилась к гастроэнтерологу поликлиники Областной клинической больницы г. Саратова (ГУЗ ОКБ). При обследовании HBsAg и anti-HCV не обнаружены, в общем анализе крови (ОАК): гемоглобин 88 г/л, остальные показатели в пределах референсных значений. Рекомендована госпитализация в отделение гастроэнтерологии ГУЗ ОКБ.

Из истории жизни: росла и развивалась соответственно возрасту. Один ребенок в семье. Наследственность не отягощена. Аллергические реакции на лекарственные препараты, оперативные вмешательства отрицает. Переливаний крови, кровезаменителей не было. Хронические заболевания: диффузный зоб 1 степени, экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени, вазомоторный ринит, угри обыкновенные. Малярией, туберкулезом, вирусным гепатитом не болела. В контакте с инфекционными больными не была. За пределы Саратовской области в течение 3-х лет не выезжала. От коронавирусной инфекции не вакцинирована. Переболела COVID-19 в феврале 2022 г.

Объективно: Рост 170 см. Вес 95 кг. ИМТ 32,9 кг/м^2. Температура тела 36,6^{0}С, Состояние удовлетворительное. Положение активное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, на коже лица – угри, на коже верхней половины грудной клетки – единичные сосудистые звёздочки. Слизистые оболочки розового цвета. Тургор кожи обычный. Подкожная клетчатка развита избыточно. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Суставы: подвижность активная полная. Акропахии нет. При исследовании органов дыхания грудная клетка нормостеническая. Число дыханий 17 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное. Органы кровообращения: верхушечный толчок ограниченный, в 5 межреберье, на 0,5 см кнутри от средне-ключичной линии; сосудистый пучок не выступает за края грудины. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 80 ударов в минуту. Пульс 80 волн в минуту, одинаков на обеих руках, удовлетворительных качеств. Пульс на артериях нижних конечностей сохранен. АД 120 и 80 мм. рт. ст. Варикозного расширения вен нижних конечностей нет. Органы пищеварения: язык обложен белым налетом, влажный; зубы санированы; десны нормальной окраски; глотание свободное; миндалины не выступают за края небных дужек. Расширения вен на передней брюшной стенке нет. Расхождения мышц передней брюшной стенки нет. Асцит перкуторно не определяется. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в верхних отделах, преимущественно в правом подреберье. Печень по краю реберной дуги, край печени плотно-эластической консистенции. Размеры печени по Курлову 10×8×7 см. Желчный пузырь не пальпируется. Симптомы Кера, Ортнера, Захарьина, Образцова, Мюсси-Георгиевского, Василенко – отрицательные. Болезненности в зонах проекции поджелудочной железы нет. Селезенка не пальпируется. Размеры по Курлову 9×5 см. Солярные точки безболезненные. Аускультация живота: перистальтика активная. Стул 1 раз в 2 дня, обычного цвета, без патологических примесей. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Почки не пальпируются. Пальпация по ходу мочеточников безболезненная. Диурез не учитывает. Щитовидная железа увеличена до 1 степени, безболезненная, мягко-эластической консистенции, однородной структуры. Молочные железы симметричные, безболезненные, мягко-эластичной консистенции.

Наличие ожирения, синдрома цитолиза на амбулаторном этапе, отсутствие данных за поражение печени иной этиологии позволили выставить предварительный диагноз: *Основное заболевание:* Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит минимальной степени активности. Спленомегалия. Хронический бескаменный холецистит, умеренное обострение. Стеатоз поджелудочной железы.

Фоновое заболевание: Экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени.

Сопутствующие заболевания: Диффузный зоб 1 степени, функцию уточнить. Вазомоторный ринит. Угри обыкновенные.

Учитывая наличие синдрома цитолиза в молодом возрасте, были запланированы исследования для исключения аутоиммунного гепатита,

болезни Вильсона-Коновалова, ювенильного гемохроматоза.

Назначена терапия ферментами, гепатопротекторами (УДХК в суточной дозе 1000 мг/сут), сорбентами (энтеросгель по 1 д.л. 4 раза в день через 1 час после еды), пребиотиками (суспензия лактулозы по 15 мл 3 раза в день), спазмолитиками (мебеверин 200 мг по 1 капсуле 2 раза в день).

