

Е.С. Застело¹, Э.Н. Федулова¹, А.Н. Габрикевич¹, Т.В. Скочилова¹, А.И. Хавкин²¹ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

Болезнь Вильсона – Коновалова. Дебют и сложность диагностики на примере клинического случая

Контактная информация:

Застело Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 603000, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22/1, тел. (раб.): +7 (831) 467-12-42, тел. (моб.): +7 (920) 028-57-22,

e-mail: dr_zastelo_e@rambler.ru

Статья поступила: 06.04.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Редкая встречаемость болезни Вильсона – Коновалова, разнообразие клинической картины, длительное латентное течение, особенности наследования затрудняют диагностику и требуют междисциплинарного подхода со стороны врачей. **Описание клинического случая.** В статье приводится описание клинического случая болезни Вильсона – Коновалова — редкого наследственного мультисистемного заболевания, впервые диагностированного у пациентки Ф., 13 лет. Манифестировала болезнь в возрасте 6 лет — под маской гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Спустя 4 года были диагностированы синдромы гепатомегалии, цитолиза и холестаза, на основании чего выставлен диагноз гепатита неуточненного генеза, который требовал дальнейшего уточнения. В возрасте 12 лет было выявлено снижение уровня свободной меди в крови, а проба с пеницилламином оказалась положительной. Проведен молекулярно-генетический анализ и выявлен патогенный вариант с.3207C>A гена ATP7B в гетерозиготном состоянии. Использование диагностической оценочной шкалы болезни Вильсона – Коновалова (Лейпциг, 2001) позволило набрать 4 балла: церулоплазмин сыворотки < 20 мг/дл — 1 балл, увеличение экскреции меди с мочой более 5 норм при пробе с пеницилламином — 2 балла, патогенный вариант с.3207C>A гена ATP7B в гетерозиготном состоянии — 1 балл. Данное количество баллов соответствует диагнозу болезни Вильсона – Коновалова. Использование хелатной и гепатопротективной терапии привело к положительной динамике. Таким образом, дебютировать болезнь может неспецифическим, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени в любом возрасте. Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или (реже) от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелатной терапии или трансплантации печени прогноз благоприятный. **Заключение.** Описанный клинический случай демонстрирует вариативность клинических проявлений у детей с болезнью Вильсона – Коновалова, что затрудняет диагностический поиск и раннюю постановку диагноза.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, дети

Для цитирования: Застело Е.С., Федулова Э.Н., Габрикевич А.Н., Скочилова Т.В., Хавкин А.И. Болезнь Вильсона – Коновалова. Дебют и сложность диагностики на примере клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):483–488. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2834>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) — редкое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся различными неврологическими, печеночными, психиатрическими, костно-мышечными нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1, 2].

Частота встречаемости болезни Вильсона – Коновалова в мире варьирует от 1 на 30 тыс. до 1 на 100 тыс. Патогенный вариант с.3207C>A гена ATP7B в гетерозиготном состоянии — наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в Российской Федерации, частота заболеваемости составляет 1 на 17 740 населения [3, 4].

В результате исследования в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов в России в 2014–2015 гг. было зарегистрировано всего 572–602 пациента с диагнозом болезни

Вильсона – Коновалова, что составило 0,39–0,41 на 100 тыс. населения. Из них дети составляют 16,9%, что говорит о низкой частоте встречаемости случаев этой нозологии в практике врача-педиатра [5].

Генетический дефект при болезни Вильсона – Коновалова приводит к нарушению транспортировки меди. В результате уменьшается секреция меди в желчь, что вызывает перегрузку медью и, как следствие, ее накопление в печени. Нарушение переноса также препятствует включению меди в медьсодержащий белок церулоплазмин, что ведет к снижению его сывороточного уровня [6].

Изменения в печени приводят к формированию фиброза, в конечном итоге к циррозу. Медь диффундирует из печени в кровь, а затем в другие ткани. Это приводит главным образом к деструктивным поражениям головного мозга, но также поражаются почки, репродуктивные органы — и развивается гемолитическая анемия. Некоторое количество меди оседает по краю

роговицы и радужной оболочки, вызывая появление колец Кайзера – Флейшера [7].

Данное заболевание может дебютировать неспецифическими симптомами, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени у ребенка любого возраста [8, 9]. Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием, и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или (реже) от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелатной терапии или успешном проведении трансплантации печени прогноз заболевания благоприятный [10].

Сложность диагностического поиска заключается в полиморфизме клинической картины, длительном латентном течении, дебюте в разном возрасте.

Представленный клинический случай актуален для врачей-педиатров, неврологов, гастроэнтерологов всех звеньев здравоохранения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка Ф., 13 лет (15.01.2010), в марте 2023 г. поступила на плановую госпитализацию с жалобами на тошноту, слабость, головную боль, боль в голеностопных суставах с предварительным диагнозом: «Хронический гепатит неуточненный, минимальной активности, постоянность по поводу болезни Вильсона – Коновалова».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от второй (первая — медицинский аборт) беременности, которая протекала на фоне токсикоза и анемии на протяжении всего срока, первых срочных родов. Масса тела при рождении составляла 3450 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале APGAR — 9/9 баллов. Девочка росла и развивалась соответственно возрасту. При опросе была выявлена отягощенная наследственность по заболеваниям гепатобилиарной системы в семье:

хронический холецистит у папы, бабушка по папиной линии умерла в результате заболевания печени неизвестного генеза.

