



Внепеченочные проявления болезни Вильсона-Коновалова*

Калинина Е.Ю.¹, Гнотов А.А.¹, Кизимова О.А.¹, Фоминых Ю.А.^{1,3}, Царегородцева А.Д.², Лыкова Е.П.⁴, Зaborовский Д.Р.⁴, Апякин А.П.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д.6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

⁴ Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы», (ул. Вавиловых, д. 14, Санкт-Петербург, 195257, Россия)

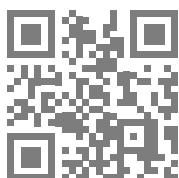
Для цитирования: Калинина Е.Ю., Гнотов А.А., Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Царегородцева А.Д., Лыкова Е.П., Зaborовский Д.Р., Апякин А.П. Внепеченочные проявления болезни Вильсона-Коновалова. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 69–77 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-69-77

✉ Для переписки: Калинина Елена Юрьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анатомии человека
Александр Александрович Гнотов Александр Александрович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Александрович Кизимова Ольга Александровна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана
Гнотов Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии
им. профессора В.А. Вальдмана; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой
Царегородцева Анастасия Дмитриевна, врач-патологонатом
Лыкова Екатерина Павловна, заведующая гастроэнтерологическим отделением
Зaborовский Дмитрий Романович, врач-гастроэнтеролог
Апякин Алексей Павлович, врач-офтальмолог
Апякин Алексей Павлович, врач-офтальмолог

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. I). В статье представлен краткий обзор актуальных данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении болезни Вильсона-Коновалова. Болезнь Вильсона-Коновалова (болезнь Вильсона, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) редкое тяжёлое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями (наличием двух разных мутантных аллелей) в гене ATP7B, кодирующем трансмембранный медь-транспортирующую АТФазу, опосредующую выведение меди в желчь и доставляющую медь для синтеза церулоплазмина. Также в статье приведено клиническое наблюдение молодой пациентки с нераспознанным дебютом заболевания в виде психиатрических расстройств. В дальнейшем, в связи с нарастанием печеночно-клеточной недостаточности в виде стойкого желтушного синдрома, явлений печеночной энцефалопатии, снижения белково-синтетической функции и снижения синтеза факторов свертываемости пациентка была госпитализирована в многопрофильный стационар, где был установлен диагноз болезни Вильсона-Коновалова.

EDN: YHJYDX



Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, печеночно-клеточная недостаточность, цирроз печени, церулоплазмин, кольца Кайзера-Флейшера

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-69-77>

Extrahepatic manifestations of Wilson disease*

E.Yu. Kalinina¹, A.A. Gnutov¹, O.A. Kizimova¹, Yu.A. Fominykh^{1,3}, A.D. Tsaregorodtseva², E.P. Lykova⁴, D.R. Zaborovsky⁴, A.P. Apyakin⁴

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)

³ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

⁴ St. Petersburg, Elizavetinskaya hospital, (14, Vavilovskyh str., St. Petersburg, 195257, Russia)

For citation: Kalinina E.Yu., Gnutov A.A., Kizimova O.A., Fominykh Yu.A., Tsaregorodtseva A.D., Lykova E.P., Zaborovsky D.R., Apyakin A.P. Extrahepatic manifestations of Wilson disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 69–77. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-69-77

✉ Corresponding

author:

Aleksandr A.

Gnutov

Alexandr.gnutov

@mail.ru

Elena Yu. Kalinina, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Human Anatomy

Alexander A. Gnutov, Candidate of Medical Sciences, assistant of department of faculty therapy named after professor

V.A. Valdman; ORCID: 0000-0002-3353-8232

Olga A. Kizimova, assistant of department of faculty therapy named after professor V.A. Valdman; ORCID: 0000-0002-2085-6194

Yuliya A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Docent, Professor at the department of faculty therapy named after

prof. V.A. Valdman; Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine with a Clinic; ORCID: 0000-0002-2436-3813

Anastasia D. Tsaregorodtseva, physician – pathologist

Ekaterina P. Lykova, Head of the gastroenterology department

Dmitry R. Zaborovsky, gastroenterologist

Alexey P. Apyakin, ophthalmologist

Summary

* Illustrations
to the article are
on the colored
inset of
the Journal (p. I.).

The article presents a brief review of current data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of Wilson disease. Wilson-Konovalov disease (Wilson's disease, hepatolenticular degeneration, hepatocerebral dystrophy) is a rare severe hereditary autosomal recessive disease caused by homozygous or compound heterozygous mutations (the presence of two different mutant alleles) in the ATP7B gene encoding transmembrane copper-transporting ATPase that mediates the excretion of copper into bile and delivers copper for the synthesis of ceruloplasmin. The article also presents a clinical observation of a young patient with an unrecognized onset of the disease in the form of psychiatric disorders. Subsequently, due to the increase in hepatocellular insufficiency in the form of persistent icteric syndrome, hepatic encephalopathy, decreased protein-synthetic function and coagulation factors, the patient was hospitalized in a multidisciplinary hospital, where a diagnosis of Wilson-Konovalov disease was established.