При обследовании в отделении гастроэнтерологии в анализах крови выявлены следующие изменения: нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 96 г/л), незначительное повышение СОЭ до 15 мм/ч; гипоальбуминемия – 32,5 г/л, гипераммониемия – 102,0 мкмоль/л, гипербилирубинемия (билирубин общий – 33,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 14,6 мкмоль/л), синдром цитолиза (АСТ – 121,3 Е/л, АЛТ – 93,2 Е/л), синдром холестаза (ГГТП – 190,7 Е/л, щелочная фосфатаза – 195,0 Е/л), снижение холинэстеразы – 2334,0 Е/л, церулоплазмина – 12,7 мг/дл, повышение СРБ – 7,1 мг/л. Остальные показатели в пределах референсных значений. *Коагулограмма:* признаки коагулопатии: АЧТВ – 41,5 сек., фибриноген – 1,66 г/л., протромбиновое время – 18,2 сек., МНО – 1,67. Показатели электролитного состава крови в пределах нормы. *Анализ крови на вирусные гепатиты:* HBsAg, AT k HCV – не обнаружены. *Эластометрия печени:* исследование не информативно. *ФГДС:* хронический гастрит. ЭКГ: ритм синусовый, число сердечных сокращений 79 в 1 мин, нормальное положение ЭОС. *Консультация невролога:* жалобы на общую слабость, периодическое ощущение покалывания в руках и ногах. Сознание ясное, контактна, адекватна. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное. Язык при высовывании по средней линии. Глотание не нарушено. Голос звучный. Парезов конечностей нет, рефлексы средней живости с рук D=S, торпидные коленные рефлексы, ахилловы сохранены, патологических стопных знаков нет.

Нарушений мышечного тонуса, гиперкинезов во время осмотра не выявляется.

Учитывая возраст пациентки, наличие выраженного поражения печени (гепатодепрессивный синдром, гипокоагуляция), снижение церулоплазмина, отсутствие данных за гемохроматоз и вирусные гепатиты, на первый план в дифференциальной диагностике вышла болезнь Вильсона-Коновалова, возможно, с исходом в цирроз печени. Планировалось троекратное исследование церулоплазмина, определение экскреции меди в суточной моче, определение концентрации меди в сыворотке крови, осмотр окулиста (кольцо Кайзер-Флейшера).

Однако, на 5-е сутки в стационаре у пациентки поднялась температура 37,5^{0}С, появились боли в горле. Методом иммунохроматографического анализа определен антиген вируса SARS-CoV-2 в мазках слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки. По эпидемическим показаниям больная была выписана на амбулаторное лечение с диагнозом: Криптогенный гепатит минимальной степени активности. Болезнь Вильсона-Коновалова вероятная. При выписке даны рекомендации: прием УДХК в дозе 1000 мг/сут., сироп лактулозы длительно, мебеверин при болях в животе; генетическое тестирование болезни Вильсона-Коновалова (анализ мутаций гена ATP7B), экскреция меди в суточной моче, церулоплазмин крови); ANA, SMA, анти – LKM-1, AMA-M2; госпитализация в отделение гастроэнтерологии через месяц для дальнейшего обследования, решения вопроса о биопсии печени.

Амбулаторно, со слов матери, пациентка лечилась по поводу коронавирусной инфекции противовирусными препаратами, жаропонижающими, температура снизилась, чувствовала себя удовлетворительно. Обследование и лечение, рекомендованное после выписки из стационара, проведено не было. В конце ноября перед плановой госпитализацией в гастроэнтерологическое отделение у пациентки вновь повысилась температура до фебрильных значений, появились боли в горле, принимала парацетамол и ибупрофен с временным эффектом, через двое суток присоединились рвота желчью, диарея, желтушность кожных покровов, в связи с чем родителями пациентки была вызвана бригада скорой медицинской помощи, госпитализирована в инфекционный стационар, где при обследовании выявлены признаки анемии тяжёлой степени (гемоглобин 60–51 г/л), тромбоцитопения (120–85×10^9/л) снижение альбумина до 23 г/л, коагулопатия (АЧТВ 43–87 сек), азотемия (мочевина 10–12–12 ммоль/л, креатинин 184–180–169–181 мкмоль/л), прогрессирующее повышение общего билирубина (173–304–306 мкмоль/л). УЗИ почек: истощение паренхимы, симптом «выделяющихся пирамидок». При КТ ОБП обнаружено скопление жидкости в брюшной полости, диффузные изменения печени, спленомегалия. В инфекционном стационаре пациентка провела 5 суток, данных за инфекционную патологию не получено. Проводилась дезинтоксикационная, гепатопротективная, гастропротективная, антибактериальная терапия, энтеросорбенты, плазмотрансфузия 6 доз, гемотрансфузия (2 дозы эритровзвеси и 1 доза отмытых эритроцитов), был назначен преднизолон 90 мг/сутки. Для дальнейшего лечения и обследования по тяжести состояния направлена в ОРИТ № 2 ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова.

