

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-76-83

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ВЕРНИКЕ У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Р.О. Кантария, О.Н. Ветчинникова, А.В. Ватазин, Л.А. Шерман

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Актуальность. Неалкогольная энцефалопатия Вернике встречается при различной соматической патологии, сопровождающейся недостаточным поступлением, избыточной экскрецией или нарушением метаболизма тиамина. Описано крайне мало случаев этой патологии при хронической болезни почек (ХБП). Представлен уникальный случай неалкогольной энцефалопатии Вернике у пациента с трансплантированной почкой. **История болезни.** Пациент перенес трансплантацию почки в 2008 г. Амбулаторное наблюдение у нефролога нерегулярное. Функция почечного трансплантата сохранялась относительно стабильной: креатинин крови 200–240 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации 40–30 мл/мин, плазменная концентрация такролимуса имела тенденцию к повышению (5,7–7,6–8,4–10,4 нг/мл), при повторной биопсии трансплантата (в 2015 г. и в 2017 г.) определялась хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина. Ухудшение состояния в конце января 2020 г.: повышение температуры тела до 38 °С, тошнота, рвота, неоформленный, водянистый стул до 5 р/сут, потеря в весе до 8 кг, снижение диуреза. Через несколько дней появились двоение в глазах, шаткость походки, затем обездвиженность. Результаты биохимического обследования: калий 3,8 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, альфа-амилаза 159 ед/л (норма 0–100 ед/л), креатинин 242 мкмоль/л, мочевины 13,2 ммоль/л; ультразвуковые признаки панкреатита. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: двустороннее диффузное поражение среднего мозга, таламусов и мозжечка. На основании клинической картины и результата МРТ головного мозга диагностирована энцефалопатия Вернике. Проводилось парентеральное введение тиамина с хорошим эффектом. **Заключение.** Обсуждаются возможные механизмы развития энцефалопатии Вернике у пациента. Необходима осторожность в отношении данного заболевания при возникновении метаболических нарушений у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике, трансплантация почки, панкреатит, тиамин.

NON-ALCOHOLIC WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT

R.O. Kantariya, O.N. Vetchinnikova, A.V. Vatazin, L.A. Sherman

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Background. Non-alcoholic Wernicke's encephalopathy occurs in various somatic conditions with thiamine deficiency, excessive excretion of thiamine, or impaired thiamine metabolism. Very few cases of this pathology have been described in chronic kidney disease (CKD). We present a unique case of non-alcoholic Wernicke's encephalopathy in a patient with a kidney transplant is presented. **Past medical history.** The patient underwent kidney transplantation in 2008. Outpatient follow-up by a nephrologist was irregular. Renal graft function remained relatively stable: blood creatinine 200–240 $\mu\text{mol/L}$, estimated glomerular filtration rate 40–30 mL/min, tacrolimus plasma concentrations tended to increase (5.7–7.6–8.4–10.4 ng/mL); repeated graft biopsy (in 2015 and in 2017) determined the chronic toxicity of calcineurin inhibitors. The patient's condition worsened in late January 2020: body temperature increased to 38°C, nausea, vomiting, loose, watery stools for up to 5 times per day, 8 kg weight loss, decreased diuresis. A few days later, double vision, shaky gait and then immobility appeared. Biochemical examination results: potassium 3.8 mmol/L, sodium 139 mmol/L, alpha-amylase 159 units/L (norm 0–100 units/L), creatinine 242 mmol/L, urea 13.2 mmol/L; ultrasound signs of pancreatitis. Magnetic resonance imaging (MRI)

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна. Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел. (495) 684-57-81. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga Vetchinnikova. Address: 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation. Phone: 8 (495) 684-57-81. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

of the brain: bilateral diffuse lesions of the midbrain, thalamus, and cerebellum. Based on the clinical picture and on brain MRI results, Wernicke's encephalopathy was diagnosed. Parenteral administration of thiamine had a good effect. **Conclusion.** Possible mechanisms of the development of Wernicke's encephalopathy in a patient were discussed. Vigilance is required regarding this disease when metabolic disorders occur in patients with CKD.

Keywords: Wernicke's encephalopathy, kidney transplantation, pancreatitis, thiamine.