Keywords: Wilson-Konovalov disease, hepatocellular failure, liver cirrhosis, ceruloplasmin, Kayser-Fleischer rings

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

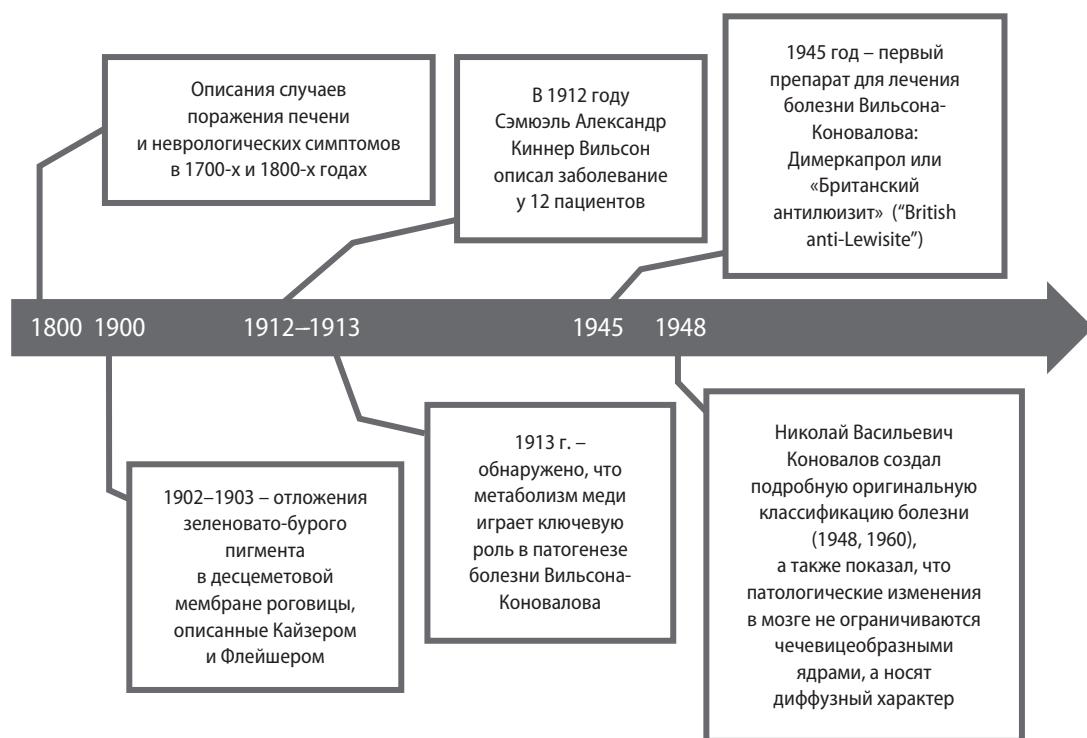
Введение

Болезнь Вильсона-Коновалова (болезнь Вильсона, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое тяжёлое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся преимущественно печёночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях. Диагностика заболевания затруднена в связи с длительным латентным течением и полиморфизмом клинической симптоматики [1].

Заболевание вызывается гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями (наличием двух разных мутантных аллелей) в гене ATP7B, который располагается на коротком плече 13 хромосомы и кодирует трансмембранный

медь-транспортирующую АТФазу, опосредующую выведение меди в желчь и доставляющую меди для синтеза церулоплазмина (основной медьсодержащий белок в крови). Из-за двойственной роли ATP7B нарушение его функции приводит к накоплению меди в печени и других органах, которые экспрессируют ATP7B, особенно в головном мозге. Болезнь Вильсона-Коновалова встречается редко, распространенность симптоматического заболевания оценивается в 1 случай на ~30 000. Дебют заболевания происходит в возрасте от 5 до 35 лет, характеризуется вариативной клинической картиной. На сегодняшний день описано более 700 патогенных вариантов данного гена, в ряде исследовательских работ оценивалась корреляция генотипа с фенотипом. Так, было показано, что

Рисунок 1.
Хронология
изучения болезни
Вильсона-
Коновалова
Figure 1.
Timeline of Wilson-
Konovalov disease
research



мутации ATP7B, укорачивающие белок ATP7B были связаны с острой печеночной недостаточностью и более ранним возрастом начала заболевания. В целом показатели смертности у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова выше, чем у здоровых лиц. При этом смертность у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова на доклинической стадии, получающих терапию, сопоставимы с данными по общей популяции. Наличие печеночных и неврологических проявлений на поздних этапах, а также отсутствие приверженности к лечению существенно снижают выживаемость [2].

В 1912 г. Сэмюэль Александр Киннер Вильсон опубликовал клиническое описание «прогрессирующей лентикулярной дегенерации» у 12 пациентов – см. рис. 1. Вильсон наблюдал ограниченное количество пациентов и не имел четких представлений о патофизиологии заболевания, однако предположил наличие неизвестного токсина, происходящего из печени, при этом наличие избытка меди в печени было упомянуто впервые годом позже (А. Румпель, 1913), а ключевая роль меди в патофизиологии данного заболевания была описана лишь в 1929 году [3].

Гомеостаз меди в печени поддерживается рядом белков, включающих трансмембранные переносчики меди (CTR1 и ATP7B), цитозольные переносчики меди (шапероны), белки, связывающие меди (металлотионеины), и меди-зависимые ферменты. ATP7A и ATP7B являются высоко гомологичными (>50% идентичности последовательности) мембранными белками, которые относятся к подсемейству АТФаз Р1B типа. Они используют энергию гидролиза АТФ для облегчения транспорта меди из цитозоля в просвет секреторных канальцев. Вместе они отвечают за перенос меди, поступающей с пищей в кровь, за активацию секреции меди-зависимых ферментов, балансировку уровня

меди в цитозоле и удаление избытка меди из организма. Инактивация ATP7A или ATP7B приводит к системному дисбалансу меди. Так, мутации в гене ATP7A связаны с болезнью Менкеса, дистальной спинальной мышечной атрофией и синдромом застывших рогов. Мутации в гене ATP7B вызывают болезнь Вильсона, кроме того, определенные полиморфизмы ATP7B чаще наблюдались у пациентов с болезнью Альцгеймера, а повышенная экспрессия ATP7B наблюдалась при злокачественных новообразованиях [4, 5].