В ОРИТ № 2 пациентка на момент осмотра жалобы не предъявляла по тяжести состояния. Сознание угнетено до степени оглушения, доступна формальному контакту, отвечает односложно, быстро истощается. Сонлива. Взгляд фиксирует периодически, просьбы выполняет с задержкой. Видимых парезов, параличей конечностей нет. Сухожильные и периостальные рефлексы низкие D=S, симптом Бабинского с 2-х сторон. Чувствительность сохранена. Тремора в конечностях нет. Мышечный тонус в конечностях снижен. Менингеальных знаков нет. Язык в полости рта, по средней линии, атрофий языка нет. Мышечных атрофий нет. Кожный покров желтушный, теплый, сухой. Иктеричность склер. Сосудистые звездочки по всему телу. На коже верхней части груди, лице – гнойничковые высыпания по типу акне. Цианоза нет. Отеки нижних конечностей до уровня колен, отеки кистей, пастозность лица; отеки мягкие, безболезненные. Дыхание спонтанное, клинически эффективное. SpO2 98%. Аускультативно: дыхание

везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Гемодинамика стабильная. АД 100 и 60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс на лучевых артериях удовлетворительного напряжения и наполнения, 86 ударов в минуту, ритмичный. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет чрезмерного развития подкожно-жировой клетчатки, мягкий. Перистальтика выслушивается. Симптомов раздражения брюшины нет. Тошноты, рвоты нет. Выполнены очистительные клизмы, промывные воды чистые, без патологических примесей. Моча концентрированная, насыщенная, темно-желтого цвета, диурез учитывается.

Выставлен диагноз: *Основное заболевание:* Криптогенный гепатит высокой степени активности. Болезнь Вильсона-Коновалова вероятная. Печеночная энцефалопатия 3 ст. Асцит. Спленомегалия. Анемия. Тромбоцитопения. Хронический бескаменный холецистит. Хронический гастрит.

Осложнения: Печеночно-клеточная недостаточность. Гепато-ренальный синдром. ОПП 1 ст. *Сопутствующие заболевания:* Экзогенно-конституциональное ожирение 1 степени. Диффузный зоб 1 ст., функцию уточнить. Вазомоторный ринит. Угри обыкновенные. Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, вирус идентифицирован в октябре 2022 года (реконвалесцент).

При поступлении обращали внимание в анализах крови: гипольбуминемия (20 г/л), азотемия (мочевина 10 ммоль/л; креатинин 184 ммоль/л); гипербилирубинемия (общий билирубин 173 мкмоль/л); коагулопатия. При КТ ОБП: скопление жидкости в брюшной полости, забрюшинном пространстве и полости малого таза, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Спленомегалия.

Назначена терапия: дезинтоксикационная, адеметионин 800 мг/сутки в/в, лактулоза, мексидол 600 мг/сутки в/в, ингибитор протоновой помпы (омепразол 40 мг/сут), антибактериальная терапия (медаксон 2 гр/сут, рифаксимин 600 мг/сут), верошпирон 100 мг, фуросемид 80 мг, преднизолон 180 мг в/в, спазмолитики (дротаверин), сорбенты (фильтрум), очистительные клизмы с лактулозой.

Несмотря на проводимое лечение, у пациентки прогрессировали печеночная недостаточность, энцефалопатия, в динамике нарастал уровень билирубина (общ. билирубин 660 мкмоль/л, пр. билирубин 370 мколь/л), трансаминаз (АЛТ 312 Е/л, АСТ 667 Е/л), в связи с чем консилиумом принято решение о начале обменного плазмафереза, увеличении дозы адеметионина до 1600 мг /сут.

