

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-161-165>

EDN: ZEOCBJ



Болезнь Вильсона-Коновалова у пациентки с перенесенной инфекцией COVID-19

Апаркина А. В.¹, Кашкина Е. И.¹, Маркова А. А.¹, Дорогойкина К. Д.¹, Лякишева Р. В.²¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, г. Саратов, Большая Казачья ул., 112, Россия² ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов

Для цитирования: Апаркина А. В., Кашкина Е. И., Маркова А. А., Дорогойкина К. Д., Лякишева Р. В. Болезнь Вильсона-Коновалова у пациентки с перенесенной инфекцией COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 161–165. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-161-165

Апаркина Алёна Васильевна, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; к.м.н.

Кашкина Елена Игоревна, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

Маркова Анна Александровна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

Дорогойкина Ксения Дмитриевна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета

Лякишева Римма Владимировна, заведующая отделением гастроэнтерологии

✉ Для переписки:

Апаркина Алёна Васильевна

alena437539@yandex.ru

Резюме

Представлен редкий клинический случай диагностики болезни Вильсона-Коновалова у пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Развитие у нее неврологической симптоматики, позволившее уточнить этиологию уже имевшегося поражения печени, возможно, было спровоцировано перенесенной инфекцией COVID-19, при которой в патологический процесс весьма часто вовлекается центральная нервная система. В связи с наличием у больной неврологических проявлений и признаков цирроза печени была заподозрена болезнь Вильсона-Коновалова. В дальнейшем диагноз был подтвержден генетически, выявлены нарушения обмена меди и назначена патогенетическая терапия, способствующая выведению избыточного количества меди из организма.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, цирроз печени, неврологическая симптоматика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Wilson-Konovalov disease in a patient after COVID-19 infection

A. V. Aparkina¹, E. I. Kashkina¹, A. A. Markova¹, K. D. Dorogoikina¹, R. V. Lyakisheva²

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia;

² State healthcare institution "Regional Clinical Hospital", Saratov, Russia.

For citation: Aparkina A. V., Kashkina E. I., Markova A. A., Dorogoikina K. D., Lyakisheva R. V. Wilson-Konovalov disease in a patient after COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 161–165. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-161-165

✉ *Corresponding author:*

Alena V. Aparkina

alena437539@yandex.ru

Alena V. Aparkina, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Associate professor, Ph.D in Medicine;

ORCID: 0000-0001-8463-2379

Elena I. Kashkina, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Professor, MD; ORCID: 0000-0001-8561-2214

Anna A. Markova, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Assistant, Ph.D in Medicine; ORCID: 0000-0001-8561-2214

Ksenia D. Dorogoikina, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Assistant; ORCID: 0000-0003-1765-2737

Rimma V. Lyakisheva, head of Department of gastroenterology; Ph.D in Medicine

Summary

We present a rare clinical case of Wilson-Konovalov disease in a patient after a new coronavirus infection. The development of her neurological symptoms, which allowed to specify the etiology of the already existing liver damage, may have been provoked by the COVID-19 infection, in which the central nervous system is frequently involved in the pathological process. Wilson-Konovalov disease was suspected due to the presence of neurological manifestations and signs of liver cirrhosis. Subsequently, the diagnosis was confirmed genetically, copper metabolism disorders were identified and pathogenetic therapy was prescribed to eliminate excess copper from the body.

Keywords: Wilson-Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, cirrhosis of the liver, neurological symptoms

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) – редкое, генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение обмена меди с избыточным ее накоплением, преимущественно в печени и в центральной нервной системе [1]. Рецессивный ген, ответственный за развитие болезни, обозначенный как АТР7В, расположен на длинном плече хромосомы 13 и кодирует синтез фермента, транспортирующего медь, – АТФазы протонного типа. Зарегистрировано около 600 мутаций этого гена [2]. По данным литературы, частота болезни Вильсона-Коновалова составляет 1:100 тыс. популяции. Она обычно манифестирует в возрасте 8–18 лет, а иногда и раньше, но в случаях, когда в начальной стадии она протекает малосимптомно, ее диагностируют в более старших возрастных группах, нередко уже при сформировавшемся циррозе печени [3]. У 50% больных при наличии латентно протекающего поражения печени заболевание проявляется неврологической симптоматикой и/или изменениями психики [4–5].

