

## ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Красникова В.И., Маркова А.А., Апаркина А.В., Кашкина Е.И.  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России

### XULOSA

*Ushbu maqolada COVID-19 pandemiyasi davrida Vilson-Konovalov kasalligi tashhisining ikkita klinik kuzatuvini ko'rsatilgan. Birinchi holda, koronavirus infeksiyasidan so'ng, bemorda erta tashhis qo'yilgan jigar sirrozi, aniqlanmagan etiologiya mavjud bo'lganda nevrologik alomatlar paydo bo'ldi, bu keyinchalik jigar shikastlanishining sababini izlashda "diagnostic kalit" ga aylandi. Ikkinchi holda, koronavirus infeksiyasidan keyin jigar sirrozi bo'lgan bemorda jigar etishmovchiligining tez rivojlanishi ko'rsatiladi.*

**Kalit so'zlar:** *Vilson-Konovalov kasalligi, gepatotocerebral distrofiya, koronavirus infeksiyasi.*

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова, иначе гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД) – наследственная патология, в основе которой лежит мутация гена АТР7В. Наследуется заболевание по аутосомно-рецессивному признаку. Ген АТР7В расположен в длинном плече тринадцатой хромосомы и выполняет важную функцию – кодирование протеина, отвечающего за обмен меди. В результате нарушений функции медь-транспортующей АТФазы, внутриклеточного транспорта меди, происходит снижение экскреции ее с желчью и накопление в гепатоцитах, что при несвоевременной диагностике приводит к развитию гепатита и в последующем - цирроза печени. Медь высвобождается из повреждённых гепатоцитов и поступает в кровь. Повышенный уровень церулоплазминной фракции ведёт к отложению металла в органах-мишенях, к которым относятся: головной мозг, роговица глаз и почечные каналцы, т.к. увеличивается экскреция меди с мочой. Таким образом, нарушение транспорта меди в результате мутации вышеупомянутого гена приводит к ее накоплению в организме, поэтому ГЦД также относится к «болезням накопления».

Зная особенности обмена меди в организме человека, при подозрении на болезнь Вильсона-Коновалова в план обследования стоит включить не только определение печёночной панели, церулоплазмина и меди в крови, но и медь мочи, осмотр невролога, офтальмолога, определение креатинина и скорости клубочковой фильтрации с целью оценки поражения «органов – мишеней».

Болезнь Вильсона-Коновалова относится к орфанным заболеваниям. Распространенность ее по

### SUMMARY

*This article demonstrates two clinical observations of the diagnosis of Wilson-Conovalov disease during the COVID-19 pandemic. In the first case, after a coronavirus infection, the patient presented with neurologic symptoms in the presence of previously diagnosed cirrhosis of unspecified etiology, which later became a "diagnostic clue" in the search for the cause of liver damage. The second case shows rapid development of liver failure in a patient with liver cirrhosis after a coronavirus infection.*

**Keywords:** *Wilson-Conovalov disease, hepatocerebral dystrophy, coronavirus infection.*

данным Orphanet составляет 1-9 случаев на 100000 населения (в среднем 1 на 25000), ежегодная частота выявления новых случаев – от 1 на 30000 до 1 на 100000 населения. Клиническая картина ГЦД характеризуется большим полиморфизмом в отношении как неврологических, так и соматических проявлений. Основными формами ГЦД являются абдоминальная и церебральная.

При абдоминальной форме на первый план выступают нарушения, связанные с печёночной дисфункцией: повышение показателей цитолиза и холестаза, развитие паренхиматозной желтухи, фиброз с исходом в цирроз печени с последующими проявлениями печёночно-клеточной недостаточности.

Вариантами церебральной формы являются: ригидно-аритмо-гиперкинетическая, дрожательно-ригидная, дрожательная и экстрапирамидно-корковая [1].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использованы результаты клинического и лабораторно-инструментального исследований пациентов, находящихся на обследовании в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова (ГУЗ ОКБ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Случай №1.** В 2019 году пациентка С., 29 лет в связи с появлением рвоты с примесью крови обращается за медицинской помощью в районную больницу, госпитализируется в отделение хирургии. В ходе рутинного исследования выполняются: УЗИ органов брюшной полости – признаки цирроза печени и портальной гипертензии, ФГДС – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) 2 ст. Выставляется диагноз: Криптогенный цирроз печени. Состоявшаяся