Продолжалось обследование пациентки: *УЗИ ОБП*: печень: ПЗРПД 122 мм, ПЗРЛД 71 м, не увеличены. Структура диффузно неоднородная. Эхогенность умеренно снижена. Состояние сосудистой системы: ВПВ 11 мм, НПВ 19 мм. Желчные протоки не расширены, стенки не изменены. Желчный пузырь: 59х21 мм, форма неправильная – перегиб в теле, стенка 3 мм, весь просвет заполнен густым содержимым (желчь), конкрементов нет. Холедох 5 мм. Поджелудочная железа: головка 21 мм, тело 14 мм, хвост 17 мм, структура однородная, эхогенность не изменена, контуры четкие, вирсунгов проток не визуализируется. Селезенка: 143×63 мм., площадь 72 см^2, структура однородная, селезеночная вена 8,3 мм в d. Свободная жидкость визуализируется во всех отделах брюшной полости в большом количестве, в малом тазу (слой толщиной 44 мм). *Ультразвуковое исследование почек*: правая почка: положение обычное, 127×53 мм, толщина паренхимы 17 мм, структура диффузно неоднородная, повышенной эхоплотности, на фоне которой выделяются гипоэхогенные пирамидки, чашечно-лоханочная система не изменена, конкременты не обнаружены. Левая почка: положение обычное, 138×55 мм, толщина паренхимы 15 мм, структура диффузно неоднородная, повышенной эхоплотности, на фоне которой выделяются гипоэхогенные пирамидки, чашечно-лоханочная система не изменена, конкременты не обнаружены. Увеличение размеров и диффузные изменения паренхимы обеих почек. Симптом "выделяющихся пирамидок". *Рентгенография легких*: патологии не выявлено. *ФГДС*: грубой органической патологии не выявлено. *Проктолог*: геморрой 1 ст. *ЭхоКГ:* ФИ 68% (М-режим). Толщина ЗС 1,0 см. Толщина МЖП 1,0 см. ЛП 4,1 см (Ж до 3,9 см, М до 4,1 см). ПП 3,85 см. Характер движения МЖП правильный. Диастолическая функция ЛЖ нарушена по релаксационному типу. Нарушение локальной сократимости: не выявлено. Нижняя полая вена 1,58 см, на вдохе спадается <50%. Перикард: сепарация за ПСПЖ 0,3 см. СДЛА 45 мм рт. ст. *ЭКГ:* синусовый ритм с ЧСС 80 в мин. Срединное положение ЭОС. Депрессия сегмента ST до 1 мм в V3-V6. *Дуплексное сканирование артерий и вен почек:* признаков стеноза почечных артерий не выявлено. Внутрипочечный кровоток не нарушен. *Дуплексное сканирование сосудов гепатобилиарной зоны:* V. Portae – 17,5 мм, V. Lienalis – 11,8 мм. Признаки портальной гипертензии. *Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное:* ультразвуковая картина I фазы менструального цикла. Асцит.

Сохранялось мнение о наличии у пациентки БВК с поражением печени. Учитывая наличие портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, клинический диагноз был переформулирован: *Основное заболевание:* Цирроз печени криптогенный класс С по Чайлд – Пью (12 баллов). MELD 40. Болезнь Вильсона-Коновалова вероятная. Портальная гипертензия. Спленомегалия. Тромбоцитопения. Анемия. Асцит. Печеночная энцефалопатия 3 ст. Катетеризация правой внутренней яремной вены. Плазмаферез № 6. ИВЛ. Острый гемодиализ № 2. *Осложнения основного заболевания:* Печеночно-клеточная недостаточность. Гепаторенальный синдром. ОПП 1 ст.

Учитывая неблагоприятный прогноз, проводилось несколько телемедицинских консультаций с ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. Академика В.И. Шумакова» Минздрава России для решения вопроса о переводе пациентки в специализированное учреждение для проведения трансплантации печени. Обследовались родственники на предмет возможности родственной трансплантации.

В ОРИТ № 2 проводилась терапия по следующим основным направлениям: инфузионная (дезинтоксикационная), коррекция гидро-ионного баланса, антибактериальная, гастропротекторная, гепатопротекторная, мембраностабилизирующая, энтеросорбенты, стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта, стимуляция почечного кровотока, разгрузка кругов кровообращения, нутритивная поддержка, коррекция гемостаза, альбуминемии, коррекция анемии, плазмаферез № 6, острый гемодиализ с ультрафильтрацией № 2.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки оставалось крайне тяжелым – прогрессировала печеночная и почечная недостаточность, энцефалопатия (угнетение сознания до комы), дисфункция системы гемостаза, нарастали явления отека головного мозга, дыхательная недостаточность. Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. На 8-е сутки пребывания состояние с отрицательной динамикой: остановка эффективного кровообращения. На кардиомониторе – изолиния. Пульсация на центральных артериях не определяется. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут результата не дали.