Энцефалопатия Вернике – редко встречающееся тяжелое дегенеративное поражение головного мозга, впервые описанное немецким психиатром Карлом Вернике в 1881 г. под названием острого верхнего геморрагического полиэнцефалита (*polyoencephalitis haemorrhagica superior acuta*) у двух мужчин, страдавших алкоголизмом, и женщины со стенозом пилорического отдела желудка [1]. В основе заболевания лежит дефицит тиамина (витамин В₁), однако об этой ассоциации стало известно много позже описанных К. Вернике первых наблюдений – в середине прошлого столетия [2]. Тиамин – не синтезируемый в организме водорастворимый витамин, его суточная потребность зависит от приема углеводов и для здорового человека составляет 1–2 мг. Общие запасы тиамина в организме относительно невелики (30–50 мг) и полностью истощаются через 4–6 недель при отсутствии потребления тиамина. Тиамин необходим клеточным мембранам для поддержания осмотического градиента, он также участвует в метаболизме глюкозы и в синтезе нейротрансмиттеров. Дефицит витамина может иметь двоякий характер: экзогенный – вследствие недостаточного поступления с пищей – и эндогенный – из-за нарушения усвоения витамина в желудочно-кишечном тракте или повышенной его экскреции. Возможен еще один механизм возникновения энцефалопатии Вернике – это торможение превращения тиамина в тиаминпирофосфат – активную часть альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы – ферментов, обеспечивающих нормальный метаболизм нервной ткани. Поэтому в случае снижения содержания тиамина в организме наиболее выраженные изменения возникают в головном мозге, где очень высока активность окислительного метаболизма: недостаток энергии приводит к снижению утилизации глюкозы нейронами и повреждению в них митохондрий [2].

Точная распространенность заболевания неизвестна, диагноз зачастую устанавливается только при аутопсии. В целом частота энцефалопатии Вернике оценивается в 0,4–2,8%, неалкогольного происхождения встречается реже – в 0,04–0,13% [3]. Наиболее распространенной причиной энцефалопатии Вернике является алкоголизм. Неалкогольная энцефалопатия Вернике встречается при многих клинических ситуациях, чаще связанных с недостаточностью питания или острым метаболическим стрессом. В частности, дефицит тиамина могут испытывать пациенты, страдающие онкологическим заболеванием, сепсисом,

подвергающиеся хирургическим манипуляциям и др. [3, 4]. Несмотря на указанную редкость патологии, только за последние несколько лет описано большое число клинических наблюдений энцефалопатии Вернике у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем: при желудочно-кишечных расстройствах различного генеза (оперативные вмешательства, онкологические заболевания, беременность и др.), голодании или строгих диетических ограничениях (строгое соблюдение поста), гипотрофии, нервной анорексии, травме головного мозга, энцефалите с поражением базальных ядер и височных долей, отравлении угарным газом [5–13]. Представляют интерес наблюдения энцефалопатии Верника у пациентов, перенесших трансплантацию печени, костного мозга, гемопоэтических стволовых клеток [14–16]. В то же время, согласно результату использования поисковой системы PubMed, энцефалопатия Вернике крайне редко описывается при хронической болезни почек (ХБП), хотя это заболевание характеризуется большим разнообразием метаболических расстройств. Нам встретилась лишь небольшая серия наблюдений у пациентов, получающих диализную терапию [17–21]. Мы представляем уникальный случай неалкогольной энцефалопатии Вернике, развившейся на фоне метаболических нарушений у пациента с трансплантированной почкой. Это первое подобное сообщение, в доступной опубликованной литературе мы не обнаружили ни одного такого описания.

Пациент Н. 1988 г. р. из дальнего Подмосковья наблюдается в отделении трансплантации почки Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с 2007 г. Считает себя больным с 2006 г., когда были выявлены повышение артериального давления до 250/160 мм рт. ст. и отеки нижних конечностей, при обследовании – повышение креатинина крови до 300 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 25 мл/мин). Диагностирован хронический гломерулонефрит (без гистологического подтверждения), ХБП 4-й ст., проводилась нефропротективная и симптоматическая терапия. С августа 2007 г. в связи с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности начата терапия программным гемодиализом. Еще через год (06.11.2008 г.) выполнена трансплантация трупной почки, иммуносупрессивная терапия по стандартному протоколу: базиликсимаб 40 мг, метипред 1000 мг, преднизолон 30 мг/сут, такроли-

мус в стартовой дозе 0,2 мг/кг/сут до достижения целевой концентрации и микофеноловая кислота 1440 мг/сут. Функция трансплантата отсроченная, проведено 3 сеанса гемодиализа. Восстановление диуреза через неделю с постепенным снижением уровня азотемии (табл. 1). Ультразвуковое исследование (УЗИ) почечного трансплантата без особенностей. Выписан из отделения через месяц в удовлетворительном состоянии, со стабильной функцией почечного трансплантата.