кровотечение из ВРВП. В дальнейшем пациентка наблюдается в поликлинике по месту жительства, соблюдает рекомендованную терапию. Данные дополнительных обследований, выполненных на амбулаторном этапе, не прояснили причину поражения печени. В ноябре 2021 года пациентка отметила появление лихорадки до субфебрильных значений, малопродуктивного кашля, в связи с чем обратилась за медицинской помощью: выполнялась рентгенография органов грудной клетки – двусторонняя полисегментарная пневмония; мазок из носоглотки методом ПЦР - идентифицирован вирус COVID-19. После перенесённой коронавирусной инфекции появляются «новые» симптомы: тремор верхних конечностей и асцит. В феврале 2021 года госпитализирована в отделение гастроэнтерологии ГУЗ ОКБ. При объективном осмотре обращали внимание на желтушность кожных покровов, гнойничковые высыпания по типу акне кожи лица и верхней части туловища, сосудистые звёздочки по всему телу, иктеричность склер, отёки нижних конечностей. Живот увеличен в объёме за счёт асцита. При пальпации живота отмечалась болезненность в правом подреберье; печень выступала из-под края рёберной дуги на 3 см, размеры печени по Курлову 14×13×12 см, селезёнка выступала из-под края рёберной дуги на 3 см. Ввиду прогрессирования печёночно-клеточной недостаточности, появления неврологической симптоматики, у пациентки заподозрена болезнь Вильсона-Коновалова. В ходе лабораторно-инструментального исследования отмечались тромбоцитопения (42 х/л), снижение альбумина (32 г/л), повышение общего и прямого билирубина (34,7; 17,2 мкмоль/л), снижение уровня церулоплазмينا (18 мг/дл) и меди в крови (153 мкг/л). Пациентка осмотрена офтальмологом: выявлено кольцо Кайзера-Флейшнера. При генетическом тестировании обнаружена мутация гена АТР7В. Подтверждена болезнь Вильсона-Коновалова, назначено лечение Д-пеницилламином с положительным эффектом.

**Случай №2.** Пациентка Т., 18 лет. Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение стационара в октябре 2022 года с жалобами на боли в животе, тошноту. При объективном осмотре: желтушность кожных покровов, иктеричность склер, угревая сыпь по типу акне на коже лица, телеангиоэктазии на коже верхней половины грудной клетки, болезненность при пальпации в правом подреберье, гепатомегалия – печень выступала на 2 сантиметра из-под края рёберной дуги – край печени неровный, заострён, чувствителен, размеры печени по Курлову 11×10×9 см.

При лабораторном обследовании отмечались снижение гемоглобина до уровня анемии легкой степени; синдром цитолиза умеренной степени выраженности, гипоальбуминемия (32,5 г/л), гипербилирубинемия (повышение общего и прямого билирубина 33,0 мкмоль/л; 14,6 мкмоль/л соответственно), снижение церулоплазмينا (12,7 мг/дл). По данным

УЗИ органов брюшной полости – увеличение размеров печени. Учитывая возраст пациентки, данные лабораторно-инструментальных исследований, имелись основания предполагать наличие ГЦД, планировалось дальнейшее обследование. Однако в стационаре отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных значений. В мазке из носоглотки выявлен вирус SARS-CoV-2. Пациентка была выписана из стационара по эпидемиологическим показаниям с диагнозом: Болезнь Вильсона-Коновалова вероятная. На амбулаторный этап даны рекомендации по дообследованию с дальнейшей повторной госпитализацией: проведение молекулярно-генетического тестирования, исследование меди мочи и сыворотки крови. Однако через две недели после выписки из стационара в домашних условиях у пациентки вновь появились катаральные симптомы, боли в горле, повышение температуры тела до фебрильных значений, в связи с чем принимала жаропонижающие средства (нестероидные противовоспалительные препараты). На фоне их применения нарастала слабость, присоединились тошнота и рвота. В ноябре 2022 года пациентка госпитализируется в инфекционный стационар, где на 5-е сутки выполняется повторное исследование ПЦР на COVID-19 – вирус не обнаружен, выставляется диагноз «коронавирусная инфекция, реконвалесцент». Через 5 суток по тяжести состояния с выраженными признаками печеночно-клеточной недостаточности переводится в отделение реанимации областной клинической больницы г. Саратова. Несмотря на интенсивную терапию по всем направлениям, отмечалось ухудшение состояния, прогрессирование печеночной, почечной недостаточности. Биологическая смерть пациентки наступила на 8 сутки в отделении реанимации. При аутопсийном исследовании: печень увеличена в размерах, желтая, плотной консистенции, мелкобугристая. При гистологическом исследовании ткани печени выявлялись тотальный некроз, выраженный портальный фиброз с порто-портальными септами, формирование множественных ложных долек. При дополнительной окраске ткани печени по Вильсону обнаружено отложение меди.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют позднюю диагностику болезни Вильсона – Коновалова на стадии цирроза печени у молодых женщин. Коронавирусная инфекция способствовала развитию развёрнутой клинической картины, что и позволило предположить наличие у пациенток гепатоцеребральной дистрофии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В первом клиническом случае только появление неврологической симптоматики у пациентки с хроническим поражением печени позволило заподозрить болезнь Вильсона-Коновалова. Поражение нервной системы характерно для ГЦД. Однако, появление неврологических симптомов в данном случае было спровоцировано коронавирусной инфекцией,

