



# VII ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПЕТЕРБУРГСКАЯ ВЕСНА ГЕПАТОЛОГИИ»



Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и  
диетологии им. С.М. Рысса

*«Выход в открытый космос», или новые возможности  
терапии болезни Вильсона-Коновалова*

**Представляют:** Ординаторы 2 года по специальности гастроэнтерология: Кирсанова Н.А.,  
Адамова Д.В.

**Кураторы:**

Гутман Е.В., заведующий отделением гастроэнтерологии ГБУЗ ЛОКБ;

Журавлева М.С., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и  
диетологии им. С.М. Рысса, к.м.н;

Ракицкая Е. В., врач-гастроэнтеролог.

📍 **Санкт-Петербург, 2024г.**

Госпитализация «ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница»  
04.04.2024 -10.04.2024г. с целью определения дальнейшей тактики лечения.

**Жалобы при поступлении:**

Общая слабость при привычной физической нагрузке (6-7 баллов по ВАШ).

Чувство тяжести и распирания в правом подреберье



**Пациентка Л., 36 лет.**

**Anamnesis vitae**

- Профессиональные вредности: отрицает
- Аллергологический анамнез: спокойный
- Вредные привычки: отрицает
- Наследственность: не отягощена
- Перенесенные заболевания: Аутоиммунный тиреоидит. Медикаментозный эутиреоз. ЖКБ. Холецистэктомия 16.09.2022 г.

**Объективно:** Состояние удовлетворительное. Т 36.5 С. Рост 176 см. Вес 61.9 кг. ИМТ=19.7 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров физиологической окраски. Ps= ЧСС= 78 ритмичный, симметричный. АД 118/78 мм. рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Размеры печени по Курлову 10\*8\*7 см. Селезенка пальпируется на 3 см ниже реберной дуги. Стул 1 раз в сутки тип 4 по Бристольской шкале, без патологических примесей (со слов). Тест связи чисел 36 сек.



# Пациентка Л. Anamnesis morbi

- 03.2006г. (США) - *резкое повышение массы тела ( за 3 месяца набрала 20 кг), отеки нижних конечностей, НМЦ по типу аменореи.* Не обследовалась. Данные симптомы связывала с переменной климата и нарушением диеты.

09.2006 г. (РФ). Обследована:

- Гемограмма: WBC  $4.1 \cdot 10^9/\text{л}$ ; RBC  $3.1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; PLT  $123 \cdot 10^9/\text{л}$ ; HGB 116 г/л.
- БАК: АСТ 1.5 ВГН; АЛТ 1.3 ВГН; Бил. общ. 1 ВГН; ЩФ 2.4 ВГН; ГГТП 2 ВГН. - Вирусные гепатиты исключены.
- УЗИ ОБП: диффузные изменения печени.
- Гепатобиопсия (11.2006г.) *хронический гепатит выраженной степени активности на стадии фиброза II-III.*

**Диагноз:** Неверифицированный гепатит, цирротическая стадия.

Лечение: курсы гепатопротективной терапии с положительным лабораторным и клиническим эффектом.

- 2007-2012г.: не обследовалась, чувствовала себя удовлетворительно.
- 2012г.: ухудшение общего самочувствия, *появление общей слабости и тяжести в правом подреберье.*

- Аутоиммунная панель печени отрицательная.
- **Медный обмен (12.2012г):** Медь в сыворотке крови  $6.9 \text{ мкмоль/л}$  (N 12.00-24.00 мкмоль/л); Церулоплазмин  $80 \text{ мг/л}$  (N 200-440 мг/л); Суточная экскреция меди с мочой  $4 \text{ мкмоль/сутки}$  (N 0.9-1.26 мкмоль/л).
- Показатели обмена железа в пределах референсных значений.

- **Пересмотр гистологического материала печени (01.2013г.):** морфологическая картина хронического гепатита с высокой гистологической активностью (ИГА по Knodell 14 баллов, по Metavir A3) с выраженными явлениями фиброза (степень фиброза по Knodell 3 балла, по Metavir F3).
- *При окраске на медь подтверждена болезнь Вильсона – Коновалова.*

Офтальмолог (01.2013г.) **выявлены кольца Кайзера-Флейшера.**

12.2012/2013г

**Установлен диагноз (01.2013г.):**  
**Болезнь Вильсона – Коновалова,**  
**абдоминальная форма.**  
Терапия (с 03.2013г): купренил в стартовой дозе 500мг/сут., с ежедневным наращиваем дозы.