Повторная госпитализация в отделение через 1,5 мес. в связи с ухудшением состояния: потеря аппетита, разлитая абдоминальная боль, рвота, упорная диарея, субфебрильная лихорадка. При поступлении состояние пациента средней тяжести, температура тела 37,6 °С, сухой кожный покров и видимая слизистая оболочка. Частота дыхания 22 в мин, при аускультации легких без особенностей. АД 85/55 мм рт. ст., пульс 120 в мин малого наполнения. Живот умеренно вздут, при пальпации болезненный в эпигастриальной области. Симптомы «острого жи-

вота» отсутствуют. Почечный трансплантат в левой подвздошной области, эластичный, безболезненный. Диурез 1000 мл/сут. Общий анализ крови: гемоглобин 109 г/л, лейкоциты $1,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 95×10^9 /л. Заключение гематолога: нейтропения 4-й степени. Электролиты крови: натрий 137 ммоль/л, калий 3,4 ммоль/л, кальций, фосфор в пределах нормальных значений. Общий билирубин, ферменты печени, щелочная фосфатаза, глюкоза и липиды крови в пределах референсных значений. Уровень сывороточной амилазы 257 ед/л (норма 0–100), креатинин и мочевины крови соответственно 600 мкмоль/л и 34 ммоль/л. Бактериологическое исследование кала: *Candida pp.* – 10^6 , *E. coli* – 10^9 , *Ps. vulgaris* – 10^6 КОЕ/мл. Результат обследования на наличие цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, гепатитов отрицательный. УЗИ почечного трансплантата без особенностей, органов брюшной полости – признаки острого панкреатита. Пациент осмотрен гастроэнтерологом, диагноз: «острый панкреатит, дисбактериоз кишечника». В целом клинико-лабораторная симптоматика у пациента соответствовала острому панкреатиту, острому повреждению почечного трансплантата, нейтропении 4-й степени. Проводимая терапия включала назначение внутривенной инфузии физиологического раствора, антибиотиков, в том числе противогрибковых и противовирусных, ингибитора протонной помпы, спазмолитических препаратов, пребиотика. Отменена микофеноловая кислота, назначен гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграсти), введен метилпреднизолон в общей дозе 1000 мг. Через несколько дней отмечено улучшение состояния пациента: нормализовалась температура тела, прекратилась рвота, нормализовался стул, регрессировал болевой абдоминальный синдром, АД 115/85 мм рт. ст., суточный диурез увеличился до 2,5 л, креатинин и мочевины крови снизились соответственно до 330 мкмоль/л и 26 ммоль/л с дальнейшим снижением, лейкоциты $5,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты 167×10^9 /л. Через неделю выполнена биопсия почечного трансплантата, заключение: гистологическая картина соответствует острому канальцевому некрозу донорского органа. Через месяц пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с нормальными показателями периферической крови и биохимическими показателями, с удовлетворительной функцией почечного трансплантата (креатинин крови 180 мкмоль/л, мочевины – 9,3 ммоль/л).

Последующее амбулаторное наблюдение в консультативно-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 1–3 раза в год (табл. 2). Проводилась коррекция дозы такролимуса с учетом его сывороточной концентрации, которая имела тенденцию к повышению, функция почечного транс-

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациента Н. в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки

Results of laboratory examination of patient N. in the early postoperative period after kidney transplantation

Показатель	Трансплантация почки 6.11.2008		
	13.11.2008	21.11.2008	2.12.2008
Диурез, мл/сут	2000	3600	3400
Креатинин, мкмоль/л	790	390	180
Мочевина, ммоль/л	27	30	20
Гемоглобин, г/л	100	96	101
Билирубин, мкмоль/л	4,0	7,8	9,7
АСТ, ед/л	21	12	10
АЛТ, ед/л	40	18	9
Щелочная фосфатаза, ед/л	60	61	70
Альбумин, г/л	43	40	36
Холестерин, ммоль/л	3,1	3,7	3,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	327	595	443
Глюкоза, ммоль/л	4,0	5,2	4,9
Кальций, ммоль/л	2,2	2,1	2,1
Фосфор, ммоль/л	2,8	2,1	1,1
Суточная протеинурия, г	2,6	0,87	0,43
Сывороточная концентрация такролимуса, нг/мл	7,2	8,6	10,3

плантата сохранялась относительно стабильной. Осенью 2014 г. пациент самостоятельно отменил прием преднизолона, после чего появились отеки нижних конечностей, повысилось АД до 180/110 мм рт. ст.; при обследовании суточная протеинурия составила 2 г. В октябре 2015 г. выполнена повторная биопсия почечного трансплантата, заключение: хроническая трансплантационная нефропатия 1-й ст., хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина. Пациенту возобновлен прием преднизолона, проведена коррекция дозы такролимуса, назначен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Состояние стабилизировалось, исчезли отеки нижних конечностей, нормализовалось АД – 125–130/80 мм рт. ст., протеинурия снизилась до 1,2 г/сут. В июле 2017 г. при нарастании протеинурии выполнена третья нефробиопсия, заключение: хроническая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина с диффузным глобальным нефросклерозом, хроническая трансплантационная нефропатия 2-й ст.