В случае поражения печени болезнь Вильсона-Коновалова может проявляться фульминантной печеночной недостаточностью, острым

и хроническим гепатитом с исходом в цирроз, протекающим с портальной гипертензией и отечно-асцитическим синдромом, кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка [6]. Для хронического гепатита при болезни Вильсона-Коновалова характерны высокая активность, выраженная желтуха и некроз гепатоцитов, о чем свидетельствует существенное повышение содержания в сыворотке крови ферментов цитолиза, ферментов холестаза, гипергаммаглобулинемия и быстрая трансформация в цирроз печени [3, 6]. Развитие фульминантной печеночной недостаточности провоцируется острым вирусным гепатитом с репликацией вируса в печени и вирусом герпеса VI типа, поражающим ткань печени [7–8]. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на формирование и течение заболеваний печени пока точно не установлено и требует дальнейшего изучения. Дисфункция печени у пациентов с инфекцией SARS-CoVa-2 может быть обусловлена прямым действием вируса или же вторичным воздействием таких факторов, как системная воспалительная реакция, гипоксия, полиорганная недостаточность, использование гепатотоксичных лекарственных средств [9]. Вирус

COVID-19 также обладает нейротропизмом и может распространяться в центральной нервной системе [10]. В связи с возможным поражением как печени, так и нервной системы у пациентов с инфекцией COVID-19, а также в постковидный

период, представляется актуальным исключение в подобных случаях гепатолентикулярной дегенерации. Приводим клиническое наблюдение пациентки с болезнью Вильсона-Коновалова и перенесенной инфекцией COVID-19.

Клинический случай

Пациентка К. 35 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение в январе 2021 г. с жалобами на чувство тяжести в правом подреберье, извращение вкусовых и обонятельных ощущений, тремор верхних конечностей, нарушение походки, слабость.

Считает себя больной с 13-летнего возраста, когда у нее был выявлен калькулезный холецистит. В дальнейшем к врачам не обращалась. В 2015 г. в возрасте 28 лет – срочные роды здоровым ребенком. Беременность протекала без осложнений. Осенью 2019 г. в возрасте 32 лет в связи с болями в правом подреберье пациентка обратилась в поликлинику, где хирургом установлена желчнокаменная болезнь и рекомендовано выполнение холецистэктомии в плановом порядке. При лабораторном исследовании, назначенном перед оперативным вмешательством в ноябре 2019 г., выявлена тромбоцитопения, однако ни в биохимическом анализе крови, ни при исследовании коагулограммы отклонений не обнаружено. Пациентке было проведено инструментальное обследование. Ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ ОБП) продемонстрировало диффузные изменения печени, поджелудочной железы, спленомегалию, перегиб желчного пузыря, его полипы и конкременты. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен хронический эрозивный гастрит, варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП) 2 степени. Пациентка была консультирована гастроэнтерологом, которым диагностированы хронический калькулезный холецистит в стадии обострения; полипоз желчного пузыря; хронический панкреатит в стадии обострения; хронический эрозивный гастрит в стадии обострения. Кроме того, в связи с наличием ВРВП 2 ст., спленомегалии, тромбоцитопении, диффузных изменений печени, которые врачом, учитывая наличие признаков избыточной массы тела (ИМТ 27,5 кг/м²), трактовались как неалкогольная жировая болезнь печени, вероятнее всего на стадии цирроза, пациентке было рекомендовано дальнейшее обследование. Было решено отложить проведение холецистэктомии. В декабре 2019 г. при магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости выявлены спленомегалия; признаки портальной гипертензии; деформация и конкременты желчного пузыря; признаки холецистита; диффузные изменения поджелудочной железы.

С целью определения характера поражения печени для исключения его аутоиммунной природы, учитывая молодой возраст пациентки, были исследованы антинуклеарные антитела к микросомальной фракции печени и почек, антимитохондриальные антитела, которые не были обнаружены. Исключена инфекционная этиология патологического процесса в печени (HbsAg,

anti-HCV, антитела к ВИЧ, к *Treponema pallidum*, ДНК *Chlamidia trachomatis*, антитела к гельминтам и простейшим отрицательные).

При контрольном обследовании в январе 2020 г. в общем анализе крови – тромбоцитопения (тромбоциты $37 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени (гемоглобин 105 г/л, эритроциты $3,07 \times 10^{12}/\text{л}$), в биохимическом анализе крови уровень печеночных ферментов в пределах референсных значений (аланинаминотрансфераза (АЛТ) 22,2 Е/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 29,4 Е/л, общий билирубин 20,3 мкмоль/л, билирубин прямой 5,9 мкмоль/л). При выполнении эластометрии печени – фиброз (F) 2–3 по METAVIR. Обращало на себя внимание несоответствие между стадией фиброза, по данным указанного исследования, и наличием признаков цирроза по данным указанного исследования и наличие признаков цирроза, таких как портальная гипертензия, ВРВП 2 ст., спленомегалия, тромбоцитопения. Предполагалось, что наиболее вероятной причиной поражения печени является неалкогольная жировая болезнь печени. Пациентке были назначены гепатопротекторы, а также ферментные, спазмолитические препараты по поводу хронического калькулезного холецистита и хронического панкреатита, динамическое наблюдение.