Генодиагностика (08.2013г): **выявлена мутация с.3207С > А гена АТР7В.**

## Пациентка Л. Anamnesis morbi

2013/2014г. На фоне попыток наращивания дозы появились *высыпания на коже по типу бляшек, язвы на языке, слизистой полости рта, лейкопения (WBC  $2.2 \cdot 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (PLT  $81 \cdot 10^9/\text{л}$ ).*

- **Консультация дерматовенеролога (02.2014г.):**

Дз: *Распространенная бляшечная экзема. Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма.*

Рекомендовано: местная терапия, метипред 4мг/сут.

- **Консультация гастроэнтеролога, невролога (12.02.2014г.):**

Рекомендовано: отмена Купренила, к терапии препараты цинка.

На фоне отмены наблюдалась *положительная динамика в виде полного регресса дерматологических проявлений. Проводилось лечение препаратами цинка.*

04.2016 г. Отметила появление тремора рук

- **Невролог (11.2016г.).** Диагноз:

Основной: Гепатолентикулярная дегенерация. Преимущественно абдоминальная форма. Начальные проявления дрожательной формы. Вильсоновский гепатит, минимальной активности с исходом в цирроз печени. Класс А по Чайлд-Пью. MELD 8 баллов.

Осложнение: Портальная гипертензия (ВВ1.4 см., СВ 1.1см.).

Спленомегалия. Гиперспленизм.

**Рекомендовано:** Купренил 2 т./сут. Цинка пиколинат 150мг/сут.

Витамины группы В. Курсы гептрал 800мг/сут.

- **Консультация транспантолога ФГБУ «РНЦРХТ им. академика Гранава» (12.2016г.) MELD 10 баллов - с учетом данных обследования в настоящее время *в трансплантации не нуждается.***



Фото из личного архива пациентки Л. 2014г

**01.2020 – 05.2023 г. участие в клинических исследованиях**

(медьэлиминирующий препарат - тетратиомолибдат аммония).

На фоне терапии: Эластография (10.10.2020) F3 по METAVIR ->

F1 (Эластография от 29.12.2023г.).

После отмены - принимала препараты цинка (цинка пиколинат)

50 мг x 2 p/d.

При попытке приема купренила - возобновление кожных высыпаний.



## Пациентка Л., 36 лет.

**Обмен меди** (18.03.2024): Си крови 12,4 (N 12,6 - 24,4) мкмоль/л; Церулоплазмин 129 мг/л (N 180 - 450); Медь токсичная крови 6,3 (N менее 2,4).

**Гемограмма:** WBC  $2.65 \cdot 10^9$ /л; RBC  $4.7 \cdot 10^{12}$ /л, PLT  $77 \cdot 10^9$ /л; HGB 133 г/л.

**Биохимический анализ крови:** АСТ 46 Ед/л; АЛТ 43 Ед/л; Общий белок 65 г/л; Альбумин 37 г/л; ЩФ 90 Ед/л; ГГТ 32 Ед/л.

**Коагулограмма:** МНО 1.24, протромбиновое время 14.2 сек.

**Консультация офтальмолога (08.04.24):** Кольца Кайзера-Флейшера не обнаружены.

**УЗИ ОБП (05.04.24г.):** диффузные изменения паренхимы печени (косвенные признаки цирротических изменений). Незначительное увеличение правой доли печени и хвостатой доли печени. Значительная спленомегалия (16.8\*6.1). Расширение воротной (15 см) и селезеночной вен (11 см), без тромбоза.

**Эластография:** фиброз F1 по METAVIR (6.3 кПа).

**ЭГДС (06.04.24):** без патологии.

**Расчётные индексы фиброза:** de Ritis 1.07; APRI 1.52; FIB-4 3.28.

**Консультация главным гастроэнтерологом КЗ ЛО, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса СЗГМУ им. И.И. Мечникова Бакулиным И.Г. (09.04.24):** С учетом непереносимости D-пенициллина (развитие тяжелых кожных реакций, лейкоцито- и тромбоцитопении), пациентке показано **по жизненным показаниям** назначение альтернативного препарата для патогенетической терапии - **Триентина гидрохлорид 1000 мг в сутки.**

## Клинический заключительный диагноз

**Основной:** Болезнь Вильсона-Коновалова (генотип H1069Q/ H1069Q) смешанная форма с поражением печени и ЦНС. Цирроз печени класс А по Чайлд-Пью (5 баллов), MELD 10 баллов, F3 по METAVIR (гепатобиопсия 11.2006г., пересмотром от 2013г.). Эластография (10.10.2020) F3 по METAVIR -> F1 (Эластография от 29.12.2023г.). Тремор рук (анамнестически). UWDRS 5 баллов. *Непереносимость D-пенициллина* (Распространенная бляшечная экзема. Красный плоский лишай, эрозивная форма. Лейкоцито-и тромбоцитопения). *Терапия Аммония Тетратилмолибдатом в рамках РКИ* (01.10.2020-25.05.2023г.).