Медь является незаменимым микроэлементом в организме человека, является компонентом дыхательной цепи в митохондриях, участвует в синтезе гемоглобина, катехоламинов, в метаболизме лекарств и ксенобиотиков, углеводном обмене, сшивании коллагена, эластина, кератина, а также играет важную роль в антиоксидантных защитных механизмах. Медь служит кофактором различных ферментов, выполняющих указанные выше функции, это оксигеназы и оксидоредуктазы, гидроксилазы, цитохром-с-оксидаза, супероксиддисмутаза-1 и -3, гефестин, церулоплазмин, ферроксидазы, мономиноксидаза, лизилоксидаза и дофамин-β-монооксигеназа. Нормальное диетическое потребление и усвоение меди, в основном за счет употребления в пищу бобовых, картофеля, орехов и семян, шоколада, говядины, субпродуктов и моллюсков, превышает потребности организма, и гомеостаз меди контролируются через регуляцию желчной экскреции меди. Мутация ATP7B и инактивация транспортера ATP7B приводят к нарушению экскреции меди с желчью с последующим сбоем гомеостаза меди. ATP7B также отвечает за транспортировку меди для синтеза функционального церулоплазмина, что приводит к снижению его уровня в сыворотке. При болезни Вильсона-Коновалова уровень общей

сывороточной меди может быть снижен из-за низкого образования церулоплазмина; однако уровни токсичной меди, не связанной с церулоплазмином, часто повышены [2, 6].

Медь, не связанная с церулоплазмином в крови, активно поглощается практически всеми тканями. Окислительно-восстановительная активность свободной меди приводит к развитию окислительного стресса и повреждения липидов, белков, молекул ДНК и РНК. Кроме того, недавно был описан новый тип гибели клеток: купроптоз, медь-зависимая регулируемая клеточная гибель, которая также может играть важную роль в патогенезе болезни Вильсона-Коновалова [7].

Из-за характера экспрессии ATP7B в тканях и его функции в билиарной экскреции меди, поражение печени является наиболее распространенным проявлением болезни Вильсона-Коновалова и может варьировать от бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов до фульминантной печеночной недостаточности. Даже у пациентов с непеченочными проявлениями болезни Вильсона-Коновалова наблюдается чрезмерное накопление меди в печени, и более чем у половины из них наблюдается цирроз печени [8].

Как правило, на ранних стадиях заболевания характерно небольшое повышение уровня трансаминаз, прогрессирующее до хронического активного гепатита, за которым следует фиброз и цирроз печени. При этом наличие цирроза печени в дебюте заболевания предвещает высокий риск летального исхода [9]. Массовый некроз гепатоцитов у пациентов с неблагоприятным течением заболевания в может привести к резкому повышению уровня меди в крови, что клинически проявляется в виде гемолитической анемии с отрицательной пробой Кумбса, которая может сопровождаться рабдомиолизом и повреждением почечных канальцев [2].

Гистохимическая оценка содержания меди в печеночной ткани может быть отрицательной даже в подтвержденных случаях, поскольку распределение меди внутри гепатоцитов изменяется в зависимости от стадии заболевания. На ранней стадии заболевания избыток меди связывается с металлотионеинами – белки с высоким содержанием цистеина, способные связывать тяжелые металлы. В связанном состоянии медь диффузно распределяется в цитоплазме гепатоцитов. На поздней стадии заболевания медь находится как в цитоплазме, так и в лизосомах, где ее легче обнаружить гистохимически с помощью окраски роданином или орсенином. Однако чувствительность этих гистохимических окрасок низка, а отрицательный результат окрашивания не может быть использован для исключения диагноза [10, 11].

По мере прогрессирования повреждения печени, поступающая с пищей медь не может быть далее секвестрирована печенью, и количество свободной меди увеличивается в кровотоке и постепенно накапливается в других органах, особенно в головном мозге, глазах, почках, костях и сердце. При этом различные области мозга имеют разную восприимчивость к токсичному воздействию меди. Патологические изменения, которые включают астроглиоз, демиелинизацию и распад тканей

(от легкого разрежения до полномасштабного некроза), чаще всего наблюдаются в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке и верхней части ствола мозга [2].

Начальные признаки и симптомы болезни Вильсона-Коновалова проявляются симптомами со стороны печени примерно у 40–60% пациентов, неврологической симптоматикой примерно у 40–50% и преимущественно психиатрическими симптомами примерно у 10–25% пациентов. Первые психиатрические проявления могут возникнуть в детстве и проявиться в виде снижения успеваемости в школе, неадекватного поведения или импульсивности. Тем не менее, классические психиатрические симптомы часто манифестируют в раннем возрасте на втором десятилетии жизни, и включают в себя изменения поведения и личности, тревожность, депрессию, маниакальный и гипоманиакальный синдром, когнитивные нарушения, проблемы со сном и сексуальные дисфункции [12, 13, 14].

Поражение других органов при болезни Вильсона-Коновалова изучено меньше. Могут наблюдаться спонтанные переломы вследствие остеомаляции и остеопороза, повышенная частота остеоартрита и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов. В популяционном исследовании 2017 года было показано увеличение риска мерцательной аритмии на 29% и увеличение риска сердечной недостаточности на 55% у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова [2, 16, 17].