Резкое ухудшение состояния в конце января 2020 г.: повышение температуры тела до 38 °С, тошнота, рвота, неоформленный, водянистый стул до 5 р/сут, потеря в весе до 8 кг, снижение диуреза. Через несколько дней появились двоение в глазах, шаткость походки, затем обездвиженность; пациент госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства. Данных за острую инфекционную патологию не получено. Общий анализ крови: гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $6,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты 324×10^9 /л; биохимический анализ крови: калий 3,8 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, ферменты печени в пределах нормальных значений, креатинин 242 мкмоль/л, мочевины 13,2 ммоль/л. УЗИ органов брюшной полости и почечного трансплантата без особенностей, за исключением поджелудочной железы, у которой определены УЗ-признаки панкреа-

тита: железа увеличена, с нечеткими контурами, повышенной эхогенностью и неоднородной («размытой») структурой. Регистрировалось нарастание неврологической симптоматики, выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, заключение: центральный понтинный миелолиз. Состояние расценено как вторичный аутоиммунный процесс, назначена пульс-терапия метилпреднизолоном, суммарная доза 3000 мг. Одновременно проводились симптоматическая, нейропротективная, антибактериальная терапия. Однако состояние пациента продолжало ухудшаться: он перестал глотать твердую пищу, появились гиперкинетические расстройства. Пациент переведен в реанимационное отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении состояние тяжелое. В сознании. Телосложение нормостеническое. Пониженного питания. Кожный и слизистый покровы влажные, бледно-розовые. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 17 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. АД 150/80 мм рт. ст. Пульс 90 уд/мин, удовлетворительного наполнения. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Перистальтика выслушивается. Трансплантат пальпируется в левой подвздошной области, эластичный, безболезненный. Мочиспускание самостоятельное. Диурез 1200 мл/сут. Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 3.

Неврологический статус. Пациент в сознании, по шкале комы Глазго 15 баллов. Продуктивный контакт затруднен из-за речевых нарушений. Речь с грубой дизартрией. Носовой оттенок голоса (назолалия). Менингеальных знаков нет. Ориентирован правильно, заторможен, апатичен, сонлив. Простые команды выполняет. Эмоционально лабилен, быстро истощается. Слух не нарушен. Глазные щели D = S, двусторонний полуптоз. За молоточком не про-

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациента Н. на этапе амбулаторного наблюдения
Results of laboratory examination of patient N. at the outpatient follow-up stage

Параметр	Дата обследования в консультативно-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского										
	27.08.2009	2.08.2010	19.05.2011	29.11.2012	28.11.2013	20.11.2014	29.10.2015	24.11.2016	24.07.2017	28.11.2018	5.08.2019
Диурез, мл/сут	1700	–	1800	1900	1800	1800	2100	2300	2200	–	1800
Креатинин крови, мкмоль/л	210	220	190	180	240	210	180	206	210	270	240
рСКФ, мл/мин	38	36	42	44	31	37	43	36	35	26	30
Мочевина крови, ммоль/л	9,2	11,1	9,7	10,5	11,6	12,1	12,4	10,8	9,2	18,2	17,8
Протеинурия, г/сут	1,6	–	0,6	1,2	0,5	1,8	1,2	0,6	1,1	–	0,4
Сывороточная концентрация такролимуса, нг/мл	6,4	6,5	8,4	4,9	5,4	6,6	7,6	8,5	7,3	7,6	6,5

Таблица 3

Результаты лабораторного обследования пациента Н. при последней госпитализации
Results of laboratory examination of patient N. at the last hospitalization

Показатель	При поступлении	При выписке
Содержание в крови		
Креатинин, мкмоль/л	241	205
рСКФ, мл/мин	30	37
Мочевина, ммоль/л	23,7	22,3
Такролимус, нг/мл	8,6	4,9
Альфа-амилаза, ед/л (норма 0–100)	153	69
Гемоглобин, г/л	119	126
Билирубин, мкмоль/л	15,1	9,8
АСТ, ед/л	22	17
АЛТ, ед/л	12	12
Щелочная фосфатаза, ед/л	177 (норма 0–258)	68 (норма 30–120)
Альбумин, г/л	41	45
Холестерин, ммоль/л	4,0	4,1
Осмолярность, мосмоль/л	291	282
Натрий, ммоль/л	141	138
Калий, ммоль/л	3,3	4,3
Кальций иониз., ммоль/л	1,14	1,17
Фосфор, ммоль/л	1,62	1,2
Прокальцитонин, нг/мл (норма 0–0,1)	0,2	–
Диурез, мл/сут	1200	2300
Суточная протеинурия, г	1,5	1,1

слеживается. Зрачки округлые, $D < S$. Фотореакции: прямая и содружественная, $OD = OS =$ живые. Лицо симметричное, язык по средней линии. Глоточный рефлекс угнетен, поперхивание при глотании. Подъем плеч и поворот головы не нарушены. Двигательные функции: объем активных и пассивных движений не ограничен. Сила мышц рук $D = S = 5$ баллов, ног $D = S = 5$ баллов. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук $D = S$, снижены; коленные $D = S$, снижены; ахилловы $D = S$, снижены. Патологические стопные знаки отсутствуют. Координация движений: пальцы – носовую пробу выполняют с выраженным крупноразмашистым тремором и мимопаданием, больше слева. Чувствительные нарушения отсутствуют.