при которой в патологический процесс весьма часто вовлекается центральная нервная система [2]. Во втором случае наблюдалось прогрессирование печёночной недостаточности с развитием полиорганной дисфункции после перенесённой коронавирусной инфекции [3]. Прогрессированию заболевания печени с развитием печёночной недостаточности способствовали прямая гепатотропная активность вируса SARS-CoV-2, опосредованное влияние на клетки печени системных реакций, возникающих при коронавирусной инфекции, применение гепатотоксичных лекарственных средств [5].

**Благодарности.** Авторы выражают признательность заведующей гастроэнтерологическим отделением ГУЗ «ОКБ» Р.В. Лякишевой за оказанную помощь при сборе материала для написания настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson–Kononov 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.
2. 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
3. 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
4. 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.
5. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Berko O.M. Liver damage in COVID-19: epidemiology, pathogenesis, treatment. Effective pharmacotherapy. 2022; 18 (22): 86–92. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-86-92 (In Russ.) Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 86–92. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-86-92

УДК:616-002.7:[616.13:616.714]-002-07-085.15.8(045)

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПОДБОРА ТЕРАПИИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ С ОРБИТАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Магдеева Н.А., Давлетова Э.М., Чупшева Ю.Л., Шамсиева Д.Ш., Князев А.Б.  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

#### XULOSA

*Poliangiitli granulomatoz (GPA) – bu o'pka (95% hollarda), yuqori nafas yo'llari/ sinuslar (75-90% hollarda) va buyraklar (80% hollarda) ishtirok etadigan klassik uchlik belgilari bo'lgan tizimli nekrotik vaskulit. GPA har qanday organga, shu jumladan ko'rish organiga ta'sir qilishi mumkin. Ushbu maqolada oftalmologik ko'rinishlar - o'ng orbita yumshoq to'qimalarining granulomatoz yallig'lanishi ko'rinishidagi poliangiit bilan ANCA-salbiy granulomatozni aniqlashning klinik holati tavsifi keltirilgan. E'tiborga loyiqki, jarayonning kech tashhisi, steroid asoratlarni rivojlanishi bilan monoterapiyada glyukokortikoidlarni uzoq muddatga buyurish, siklofosfamidni buyurish, kasallikning IgG 4 bilan bog'lanishi, davolanishga qarshilik. Genetik jihatdan yaratilgan biologik preparatlar bilan boshlash.*

**Kalit so'zlar:** poliangiit bilan granulomatoz, tizimli vaskulit, orbital psevdotumor, IgG4 - bog'liq kasallik, terapiyaga qarshilik.

#### SUMMARY

*Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a systemic necrotizing vasculitis with a classic triad of symptoms involving the lungs (95% of cases), upper respiratory tract/sinuses (75–90% of cases), and kidneys (80% of cases). GPA can affect any organ, including the organ of vision. This article presents a description of a clinical case of detection of ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis with manifestation in the form of ophthalmological manifestations - granulomatous inflammation of the soft tissues of the right orbit. Noteworthy are the late diagnosis of the process, long-term prescription of glucocorticoids in monotherapy with the development of steroid complications, prescription of cyclophosphamide, and resistance to treatment. Initiation by genetically engineered biological drugs.*

**Keywords:** granulomatosis with polyangiitis, systemic vasculitis, orbital pseudotumor, IgG4-associated disease, resistance to therapy.