Своевременное выявление пациентов с болезнью Вильсона имеет важное значение. При этом диагностического золотого стандарта для болезни Вильсона-Коновалова не существует, поэтому рекомендуется сочетание нескольких методик – табл. 1. В настоящий момент для диагностики болезни Вильсона-Коновалова используется Лейпцигская шкала – табл. 2. Эта система оценки включает клинические и биохимические данные и может использоваться как в детской, так и во взрослой практике [18]. Также необходимо тщательное обследование с точки зрения диагностики фиброза, цирроза печени и его осложнений [19].

Всем пациентам с установленным диагнозом болезни Вильсона-Коновалова рекомендована по жизненная медикаментозная терапия. Лечение включает назначение хелаторов меди или препаратов, блокирующих всасывание меди. Диетотерапия с ограничением употребления продуктов, богатых медью, должна дополнять фармакотерапию всем пациентам до наступления ремиссии симптомов и нормализации функции печени. D-пеницилламин был первым доступным пероральным средством лечения болезни Вильсона-Коновалова и показан в качестве терапии первой линии. Многочисленные побочные эффекты D-пеницилламина, включая ухудшение неврологических симптомов, приводят к отмене почти у трети пациентов. Постепенное увеличение дозировки может улучшить переносимость препарата. Триентин, препарат связывающий и выводящий медь с мочой, был одобрен в 2022 году в качестве поддерживающей терапии болезни Вильсона-Коновалова у взрослых. Также рекомендуется регулярный мониторинг анализов

Таблица 1.
Диагностика
болезни Вильсона-
Коновалова [21]

Тест	Типичные изменения	Ложноотрицательный результат	Ложноположительный результат
Сывороточный церулоплазмин	Снижение	<ul style="list-style-type: none"> Нормальные уровни у пациентов с выраженным воспалением печени Завышение концентрации по результатам иммунотурбидиметрического метода Беременность, терапия эстрогенами 	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с маль-абсорбцией, нарушением питания Ацерулоплазминемия Гетерозиготы
Суточная экспрессия меди с мочой	Взрослые: >100 мкг (1,6 мкмоль)/24 ч Дети: >40 мкг (0,64 мкмоль)/24 ч.	Нормальные значения: <ul style="list-style-type: none"> Неправильный сбор мочи Дети без поражения печени 	Повышенные значения: <ul style="list-style-type: none"> гепатоцеллюлярный некроз холестаз загрязнение биоматериала
Свободная, не связанная церулоплазмином, медь	>100 мкг/л (1,6 мкмоль/л)	Может казаться нормальным, если церулоплазмин завышен при его определении иммунологическими методами	
Повышение содержания меди в биоптатах печени	250 мкг/г (4 мкмоль)/г сухого веса	Из-за различий концентрации в разных участках печени: <ul style="list-style-type: none"> у пациентов с активным заболеванием печени у пациентов с регенеративными узлами 	Холестатические синдромы Синдромы идиопатического медного токсикоза
Кольца Кайзера-Флейшера	Могут быть выявлены кольца Кайзера-Флейшера и передняя субкапсулярная катаракта	<ul style="list-style-type: none"> Не выявляются у: до 50% пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова у большинства бессимптомных сиблингов 	Первичный билиарный холангит

Таблица 2.
Диагностическая оценочная шкала
Болезни Вильсона-Коновалова, Лейпциг, 2001 [22,23]

Признак	Выраженность	Балл
Типичные клинические симптомы и признаки		
Кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга		
	Выраженные	2
	Умеренные	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмина сыворотки		
	Нормальная (> 0,2 г/л или > 200 мкг/л)	0
	0,1–0,2 г/л или 100–200 мкг/л	1
	< 0,1 г/л или < 100 мкг/л	2
Гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса		
	Имеется	1
	Отсутствует	0
Другие методы исследования		
Содержание меди в печени (при отсутствии холестаза)	<ul style="list-style-type: none"> > 4 мкмоль/г или > 250 мкг/г 0,8–4 мкмоль/г или 50–250 мкг/г Нормальное (< 0,8 мкмоль/г или < 50 мкг/г) Наличие роданин-позитивных гранул (при отсутствии возможности количественного определения меди) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 1 -1 1
Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)	<ul style="list-style-type: none"> Нормальная (< 0,9 мкмоль/сут \times 1,73 м² или < 57 мкг/сут \times 1,73 м²) 1–2 нормы Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при приеме D-пеницилламина 	<ul style="list-style-type: none"> 0 1 2 2
Молекулярно-генетическая диагностика	<ul style="list-style-type: none"> Мутации в 2-х хромосомах Мутации в 1 хромосоме Дефекты мутаций не выявлены 	<ul style="list-style-type: none"> 4 1 0
Интерпретация результата		
Диагноз установлен		4 и более
Диагноз сомнителен, необходимо исследование большего числа показателей		3
Диагноз маловероятен		2 и менее

крови, суточной экскреции меди с мочой во время приема лекарств. Следует отметить, что хелаторы следует принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды (и отдельно от других лекарств). При непереносимости пеницилламина или у пациентов

с бессимптомным течением с целью снижения всасывания меди в кишечнике возможно назначение препаратов цинка. Цинк индуцирует металлотионеины в энteroцитах, что нарушает всасывание меди [1, 18, 20].

Клиническое наблюдение

Женщина, 2003 г.р. 05 января 2023 г. поступила в гастроэнтерологическое отделение многопрофильного стационара «Елизаветинская больница» города Санкт-Петербурга с жалобами на пожелание склер и кожных покровов, общую слабость, вялость и сонливость в течение дня.