Проводился дифференциальный диагноз между центральным понтинным миелинолизом и энцефалопатией Вернике. Отсутствие у пациента на протяжении всего заболевания гипонатриемии и гипоосмолярности крови, а также эффекта от пульс-терапии метилпреднизолоном (суммарно 3000 мг) сделали сомнительными диагноз центрального понтинового миелинолиза и аутоиммунный характер

данного состояния. Выполнена повторная МРТ головного мозга: в веществе головного мозга объемных образований не выявлено. В среднем мозге, в дорзальных отделах таламуса, в верхних ножках мозжечка и паравентрикулярно вокруг 4-го желудочка, а также в черве и передней доле обеих гемисфер мозжечка практически симметрично визуализируется зона патологического МР-сигнала – гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях, изоинтенсивного – на T1-взвешенных изображениях, без объемного воздействия на прилежащие структуры мозга. При выполнении диффузно-взвешенных изображений отмечается ограничение диффузии от 2 симметрично расположенных очагов в среднем мозге за счет отека. В белом веществе гемисфер большого мозга определяются множественные разнокалиберные очаги измененного МР-сигнала с достаточно четкими контурами, в максимальном измерении до 8 мм, с наклоном к слиянию 2 боковых желудочков в зоне лейооареоза. Дислокации срединных структур нет. Все ликворопроводящие пути – базальные цистерны, желудочки мозга и наружное субарахноидальное пространство вдоль полушарий головного мозга и мозжечка – не расширены. Гипофиз не увеличен. Кранио-вертебральный переход сформирован правильно, миндалины мозжечка на уровне плоскости большого затылочного отверстия. Околоносовые синусы воздушны. Орбиты без патологических изменений. Заключение: МРТ-признаки энцефалопатии Вернике: двустороннее диффузное поражение среднего мозга, таламусов и мозжечка без объемного воздействия на прилежащие структуры мозга; очаговое поражение белого вещества, вероятно, является проявлением метаболической энцефалопатии (рис.).

На основании клинической симптоматики – наличие глазодвигательных нарушений, атаксии, изменений в психическом статусе и характерных МРТ-признаков поражения головного мозга, а также учитывая дебют заболевания, соответствующий тяжелому обострению хронического панкреатита, пациенту выставлен неврологический диагноз «энцефалопатия Вернике». Назначено лечение согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ [22]: внутримышечно тиамин гидрохлорид 300 мг/сут (10 дней), 200 мг/сут (10 дней), 100 мг/сут (1 мес.), затем перорально бенфотиамин 150 мг/сут, в течение 1 мес.; тиоктовая кислота 600 мг/сут, внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием в течение 1 мес.; внутримышечно пиридоксина гидрохлорид 100 мг/сут (10 дней), внутримышечно цианокабаламин 1000 мкг/сут (10 дней).

На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось, он стал активнее, началось восстановление зрения, улучшилась речь. Для продол-

жения лечения пациент переведен в неврологический стационар по месту жительства. Через полгода осмотрен в консультативно-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского: состояние удовлетворительное, неврологический статус без патологических изменений, функция почечного трансплантата остается сниженной и стабильной: мочевины крови 14,1 ммоль/л, креатинин крови 239 ммоль/л, рСКФ 30 мл/мин, суточная протеинурия 1,3 г, плазменная концентрация такролимуса 6,6 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, у нашего пациента в отдаленном – через 11 лет – посттрансплантационном периоде диагностирована энцефалопатия Вернике – тяжелое поражение головного мозга, обусловленное дефицитом тиамина. Известно, что последнее возникает не только при хроническом алкоголизме, которым наш пациент не страдает, но и при ряде других соматических заболеваний. В данном случае ведущим фактором риска развития энцефалопатии Вернике, скорее всего, явил-