Ухудшение состояния – в октябре 2020 г., когда больная отметила появление черного жидкого стула, слабости, в связи с чем экстренно была госпитализирована в хирургическое отделение районной больницы. В общем анализе крови – гемоглобин 80 г/л, при ЭГДС – состоявшееся кровотечение из ВРВП. При УЗИ ОБП – диффузные изменения печени, поджелудочной железы, спленомегалия, признаки аномалии формы желчного пузыря, множественные конкременты, очаговые образования стенки желчного пузыря. Пациентке выставлен диагноз: Цирроз печени класс В по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия. Спленомегалия. Тромбоцитопения. Анемия. ВРВП 2 ст. Осложнения: Состоявшееся кровотечение из ВРВП. Проведено лечение антисекреторными, ферментными, спазмолитическими препаратами, гепатопротекторами, бета-блокаторами, после чего рекомендовано продолжить терапию амбулаторно.

В конце ноября 2020 г. пациентка отметила повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление слабости, кашля. Проведено исследование мазка со слизистой носоглотки методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 – результат положительный. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. Проводилось амбулаторное лечение новой коронавирусной инфекции противовирусными, антибактериальными препаратами. На фоне указанного лечения состояние улучшилось: нормализовалась

температура тела, купировался кашель. При КТ ОГК в динамике и КТ органов брюшной полости – двусторонняя полисегментарная пневмония в фазе остаточных явлений (положительная динамика); диффузные изменения печени (цирроз?); сплено-мегалия; асцит; конкременты желчного пузыря.

В декабре 2020 г. пациентка отметила появление тремора в конечностях, извращение вкусовых и обонятельных ощущений, нарастание слабости, похудание. С данными жалобами она обратилась амбулаторно к гастроэнтерологу. В связи с наличием у больной неврологической симптоматики и признаков цирроза печени, была заподозрена болезнь Вильсона-Коновалова, взят генетический анализ на мутацию Н1069Q (с.3207C>A) гена АТР7В. Для дальнейшего обследования она была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Саратова. При объективном обследовании состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. Отмечался тремор верхних конечностей. Температура тела 36,6 °С. Телосложение гиперстеническое. ИМТ – 27,5 кг/м². Кожные покровы смуглые, чистые. Слизистые оболочки обычного цвета. Отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Имелось притупление в отлогих частях живота. Размеры печени по Курлову 14см×11см×10см. Край печени при пальпации выступает на 3 см из-под края правой реберной дуги, плотный, безболезненный. При лабораторном обследовании в общем анализе крови сохранялась тромбоцитопения (42×10⁹/л), в биохимическом анализе крови отмечались гипоальбуминемия (32 г/л), снижение уровня холинэстеразы (2139 Е/л), гипербилирубинемия (общий билирубин 34,7 мкмоль/л, прямой билирубин 17,2 мкмоль/л), однако уровни трансаминаз и щелочной фосфатазы были в пределах нормы. Для решения вопроса о наличии у пациентки болезни Вильсона-Коновалова исследовались церулоплазмин крови (18 мг/дл при норме 20–60 мг/дл), медь крови (153 мкг/л при норме 575–1725 мкг/л). Был получен результат генетического анализа на мутацию Н1069Q (с.3207C>A) гена АТР7В, который оказался положительным.

Обсуждение

Классической «триадой» диагностических признаков болезни Вильсона-Коновалова многие авторы считают желтуху, гемолитическую анемию, кольцо Кайзера-Флейшера, среди которых последнее определяется в 90% случаев [1, 11]. Однако многочисленные «маски» болезни Вильсона-Коновалова и малосимптомное течение начальной стадии заболевания затрудняют ее своевременную диагностику. Нередко печеночные проявления заболевания задолго предшествуют появлению неврологической симптоматики, что, безусловно, создает проблемы верификации гепатолентикулярной дегенерации.

В приведенном клиническом наблюдении у пациентки в течение нескольких лет имелись признаки цирроза печени, однако его этиология не была установлена. Обследование для исключения

Дуплексное сканирование выявило признаки портальной гипертензии. В связи с наличием неврологической симптоматики пациентке выполнена МРТ головного мозга, при которой обнаружены структурные изменения головки хвостатого ядра, скорлупы, таламусов с двух сторон, варолиева моста, умеренно выраженные атрофические изменения вещества темных долей и червя мозжечка. Консультирована психиатром, которым выставлен диагноз: Органическое заболевание головного мозга неуточненного генеза. Легкие когнитивные нарушения. При осмотре офтальмологом обнаружены кольца Кайзера-Флейшера. Учитывая явные клинические признаки гепатолентикулярной дегенерации, наличие проявлений декомпенсированного цирроза печени от проведения ее пункционной биопсии решено воздержаться.