Сбор анамнеза заболевания и жизни был затруднен в связи с развитием когнитивной дисфункции. При общении обращали на себя внимание следующие симптомы: спутанность сознания, снижение концентрации внимания, замедленная речь и забывчивость. При детальном опросе удалось выяснить, что вышеописанные жалобы стали беспокоить на протяжении последнего месяца (декабрь 2022 г.), по поводу чего родственниками была вызвана бригада скорой помощи, которая доставила пациентку в клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина. За время пребывания в стационаре был исключен вирусный генез поражения печени, проводилась дезинтоксикационная терапия с положительным эффектом в виде уменьшения выраженности астеновегетативного синдрома и синдрома желтухи. Ввиду улучшения самочувствия пациентка отказалась от дальнейшего обследования, лечения и была выписана к терапевту в поликлинику по месту жительства. Настоящее ухудшение отметила с 03 января 2023 г., когда вновь произошло усиление синдрома желтухи и астении. 05 января 2023 г. бригадой скорой медицинской помощи доставлена в Елизаветинскую больницу для дальнейшего обследования и верификации диагноза.

Из анамнеза жизни: аллергологический анамнез не отягощен. Контакты с инфекционными болезнями, хронические заболевания со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, мочеполовой систем, а также курение и прием алкоголя отрицала. Наследственный анамнез со слов не отягощен. Гинекологический анамнез без патологии. Менструации регулярные, необильные. Беременностей, родов не было.

При детальном расспросе выяснилось, что в 2017 г. отмечен первый эпизод желтухи, связанный с инфицированием гепатита А и заражением всех членов семьи. Клиническая картина была представлена гриппоподобным синдромом, кроме нашей пациентки, у которой развился желтушный синдром. С 2020 г. больная впервые отметила появление приступов тревоги, явлений «потери самоощущения», нечеткого восприятия. Данные психические отклонения периодически беспокоили с подросткового возраста. Впоследствии состояние было расценено как паническое расстройство, деперсонализация и дереализация. Около 2-х лет получала пароксетин и ламотриджин. В настоящее время принимает пароксетин 10 мг, при

этом употребление наркотических инъекционных, интраназальных и пероральных препаратов, биологически активных добавок, трав пациентка отрицает.

В гастроэнтерологическом отделении Елизаветинской больницы при осмотре состояние тяжелое, сознание спутанное. Пациентка удовлетворительного питания. Рост 165 см, вес 53,0 кг. Индекс массы тела 19,5 (нормальная масса тела). Кожные покровы бледные, желтушные, видимые слизистые иктеричные. На коже лица, груди множественные папуло-пустулезные элементы, красно-багрового цвета, в диаметре до 2–4 мм с экскориациями, безболезненные при пальпации. Заушные, подчелюстные, задне- и переднешейные, над- и подключичные, подмыщечные, паховые лимфатические узлы не увеличены, мягкоэластичные, подвижные, безболезненные. Костно-суставная система без особенностей. Грудная клетка правильной формы. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. При перкуссии над легкими легочный звук. Частота дыхательных движений 18 в минуту, степень насыщения кислородом 97%. Границы сердца в пределах возрастных особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 78 ударов в минуту. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Отеков не наблюдается. Язык влажный, обложен умеренно серым налетом. Живот не вздут. При поверхностной пальпации безболезненный во всех отделах. При глубокой пальпации сигмовидная кишка, слепая кишка, ободочная кишка безболезненные, подвижные, эластичные. Печень не выходит из-под края реберной дуги. Размеры по Курлову 10x8x6. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный, коричневого цвета, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное ярко оранжевого цвета, безболезненное. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Лабораторно-инструментальное обследование при поступлении. В клиническом анализе крови отмечалась анемия легкой степени с тенденцией к гипохромии и микроцитозу (гемоглобин – 113 г/л, МСНС – 305,0 г/л, МСВ – 80 fL). В коагулограмме – признаки гипокоагуляции (снижение протромбина индекса (ПТИ) до 12%, повышение протромбинового времени 62,1 сек и МНО 5,48 у.е.). В биохимическом анализе крови: нарастание синдрома цитолитических ферментов (АСТ 165,0 ед/л, АЛТ 102,0 ед/л, ЛДГ 615 ед/л), гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции (билирубин общий 298,0 мкмоль/л, билирубин прямой 204,40 мкмоль/л), повышение ГГТ 168,0 ед/л, снижение уровня общего белка до 54,0 г/л, гипоальбуминемия

20,0 г/л, снижение уровня общего холестерина до 1,2 ммоль/л. В общем анализе мочи – незначительная лейкоцитурия (6–8–12 в поле зрения), признаки нарушения обмена билирубина (билирубин 50 мкмоль/л, уробилиноген 66 мкмоль/л). В копрограмме отклонений не выявлено.

По данным рентгенографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, электрокардиограммы патологии не выявлено.

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости печень не увеличена, контуры ровные, четкие, структура диффузно неоднородная на видимых участках, эхогенность повышенна, сосудистый рисунок обеднен. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена 13 мм. Холедох 7 мм. Желчный пузырь 100x40 мм увеличен стенки до 6 мм, содержимое однородное. Конкременты не локализуются. Поджелудочная железа экранирована. Селезенка не увеличена, структура неоднородная, патологические изменения не определяются. Заключение: диффузные изменения печени. Увеличение желчного пузыря. Пневматоз кишечника. Свободная жидкость во всех отделах брюшной полости.

Установлен предварительный диагноз:

Основной: Хронический неверифицированный (автоиммунный? сочетанный с первичным билиарным холангитом?) гепатит слабой биохимической активности, цирротическая стадия по Чайлд-Пью требует уточнения.

Фоновое заболевания: Тревожно-депрессивное расстройство.