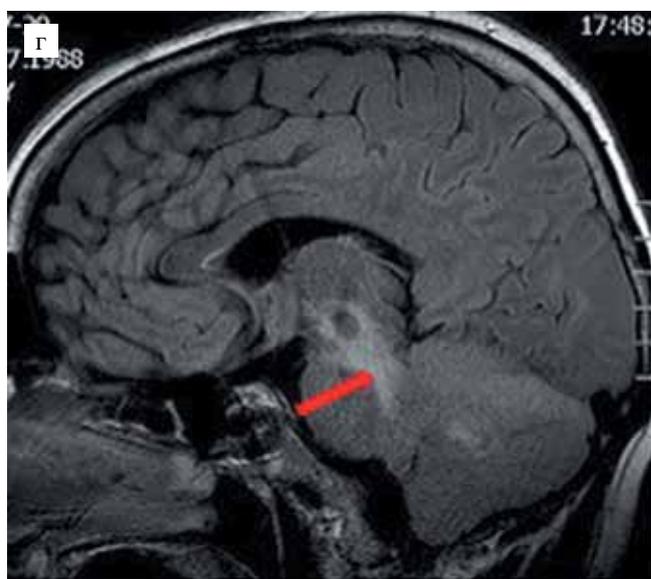
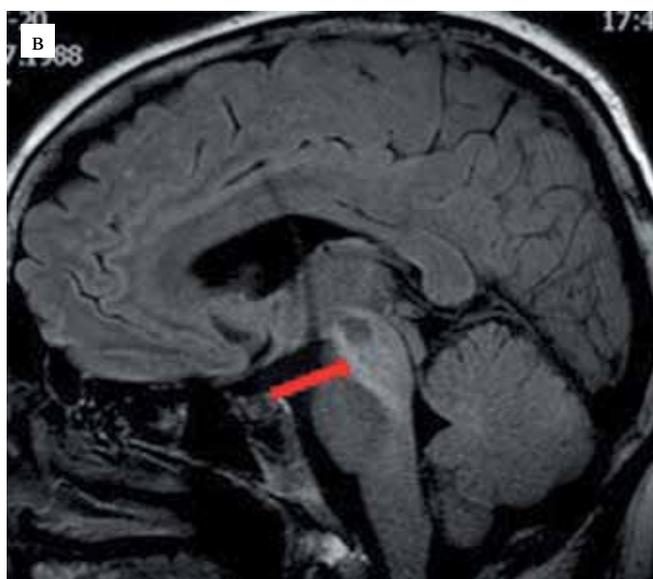
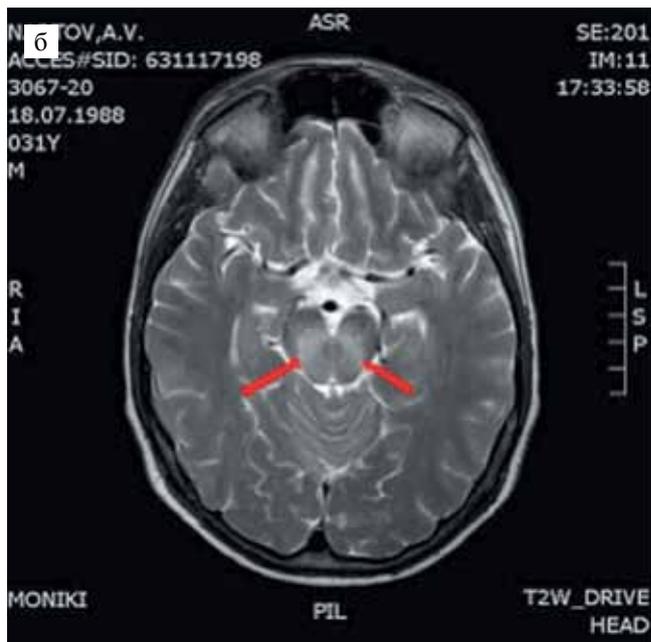
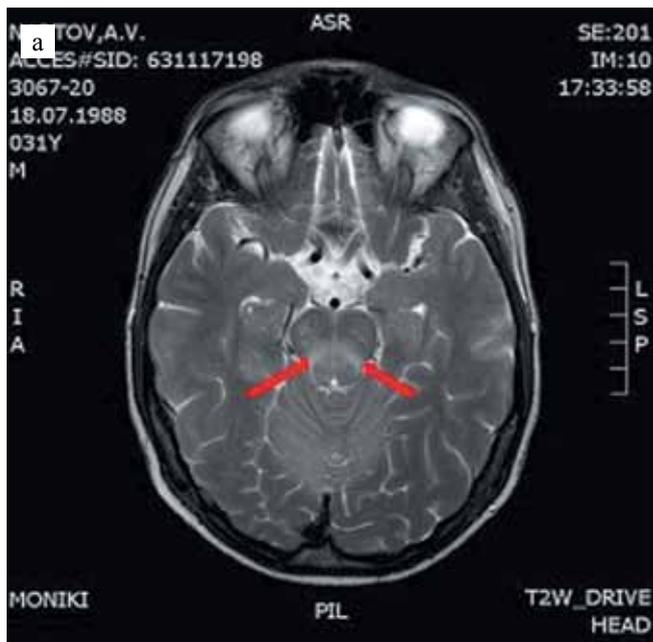


Рис. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга без контрастирования пациента Н.: а, б – Т2-взвешенные (аксиальные) изображения головного мозга; в, г – диффузно-взвешенные (сагитальные) изображения головного мозга. Симметричное повышение МР-сигнала от зоны среднего мозга и таламуса (показано стрелками)

Fig. Non-contrast enhanced magnetic resonance imaging of the brain of patient N.: а, б – T2-weighted (axial) images of the brain; в, г – diffusely weighted (sagittal) images of the brain. Symmetrical enhancement of the MR signal from the midbrain and thalamus (shown by arrows)