По результатам патологоанатомического вскрытия: печень размерами 27×18×15×11×8 см, массой 2400 г., плотной консистенции, желтой окраски, поверхность мелкобугристая, на разрезе – неоднородная, рисунок желтого цвета. Селезенка размерами 20×13×5 см, массой 700 г.

При гистологическом исследовании препаратов печени: венозное полнокровие, крупнокапельная жировая дистрофия, выраженный портальный фиброз с порто-портальными септами с формированием множественных ложных долек, тотальный некроз, желчные тромбы; при дополнительной окраске на медь по Вильсону обнаружено отложение меди.

Обсуждение

В приведенном клиническом наблюдении имела место поздняя диагностика БВК уже на финальной стадии хронического заболевания печени – цирроза. Следует отметить, что в течение 5 лет пациентка предъявляла жалобы на боли в животе, неоднократно обращалась к гастроэнтерологу и педиатру поликлиники, а в 2022 году, после перенесенной коронавирусной инфекции (за 7 месяцев до первой госпитализации в стационар) было выявлено повышение трансаминаз до 3 норм. Однако обследование для исключения патологии печени не проводилось, назначались гепатопротекторы с временным эффектом. При первой плановой госпитализации имели место признаки, указывающие на продвинутую стадию поражения печени. В качестве основного заболевания, учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие данных за вирусные гепатиты, гемохроматоз, предполагалась БВК, снижение церулоплазмина подтверждало предположение, однако инфицирование пациентки коронавирусной инфекций не позволило провести полноценное обследование. На амбулаторном этапе рекомендованные исследования (в том числе столь значимое для верификации БВК генетическое тестирование) и лечение не проводились. С жаропонижающей целью пациентка неоднократно принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что, наряду с коронавирусной инфекцией, могло вызвать декомпенсацию патологического процесса в печени с развитием тяжелой печеночной, а затем полиорганной недостаточности и гибелью пациентки. Наличие портальной гипертензии и гепатодепрессивного синдрома позволило вынести в клинический диагноз цирроз печени, однако до посмертного гистологического подтверждения БВК этиология цирроза печени оставалась криптогенной. Крайне тяжелое состояние, быстропрогрессирующий характер поражения печени, отсутствие достаточного времени для поиска донора не позволили транспортировать пациентку в центр трансплантологии для выполнения трансплантации печени с целью предотвращения неблагоприятного исхода.

По-видимому, диагностика БВК является сложной задачей для практикующего врача. Это может быть связано с недостаточной осведомленностью врачей о данной патологии, достаточно редкой встречаемостью БВК, отсутствием опыта ведения таких пациентов. Кроме того, в течение многих лет симптомы заболевания могут быть неспецифичными в результате многообразия клинических форм болезни. Несомненно, ранняя диагностика и назначение медьхелатирующей терапии БВК увеличивают шансы благоприятного исхода заболевания.

Согласно данным, полученным из клинических наблюдений, диагноз БВК обычно запаздывает на 4–15 лет, диагноз ставится на этапе цирроза печени или при присоединении неврологической симптоматики [4].

По данным литературы, дебют БВК у больных с печеночной формой наиболее часто характеризовался абдоминальным синдромом с болями в животе, увеличением печени, синдромом цитолиза различной выраженности и повышением активности щелочной фосфатазы. Возраст манифестации БВК может быть от 3 до 74 лет (средний возраст 13,2 года) [3]. Чаще всего первым клиническим проявлением БВК является незначительная гепатомегалия, а лабораторным – умеренное повышение трансаминаз в сыворотке крови [7]. В нашем случае у пациентки на амбулаторном этапе также выявлялись синдром цитолиза и гепатомегалия, что обязательно должно настораживать врача в плане дальнейшего обследования для поиска причины поражения печени.

Особенностью представленного клинического случая является появление у пациентки с БВК болей в верхних отделах живота, синдрома цитолиза после перенесенной коронавирусной инфекции, декомпенсация имеющегося цирроза печени с быстрым прогрессированием печеночной недостаточности после повторного инфицирования вирусом

SARS-CoV-2 и приема НПВП, поздняя посмертная диагностика БВК.