Осложнение: Портальная гипертензия: Асцит 1 степени. Печеночно-клеточная недостаточность: Печёночная энцефалопатия 2 стадии. Паренхиматозная желтуха. Коагулопатия. Хроническая нормоцитарная гипохромная анемия легкой степени (железодефицитная?)

Учитывая молодой возраст и прогрессирование печеночно – клеточной недостаточности было принято решение о проведении расширенного дообследования, включающее определение маркеров вирусных гепатитов (HCV, HBV, anti-HBcAg), Д-димера, RV, Ф-50, диагностику наследственных и автоиммунных заболеваний печени, выполнение компьютерной томографии (КТ) ОБП с внутривенным контрастированием, сцинтиграфии печени, фиброгастроуденоскопии (ФГДС). В качестве первичной терапии назначены лактулоза, L-орнитин L-аспартат, адеметионин, антибактериальная терапия (метронидазол+ ципрофлоксацин), 20% альбумин.

При дополнительном лабораторном обследовании в клиническом анализе крови сохранялись

Динамика заболевания

В период нахождения в гастроэнтерологическом отделении пациентка была в тяжелом состоянии. Доминировал синдром острой печеночно-клеточной недостаточности в виде стойкого желтушного синдрома, явлений печеночной энцефалопатии, снижения белково-синтетической функции и факторов свертываемости. Были исключены гепатиты лекарственной, алкогольной, аутоиммунной и наследственной этиологий.

анемия легкой степени выраженности (гемоглобин 110 г/л), лейкоцитоз $13,3 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови: СРБ – 6,8 мг/л, повышение Ig A до 6,28 г/л, Ig M до 2,95 г/л, Ig G до 20,70 г/л. В коагулограмме – нарастание явлений гипокоагуляции (ПТИ 19%, МНО 3,64 у.е., фибриноген 1,14 г/л), Д-димер 8760 нг/мл. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, antiHBcAg, antiHCV) – не обнаружены. Антитела к human immunodeficiency virus, treponema pallidum – отрицательные. Сывороточные маркеры аутоиммунных поражений печени (ANA, SMA, Anti-LKM1, AMA) отрицательны. При обследовании обмена железа отклонений не выявлено: уровень железа в сыворотке 21 мкмоль/л, ферритина 351 мкг/л, насыщение трансферрина железом 27% Выявлен сниженный уровень церулоплазмина 12,3 мг/дл при норме 20–60 мг/дл, а также низкий уровень меди в крови 321 при норме 575–1725 мкг/л. Прямая проба Кумбса положительная (++) .

По данным КТ брюшной полости и малого таза выявлен умеренный асцит. Снижение деснитометрической плотности печени. Единичная лимфаденопатия гепатодуоденальной области. Увеличение размеров желчного пузыря. Сplenomegaly. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника.

По данным ФГДС выявлена хиатальная грыжа. Эрозивный рефлюкс-эзофагит стадии В по ЛА классификации. Эритематозная гастропатия.

По результатам сцинтиграфии печени выявлена спленомегалия. Сцинтиграфические признаки хронического заболевания печени. Начальные признаки портальной гипертензии. Костномозговой захват радиофармпрепарата 12% (норма до 10%).

По данным КТ головного мозга патологических изменений головного мозга, костей свода и основания черепа не выявлено.

Необходимо отметить, что проведение биопсии печени было не рекомендовано ввиду тяжести состояния, низкого уровня ПТИ, фибриногена и опасности развития кровотечения. С момента поступления в стационар пациентка была консультирована психиатром, по результатам которой рекомендовано снижение дозы пароксетина до 5 мг в сутки и наблюдение по месту жительства. Осмотрена офтальмологом: в прикорневой зоне визуализируются кольца Кайзера-Флейшера – *фото 1*. По результатам обследования была заподозрена болезнь Вильсона-Коновалова. Рекомендована сдача генетического анализа крови, соблюдение диеты и прием препаратов D-пеницилламина совместно с пиридоксином.

По результатам исследования: снижение уровня содержания меди, церулоплазмина, оценки неврологических симптомов и наличия колец Кайзера-Флейшера был установлен диагноз: болезнь Вильсона – Коновалова, смешанная форма (абдоминальная, экстрапирамидно-корковая форма), 4 балла по диагностической оценочной шкале болезни Вильсона-Коновалова, Лейпциг (диагноз установлен).

Таблица 3.
Динамика
течения синдро-
ма печеночно-
клеточной недо-
статочности

Показатель	Результат				
ПТИ, %	27	29	12	10	70–140
Фибриноген, г/л	1,75	1,15	0,90	0,85	2,74–5,62
МНО, у.е.	2,67	2,43	5,33	6,06	0,9–1,20
Общий белок, г/л	59	–	–	55	65,0–85,0
Альбумин, г/л	20	–	–	18	35,0–50,0
Общий билирубин, мкмоль/л	105,9	–	–	201,6	5,0–20,0

Пациентка получала адекватную патогенетическую терапию: бессолевая диета с низким содержанием меди, L-орнитин L-аспартат, 20% альбумин, рифаксимин, адеметионин, ремаксол внутривенно. Была инициирована стартовая этиотропная терапия D-пеницилламином 250 мг с постепенным увеличением дозировки. Также неоднократно проводились трансфузии свежезамороженной плазмы с целью коррекции дефицита плазменных прокоагулянтов.