ся острый (обострение хронического) панкреатит, на что указывало повышение сывороточной амилазы и результат УЗИ поджелудочной железы. Возникшие вследствие панкреатита анорексия, многократная рвота и диарея стали причиной недостаточного поступления, избыточной экскреции тиамина и его истощения в организме. Случай неалкогольной энцефалопатии Вернике при панкреатите, осложненном тяжелыми метаболическими нарушениями, описан в литературе [23]. В свою очередь, появление панкреатита и гастроэнтерологических расстройств у нашего пациента могло быть связано с токсичностью такролимуса. Сообщается, что до 75% пациентов, принимающих данный ингибитор кальциневрина, имеют те или иные желудочно-кишечные нарушения [24]. У нашего пациента хроническая токсичность ингибиторов кальциневрина имела длительную историю, она подтверждалась при повторной биопсии почечного трансплантата. Низкая комплаентность пациента, возможно, в силу молодости и/или далеко находящегося места жительства, привели к тому, что динамическое обследование пациента и наблюдение его нефрологом было нерегулярным. Можно предположить еще один механизм формирования дефицита тиамина у нашего пациента – это нарушение его фосфорилирования, протекающего с участием магния [25, 26]. Снижение сывороточной концентрации магния, связанное с торможением его канальцевой реабсорбции под влиянием ингибиторов кальциневрина, чаще встречается в раннем послеоперационном периоде, но возможно и в отдаленные сроки [27]. Однако определение сывороточного магния не относится к рутинному биохимическому исследованию и не было выполнено в данном случае.

Энцефалопатия Вернике у пациентов, не страдающих алкоголизмом, имеет в основном сложные клинические проявления и атипичное развитие заболевания [3, 5, 10, 11]. Наш пациент в этом плане оказался исключением. У него энцефалопатия Вернике проявилась классической триадой, описанной автором: глазодвигательными расстройствами, атаксией и психическими нарушениями, хотя эта триада встречается у трети–половины пациентов [1, 3, 11]. Именно классическая клиническая симптоматика, а также отсутствие эпизодов гипонатриемии на протяжении заболевания послужили основанием для диагноза энцефалопатии Вернике и исключения центрального понтинного миелинолиза. Верификация диагноза обычно осуществляется при нейровизуализации – МРТ головного мозга выявляет симметричное поражение медиального таламуса, что имело место у наблюдаемого нами пациента [5, 11]. Наконец, быстрая ответная реакция на парентеральное введение тиамина явилась дополнительным подтверждающим доказательством в пользу энцефалопатии Вернике.

Если своевременность диагностики энцефалопатии Вернике опирается на информированность, настороженность и знакомство клиницистов с предрасполагающими факторами и клинической симптоматикой заболевания, то его прогноз определяет как можно более раннее начало патогенетической терапии, т. е. адекватное введение тиамина. Задержка лечения или его отсутствие может привести к развитию психоза Корсакова или даже смерти [3, 5]. Важным моментом настоящего наблюдения как раз и явилась правильная диагностика энцефалопатии Вернике и немедленное назначение тиамина, что привело к хорошему результату – полному исчезновению неврологической симптоматики у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение – это первое описание энцефалопатии Вернике у пациента с трансплантированной почкой. Оно свидетельствует о сложности диагностики и сложности дифференциальной диагностики этой патологии с центральным понтинным миелинолизом, а также курабельности данного заболевания при правильной тактике ведения. Описанный случай подчеркивает важность настороженности в плане энцефалопатии Вернике при ситуациях, сопровождающихся значительными метаболическими расстройствами, которые зачастую встречаются при ХБП. Своевременная диагностика и правильно проведенное лечение позволят улучшить прогноз данного заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Wernicke C.* Die akute hämorrhagische polioencephalitis superior. Fischer Verlag, Kassel. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Ärzte und Studierende 1881; II: 229–242.
2. *Campbell ACP, Russell WR.* Wernicke's encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. *Q J Med.* 1941; 10: 41–64.
3. *Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A.* Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: Pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol.* 2020 Sep; 38 (9): 809–820. doi: 10.1007/s11604-020-00989-3.
4. *Chamorro AJ, Rosón-Hernández B, Medina-García J-A, Muga-Bustamante R, Fernández-Solá J, Martín-González MC et al.* Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: A multicenter observational study. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92 (6): 899–907. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.02.019.
5. *Semple D, Smyth R.* Oxford handbook of psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2013. 1057 p. doi: 10.1093/med/9780199693887.001.0001