На основании полученных при обследовании данных, с учетом манифестации выраженных неврологических проявлений заболевания, консилиумом был выставлен окончательный диагноз: Основное заболевание: Болезнь Вильсона-Коновалова, стадия клинических проявлений, церебральная (ригидно-дрожательная) форма с преимущественным вовлечением правых конечностей. Дизартрия. Легкие когнитивные нарушения. Цирроз печени класс С по Чайлд-Пью. Портальная гипертензия. ВРВП 2 ст. Спленомегалия. Тромбоцитопения. Асцит. Печеночная энцефалопатия 1 степени. Сопутствующие заболевания: Перенесенная новая коронавирусная инфекция, средне-тяжелая форма от ноября 2020 г. Двусторонняя полисегментарная пневмония, реконвалесцент. Хронический калькулезный холецистит. Хронический панкреатит. Осложнение: Состоявшееся кровотечение из ВРВП от октября 2020 г.

Лечебные мероприятия при болезни Вильсона-Коновалова направлены в первую очередь на предотвращение необратимых изменений в органах и тканях путем воздействия на врожденные дефекты билиарной секреции меди [6]. В связи с этим пациентке были назначены диета, Д-пеницилламин 1500 мг в день длительно с титрацией дозы; β-блокатор; лактулоза; гепатопротектор; диуретики.

болезни Вильсона-Коновалова, несмотря на ее молодой возраст, не назначалось. Кроме того, у больной не было снижения фертильности, с высокой частотой наблюдающегося при абдоминальной форме болезни Вильсона-Коновалова, что также не нацеливало специалистов на поиск указанной патологии [4].

При гепатолентикулярной дегенерации нередко возникает спектр неврологических и психических расстройств, которые могут быть первыми клиническими проявлениями, появляться одновременно с признаками поражения печени или спустя несколько лет. Наиболее характерными симптомами являются дизартрия, тремор, ригидность и атаксия [6]. Развитие неврологической симптоматики у нашей пациентки, позволившее уточнить этиологию поражения печени, возможно,

было спровоцировано перенесенной инфекцией COVID-19, при которой в патологический процесс весьма часто вовлекается центральная нервная система [12]. Кроме того, SARS-CoV-2, по-видимому,

способствовал дисфункции печени, а лекарственные препараты, применяемые для лечения инфекционного процесса, могли усугубить тяжесть ее поражения, способствуя декомпенсации цирроза.

Заключение

При выявлении у молодых пациентов признаков поражения печени представляется важным в процессе уточнения его этиологии обязательно учитывать возможность наличия у них болезни Вильсона-Коновалова. Данное заболевание необходимо также включать в дифференциально-диагностический поиск при сочетании неврологической симптоматики и патологии печени после перенесенной инфекции COVID-19.

Литература | References

- Lopatkina T.N. Wilson's disease. In: *Gastroenterology Manual*. Moscow. 2010, pp. 579–581. (In Russ.)
Лопаткина Т. Н. Болезнь Вильсона – Коновалова. В кн.: *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М.; 2010: 579–581.
- Gomes A., Dedoussis G. V. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann. Hum. Biol.* 2016;43:1–8. doi: 10.3109/03014460.2015.1051492
- Maevskaya M. V., Vedernikova A. V., Ivashkin V. T., et al. Wilson's disease (clinical case presentation). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002; (5): 20–22. (In Russ.)
Маевская М. В., Ведерникова А. В., Ивашкин В. Т. и др. Болезнь Вильсона (клиническое наблюдение). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2002; (5):20–22.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *J. Hepatol.* 2012; 56: 671–685. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
- Ferenci P., Roberts E. A. Defining Wilson disease phenotypes: from the patient to the bench and back again. *Gastroenterology*. 2012;142(4):692–696. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.035
- Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson–Konovalov disease (hepatolenticular degeneration). Moscow. 2015. 61 P. (In Russ.)
Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М., 2015. 61 с.
- Mason A., Sallie R., Perillo P., et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis E virus DNA in the liver of patients with non-A, non-B fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1996; 24 (6): 1361–1365. doi: 10.1002/hep.510240608.
- Harma M., Hockerstedt K., Lautenschlager I. Human herpes-virus VI and acute liver failure. *Transplantation*. 2003; 76 (3): 536–539.
- Lee I. C., Huo T. I., Huang Y. H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;83:521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319
- Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Tsimerman Ya.S. Wilson's disease – hepatocerebral dystrophy. *Klin. med.* 2017; 95(4): 310–315. (In Russ.) doi:10.18821/0023–2149–2017–95–4–310–315
Циммерман Я. С. Болезнь Вильсона – гепатоцеребральная дистрофия. *Клин. мед.* 2017; 95 (4): 310–315. doi:10.18821/0023–2149–2017–95–4–310–315
- Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China. Lancet.* 2020; 395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140–6736(20)30183–5