На фоне лечения была отмечена положительная неврологическая динамика: увеличилась двигательная и речевая активность. Пациентка старалась составлять сложносочиненные предложения, на вопросы отвечала быстро, не задумываясь. Был

проведен консилиум, по результатам которого рекомендован перевод в специализированное учреждение и выполнение трансплантации печени. Тем не менее несмотря на проводимую терапию (дезинтоксикационную, гипоаммонимическую, антибактериальную, трансфузии свежезамороженной плазмы) состояние пациентки стремительно ухудшалось. Учитывая молодой возраст и риск развития массивного кровотечения, было принято решение о переводе пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии. На фоне усиления острой печеночной недостаточности, нарастания коагулопатии и развития печеночной комы прогрессировал синдром полиорганной недостаточности, приведший к смерти – табл. 3.

Заключительный диагноз:

Основной: Болезнь Вильсона – Коновалова, смешанная форма (абдоминальная, экстрапирамидно-корковая форма).

Осложнение: Цирроз печени, класс C по Child-Pugh (14 баллов), MELD 39 баллов (52,6% летальности). Портальная гипертензия: минимальный асцит 1 степени, спленомегалия с явлениями гиперспленизма (тромбоцитопения, анемия средней степени тяжести). «Острая на хроническую»

печеночно-клеточная недостаточность: печеночная энцефалопатия 3 стадии, паренхиматозная желтуха, выраженная коагулопатия.

Патологоанатомическое исследование выявило мелкоузловой цирроз печени с отложением депозитов меди в паренхиме (METAVIR F4), что подтверждало диагноз – рис. 2–4. При окраске почек и головного мозга на болезнь Вильсона – Коновалова отложения меди выявлены не были – рис. 5–7.

Заключение

В представленном случае у пациентки с подросткового возраста наблюдались психические нарушения, которые были расценены как тревожно-депрессивное расстройство. Предположительно, поражение печени длительное время носило бессимптомный характер, и, вероятно, обусловило более тяжелое течение гепатита А с развитием желтухи у пациентки в отличии от остальных членов семьи. К особенностям данного клинического случая следует отнести изменение психического статуса, отсутствие клинических и лабораторных признаков хронического гепатита и цирроза печени в дебюте заболевания, что привело

к существенному затруднению своевременной верификации диагноза.

Таким образом, болезнь Вильсона-Коновалова остается редкой наследственной патологией, которая в ряде случаев может длительно протекать бессимптомно или малосимптомно. Врачам различных специальностей необходимо быть настороженными в отношении данной проблемы. Также следует отметить, что диагностику наследственных заболеваний печени необходимо включать в дифференциальный поиск для предотвращения развития тяжелого фиброза и цирроза печени.

Литература | References

- Narusheniya obmena medi (bolezn' Vil'sona). Klinicheskie rekomendacii [Disorders of copper metabolism (Wilson's disease. Clinical guidelines]. (in Russ.) Available at: https://static.edu.rosmiinzdrev.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO_MZ/TEOC/u14/2024/KR_BV.pdf. Accessed: 02.02.2025.
- Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. Доступно на: https://static.edu.rosmiinzdrev.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO_MZ/TEOC/u14/2024/KR_BV.pdf. Доступ 02.02.2025.
- Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P. et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- Trocello J.M., Broussolle E., Girardot-Tinant N. et al. Wilson's disease, 100 years later... *Rev Neurol (Paris).* 2013 Dec;169(12):936–43. doi: 10.1016/j.neurol.2013.05.002.
- Jayakanthan S., Braiterman L.T., Hasan N.M. et al. Human copper transporter ATP7B (Wilson disease protein) forms stable dimers *in vitro* and in cells. *J Biol Chem.* 2017 Nov 17;292(46):18760–18774. doi: 10.1074/jbc.M117.807263.
- Dev S., Kruse R.L., Hamilton J.P., Lutsenko S. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2022 May 2;10:871877. doi: 10.3389/fcell.2022.871877.
- Teschke R., Eickhoff A. Wilson Disease: Copper-Mediated Cuproptosis, Iron-Related Ferroptosis, and Clinical Highlights, with Comprehensive and Critical Analysis Update. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 26;25(9):4753. doi: 10.3390/ijms25094753.
- An Y., Li S., Huang X. et al. The Role of Copper Homeostasis in Brain Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 10;23(22):13850. doi: 10.3390/ijms232213850.
- Scheiber I.F., Brúha R., Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:43–55. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7.
- Mulligan C., Bronstein J.M. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin.* 2020 May;38(2):417–432. doi: 10.1016/j.ncl.2020.01.005.
- Iezzoni J.C. Diagnostic histochemistry in hepatic pathology. *Semin Diagn Pathol.* 2018 Nov;35(6):381–389. doi: 10.1053/j.semdp.2018.10.003.
- Rowan D.J., Mangalaparthi K.K., Singh S. et al. Metallothionein immunohistochemistry has high sensitivity and specificity for detection of Wilson disease. *Mod Pathol.* 2022 Jul;35(7):946–955. doi: 10.1038/s41379-021-01001-7.
- Litwin T., Dusek P., Szafranński T. et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018 Jul;8(7):199–211. doi: 10.1177/2045125318759461.
- Hedera P. Wilson's disease: A master of disguise. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019 Feb;59:140–145. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.016.
- Wungjiranirun M., Sharzehi K. Wilson's Disease. *Semin Neurol.* 2023 Aug;43(4):626–633. doi: 10.1055/s-0043-1771465.
- Kizimova O.A., Fominykh Yu.A., Shotik A.V. Clinical observation of a patient with portal biliopathy against the background of true polycythemia. *University Therapeutic Journal.* 2023;5(3):144–156. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.85.51.015.
- Кизимова О.А., Фоминых Ю.А., Шотик А.В. Клиническое наблюдение пациента с портальной билиопатией на фоне истинной полицитемии. University Therapeutic Journal. 2023;5(3):144–156. doi: 10.56871/UTJ.2023.85.51.015.
- Grandis D.J., Nah G., Whitman I.R. et al. Wilson's Disease and Cardiac Myopathy. *Am J Cardiol.* 2017 Dec 1;120(11):2056–2060. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.025.
- Aggarwal A., Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol.* 2020 Aug;33(4):534–542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837.
- Alkhouri N., Gonzalez-Peralta R.P., Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun.* 2023 May 15;7(6): e0150. doi: 10.1097/HC9.00000000000000150.
- Mudrova A.V., Dreitser E.D., Ivanova E.B. et al. Validated and promising methods of non-invasive diagnostics of liver cirrhosis and its complications. *University Therapeutic Bulletin.* 2024;6(2):5–13. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2024.42.97.001.
- Мудрова А.В., Дрейцер Е.Д., Иванова Е.Б. и др. Валидированные и перспективные методы неинвазивной диагностики цирроза печени и его осложнений. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(2):5–13. doi: 10.56871/UTJ.2024.42.97.001.
- Mazhar A., Piper M.S. Updates on Wilson disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023 Oct 2;22(4):117–121. doi: 10.1097/CLD.0000000000000079.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671–85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- Ferenci P., Caca K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003 Jun;23(3):139–42. doi: 10.1034/j.li.1600-0676.2003.00824.x.
- Asanov A. Yu., Sokolov A.A., Volgina S. Ya. et al. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson-Konovalov disease (hepatolenticular degeneration)]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2014, 71 p. (in Russ.)
- Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2014. – 71 с.