6. Doğan İG, Altıokka GU, Türker F, Saka B, Bilgiç B, Orhan EK. Wernicke's encephalopathy due to non-alcoholic gastrointestinal tract disease. *Noro Psikiyatry Ars.* 2018; 55 (4): 307–314. doi: 10.29399/npa.23010.
7. Mantero V, Rifino N, Costantino G, Farina A, Pozzetti U, Sciacco M et al. Non-alcoholic Beriberi, Wernicke encephalopathy and long-term eating disorder: Case report and a mini-review. *Eat Weight Disord.* 2021 Mar; 26 (2): 729–732. doi: 10.1007/s40519-020-00880-0. Epub 2020 Mar 4.
8. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 236: 84–93. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.006.
9. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam MJ, Postma A. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 72 (10): 774–779. doi: 10.1111/pcn.12735.
10. Yin H, Xu Q, Cao Y, Qi Y, Yu T, Lu W. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study of 17 Cases. *J Int Med Res.* 2019; 47 (10): 4886–4894. doi: 10.1177/0300060519870951.
11. Liu Y-L, Xiao W-M, Liang M-Q, Wu Z-Q, Wang Y-Z, Qu J-F, Chen Y-K. Clinical characteristics and magnetic resonance imaging findings in nine patients with nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 2433–2441. doi: 10.2147/NDT.S217237.
12. Alizadeh L, Mostafavi Z, Jahanshahi A, Khani M, Nouri-Vaskeh M. Wernicke encephalopathy following gastrojejunostomy: A case report and review of the literature. *Turk J Emerg Med.* 2019; 19 (4): 154–156. doi: 10.1016/j.tjem.2019.08.001
13. Shah IA, Asimi RP, Kawoos Y, Wani M, Saleem T, Baba WN. Nonalcoholic Wernicke's encephalopathy: A retrospective study from a tertiary care center in Northern India. *J Neurosci Rural Pract.* 2017; 8 (3): 401–406. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_14_17.
14. Xie B, Si Z-Z, Tang W-T, Qi H-Z, Li T. Wernicke encephalopathy in a patient after liver transplantation: A Case report. *World J Gastroenterol.* 2017; 23 (47): 8432–8436. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8432.
15. Di Giuliano F, Picchi E, Scaggiante J, Ferrante P, Misciasci T, Da Ros V et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and Wernicke encephalopathy in patient with acute graft-versus-host disease. *Radiol Case Rep.* 2019; 14 (8): 971–976. doi: 10.1016/j.radcr.2019.05.024.
16. Xue S, Yuan L, Cheng H-Y, Yin Y-M, Gu J-Y, Zhang W-J, Wang J-B. Four cases of Wernicke's encephalopathy following hematopoietic stem cell transplantation. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018; 26 (3): 880–885. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.03.042.
17. Chen G, Chen LM, Li XM. The 473rd case: Renal failure, abdominal pain, and mental abnormality. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020; 59 (1): 82–85. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.016.
18. Ueda K, Takada D, Mii A, Tsuzuku Y, Saito SK, Kaneko T et al. Severe thiamine deficiency resulted in Wernicke's encephalopathy in a chronic dialysis patient. *Clin Exp Nephrol.* 2006; 10: 290–293. doi: 10.1007/s10157-006-0440-9.
19. Nakashima Y, Ito K, Nakashima H, Shirakawa A, Abe Y, Ogahara S et al. Wernicke's encephalopathy that developed during the introduction period of peritoneal dialysis. *Intern Med.* 2013; 52: 2093–2097. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9427.
20. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. The case seizure, ophthalmoplegia, and amnesia in a peritoneal dialysis patient. *Kidney Int.* 2016; 90 (6): 1389–1390. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.015.
21. Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018; 26 (4): 302–304. doi: 10.1177/0218492318772693.
22. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (12): 1408–1418. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
23. Butt I, Ulloa N, Surapaneni BK, Kasmin F. Refeeding syndrome and non-alcoholic Wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: A clinical challenge. *Cureus.* 2019; 11 (7): e5156. doi: 10.7759/cureus.5156.
24. Данович ГМ. Иммуносупрессивные препараты и протоколы для трансплантации почки. *Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 167–260. Danovich GM. Immunosuppressivnye preparaty i protokoly dlya transplantatsii pochki. *Transplantatsiya pochki / Per. s angl. pod red. Ya.G. Moysyuka.* М.: GEOTAR-Media, 2014: 167–260.
25. Sánchez-Larsen Á, Segura T, García-Muñozguren S, Peinado-Ródenas J, Zamarro J, Hernández-Fernández F. Cerebral Vasospasm and Wernicke encephalopathy secondary to adult cyclic vomiting syndrome: The role of magnesium. *BMC Neurol.* 2016; 16 (1): 135. doi: 10.1186/s12883-016-0660-x.
26. Coughlan JJ, Mross T, Wafer M, Liston R. Thiamine refractory Wernicke's encephalopathy reversed with magnesium therapy. *BMJ.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-218046.
27. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and acid-base disorders in renal transplant recipients. *Front Med.* 2018; 5: 261. doi: 10.3389/fmed.201800261

Статья поступила в редакцию 3.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 3.11.2020