Прогностический индекс БВ (в модификации Dhawan et al.) 1 балл.

**Осложнение:** Портальная гипертензия: Расширение воротной, селезеночной вен. Спленомегалия. Гиперспленизм: тромбоцитопения легкой степени тяжести.

**Сопутствующий:** Аутоиммунный тиреоидит. Медикаментозный эутиреоз. ЖКБ. Холецистэктомия 16.09.2022 г.

## Рекомендации

- ✓ Диета. Исключение продуктов богатых медью.
- ✓ Наблюдение у гастроэнтеролога, невролога, офтальмолога, терапевта по м/ж
- ✓ Контроль клинического анализа крови, АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубина, альбумина, общего белка, мочевины, креатинин, сыв. железа, коагулограммы 1 раз в 3 месяца с пересчетом прогностических индексов.
- ✓ Контроль уровня меди (общей и свободной), церулоплазмина, цинка в сыворотке крови, уровня меди в моче перед началом терапии триентина гидрохлорида, далее каждые 3- 6 месяцев.
- ✓ ЭГДС 1 раз в год.
- ✓ Выполнение УЗИ ОБП и определения АФП 1 раз в 6 месяцев.
- ✓ Выполнение фиброэластографии 1 раз в год.
- ✓ Эутирокс 25 мкг - по 1 таб. 1 раз в сутки.
- ✓ Цинка сульфат (Цинктерал) 124 мг. - по 1 таб. 2 раза в день во время приема пищи.
- ✓ Подключить к терапии Триентин Гидрохлорид 1000 мг/сут (250 мг 4 раза в день). Явка за результатами лекарственной комиссии через 2 нед.

- Триентин (триентин гидрохлорид) - относится к детоксицирующим средствам (включая антидоты) и препаратам для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и обмена веществ.

- Триентин представляет собой вещество, которое удаляет медь из организма путем связывания ее в комплекс и последующего выведения с мочой, что помогает снизить уровень меди в крови. Триентин связывается с медью в кишечнике и таким образом уменьшает количество меди, попадающее в организм.

- Режим: суточная доза препарата 1.0-2.0 г/сут в 3 приема, натошак. В начальной фазе терапии назначается в дозе 750-1500 мг/сут, в поддерживающей - в дозе 250-500 мг/сут., разделенной на 2-3 приема\*.

- Согласно зарубежной литературе (описание препарата - SYPRINE( trientine hydrochloride), Bausch Health US LLC), проводилось клиническое исследование, **в рамках которого 41 пациент, с установленным диагнозом болезнь Вильсона-Коновалова и с непереносимостью d-пеницилламина, получали триентин гидрохлорид** на протяжении 2–164 месяцев. Дозировка варьировалась от 450 до 2400 мг в день.

- По результатам клинического исследования, **34 из 41 пациента имели положительную клиническую динамику**. У 4 не было изменений в общем клиническом ответе, у 2 не было возможности продолжить наблюдение, а у одного наблюдалось ухудшение клинического состояния. У одного из пациентов, состояние которого улучшилось на фоне терапии триентина гидрохлоридом, наблюдался рецидив симптомов системной красной волчанки, которые первоначально проявлялись на фоне терапии пеницилламином. Никаких других побочных реакций, кроме дефицита железа, не было отмечено ни у одного из этих 41 пациентов.

- Из 13 пациентов, получавших триентина гидрохлорид, предыдущие симптомы и признаки, связанные с непереносимостью d-пеницилламина, полностью исчезли у 8 пациентов, регрессировали у 4 пациентов и остались неизменными у одного пациента.

- Неврологический статус в группе триентина гидрохлорида был неизменным или улучшился по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе, не получавшей лечения, у 6 пациентов остался без изменений и у 6 ухудшился.

- Кольца Кайзера-Флейшера исчезли при использовании триентина гидрохлорида\*.

\*Регистр лекарственных средств России. (РЛС).<https://www.rlsnet.ru/drugs/trientin-veimeid-89719>.

\*Клинические рекомендации. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона-Коновалова). Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков.  
<https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>.

\*National Library of Medicine. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>.