К статье

Внепеченочные проявления болезни Вильсона-Коновалова (стр. 69–77)

To article

Extrahepatic manifestations of Wilson disease (p. 69–77)

Фотография 1. Кольцо Кайзера-Флейшера по периферии роговицы глаза

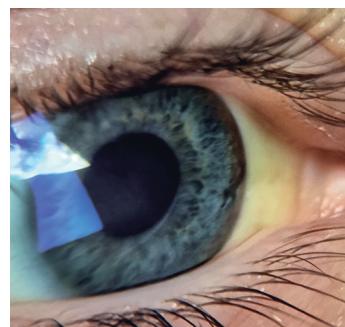
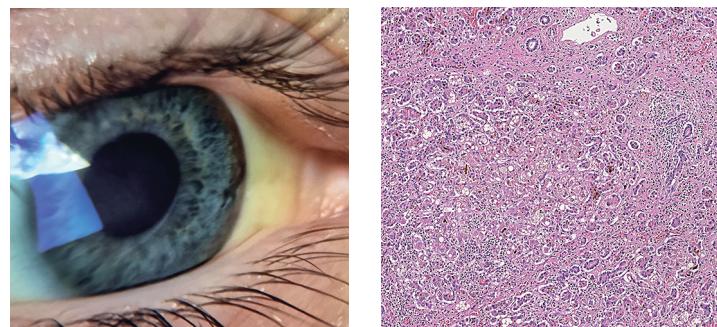


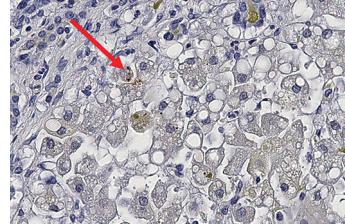
Photo 1. Kayser-Fleischer ring on the periphery of the cornea of the eye

Рисунок 2. Мелкоузловой цирроз печени с пролиферацией желчных канальцев, холестаз (METAVIR F4). Гидропическая дистрофия гепатоцитов с крупнокапельным стеатозом (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

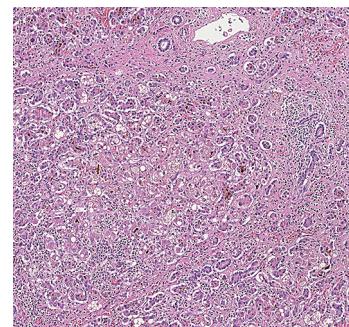
Figure 2. Small-nodular liver cirrhosis with proliferation of bile ducts, cholestasis (METAVIR F4). Hydropic dystrophy of hepatocytes with large-drop steatosis (staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$)



Рисунки 3, 4. В цитоплазме единичных гепатоцитов выявлены медьсодержащие гранулы (окраска роданином, $\times 400$)



Figures 3, 4. Copper-containing granules were detected in the cytoplasm of individual hepatocytes (staining with rhodanine, $\times 400$)



Рисунки 5, 6. В почке отмечается полнокровие сосудов пирамид, умеренные дистрофические изменения канальцев, неравномерный отек мезангия клубочков. (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)

Figures 5, 6. In the kidney, there is plethora of the pyramidal vessels, moderate dystrophic changes in the tubules, and uneven edema of the glomerular mesangium (staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$)

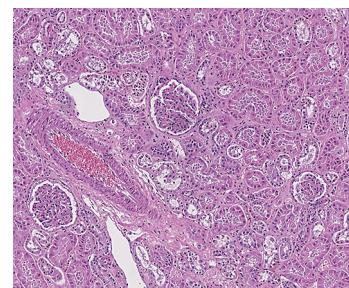
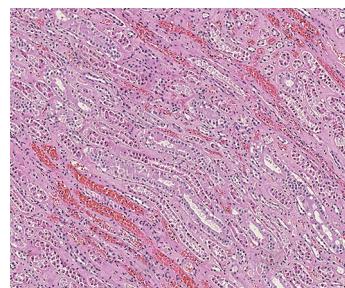


Рисунок 7. В головном мозге отмечается выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Figure 7. The brain shows marked perivascular and pericellular edema (Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$)