Согласно клиническим рекомендациям, скрининг на БВК должен проводиться у взрослых и детей старше 1 года, имеющих необъяснимое повышение сывороточных печёночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), проявления острой печёночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени, неврологических или психопатологических нарушений неустановленной этиологии, Кумбс-негативной гемолитической анемии, отягощённый семейный анамнез по БВК [1].

Заключение

Таким образом, практическому врачу необходимо помнить, что при любом поражении печени, особенно у пациентов молодого возраста, необходимо проводить скрининг на болезнь Вильсона-Коновалова, так как ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение терапии значительно улучшают прогноз заболевания и предотвращают неблагоприятный исход.

Литература | References

1. Copper metabolism disorders (Wilson's disease). Clinical guidelines. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2?ysclid=ls045gznn4686192827 Accessed 01/30/2024

   Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2?ysclid=ls045gznn4686192827 Доступ 30.01.2024

2. Aggarwal A., Bhatt M. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:525. doi: 10.7916/D841881D.

3. Podymova S.D. Wilson Wilson-Konovalov disease. Features of the debut, course of the disease, diagnostic difficulties, progression factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(8):77–83. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-204–8–77–83.

   Подымова С.Д. Болезнь Вильсона Вильсона-Коновалова. Особенности дебюта, течения заболевания, трудности диагностики, факторы прогрессирования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 77–83. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-204–8–77–83.

4. Samodova O.V., Smirnova G.P., Krieger E.A. Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(1):77–83. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2023–33–1–77–83.

   Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):77–83. doi: 10.22416/1382–4376–2023–33–1–77–83.

5. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. doi: 10.21037/atm.2018.12.53.

6. Gerner E.A., Nazarov V.D., Fedorova T.F. et al. Clinical laboratory and molecular genetic diagnosis of wilson-konovalov disease. *Russian neurological journal*. 2019;(3):10–18. (In Russ.) doi: 10.30629/2658–7947–2019–24–3–10–18.

   Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова. Российский неврологический журнал. 2019;24(3):10–18. doi: 10.30629/2658–7947–2019–24–3–10–18.

7. Ryzhkova O.V., Kozlova N.M., Filatova I.A., Sinitsyna T.A. Latediagnosis of Wilson-Konovalov disease (clinical case). *Diary of the Kazan Medical School*. 2020;4(30):30–3 (In Russ.)

   Рыжкова О.В., Козлова Н.М., Филатова И.А., Синицына Т.А. Поздняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова (клинический случай). Дневник казанской медицинской школы. 2020;4(30):30–3.

К статье

Поздняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова (стр. 217–223)

To article

Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease (p. 217–223)

Рисунок 1. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение × 129.1
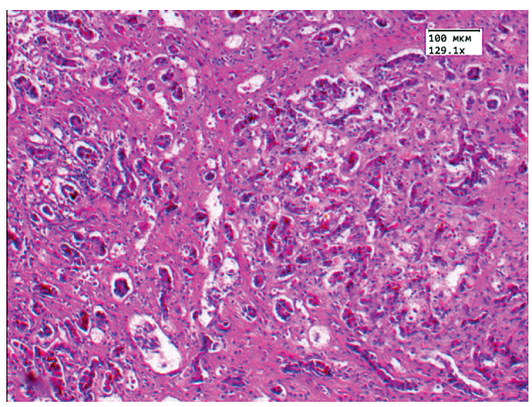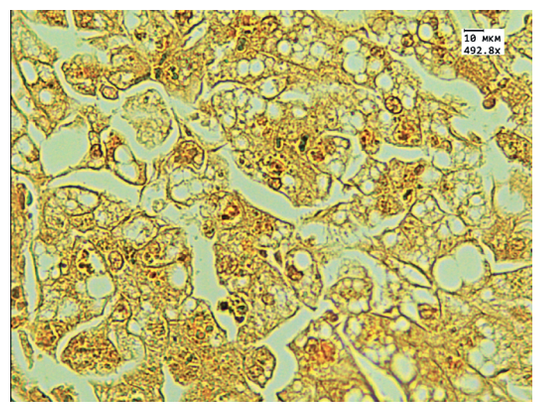
Рисунок 2. Окраска на медь. Увеличение × 492.8