Из анамнеза заболевания известно, что с возраста 6 лет девочку беспокоили поперхивания во время еды, ощущение инородного тела, родители отмечали неприятный запах из ротовой полости. Спустя год при амбулаторном обследовании гастроэнтерологом по месту жительства поставлен диагноз: «Гастроэзофагеальный рефлюкс 1–2 ст.». В лечении были назначены антациды и ингибиторы протонной помпы в возрастных дозировках на 14 дней, на фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, жалобы купировались.

В течение 3 лет жалобы периодически возвращались, но за медицинской помощью родители не обращались, приступы боли купировались ранее назначенными препаратами.

В декабре 2020 г. в связи с обострением болевого синдрома вновь обратились амбулаторно к гастроэнтерологу. Была проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией, по результатам которой выявлен распространенный гипертрофический гастродуоденит, *Helicobacter pylori* — положительно (*Hp+*). В лечении были назначены амоксициллин 1500 мг/сут, 10 дней, кларитромицин 250 мг/сут, 10 дней, омепразол 20 мг в день, 14 дней, далее курс антацидов — алюминия фосфат 16 г 3 раза/сут, 14 дней. После проведенного лечения отмечалась положительная динамика.

Через 3 мес, в марте 2021 г. девочка была госпитализирована в стационар педиатрического профиля с выраженным болевым синдромом в области эпигастрия, диспепсическим синдромом. При обследовании были выявлены гепатомегалия, наличие цитолитического и холестатического синдромов. Был выставлен предварительный диагноз: «Гепатит неуточненный минимальной активности. Хронический гипертрофический гастродуоденит, *Hp+*, обострение». На стационарном этапе лечения

Elena S. Zastelo¹, Elvira N. Fedulova¹, Anastasiya N. Gabrikevich¹, Tatiana V. Skochilova¹, Anatoly I. Khavkin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

Wilson's Disease. Onset and Complex Diagnosis: Clinical Case

Background. The low prevalence of Wilson's disease, diversity of clinical signs, long latent course, inheritance features make it difficult to diagnose and require multidisciplinary approach from doctors. **Clinical case description.** This article describes a clinical case of Wilson's disease, rare hereditary multisystem disease, diagnosed in patient F., 13 years old. The disease onset was at the age of 6 masked by gastroesophageal reflux disease. Hepatomegaly, cytolysis, and cholestasis were diagnosed 4 years later, thus diagnosis of hepatitis of unknown origin was established requiring further specification. The decrease of free copper level in serum was revealed at the age of 12, penicillamine test was positive. Molecular genetic testing was performed and the pathogenic variant c.3207C>A (heterozygous state) in the ATP7B gene was revealed. We have measured 4 points via the Leipzig score for Wilson's disease (Leipzig, 2001): serum ceruloplasmin <20 mg/dL — 1 point, increase in urinary copper excretion of more than 5 times at penicillamine test — 2 points, pathogenic variant c.3207C>A (heterozygous state) in the gene ATP7B — 1 point. This score corresponds to the diagnosis of Wilson's disease. The use of chelation and hepatoprotective therapy has led to positive dynamics. Thus, the disease can debut with nonspecific, asymptomatic increases in transaminases and ultrasound changes in liver at any age. Wilson's disease is progressive disease and in the absence of timely initiated therapy, patients die due to complications of cirrhosis and/or (less often) progressive neurological symptoms. The prognosis can be favorable with effective chelation therapy or liver transplantation. **Conclusion.** The described clinical case demonstrates the variability of clinical signs in children with Wilson's disease that complicates the diagnostic search and early diagnosis.

Keywords: Wilson's disease, hepatolenticular degeneration, children

For citation: Zastelo Elena S., Fedulova Elvira N., Gabrikevich Anastasiya N., Skochilova Tatiana V., Khavkin Anatoly I. Wilson's Disease. Onset and Complex Diagnosis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):483–488. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2834>

пациентка получала холеретик (урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, длительно), ингибитор протонной помпы (омепразол 20 мг в день, 14 дней), антибиотики (амоксиклав 1500 мг/сут, 10 дней, кларитромицин 250 мг/сут, 10 дней), в результате проведенной терапии клинические симптомы купировались, лабораторные показатели крови нормализовались.

Спустя полтора года, в ноябре 2022 в связи с обострением болевого синдрома и ростом показателей цитолиза и холестаза девочка была экстренно госпитализирована в областную больницу, педиатрическое отделение. При лабораторном обследовании были выявлены синдром цитолиза с увеличением аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 201 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 84 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) — до 63 Ед/л, синдром холестаза с увеличением показателей щелочной фосфатазы до 1080 Ед/л, билирубина — до 23 мкмоль/л. Стоит отметить, что уровень церулоплазмينا (26 мг/дл) на данном этапе был в пределах нормы (норма выше 22 мг/дл), сывороточная концентрация меди находилась на нижней границе нормы (медь — 12,1 мкмоль/л при норме 11,0–24,0 мкмоль/л), но проба с пеницилламином оказалась положительной — суточная моча на медь до приема пеницилламина — 124 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут), после приема показатель увеличился до 356 мкг/сут. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлено диффузное повышение эхогенности паренхимы печени. Была проведена дифференциальная диагностика с аутоиммунным, вирусными гепатитами, маркеры данных гепатитов обнаружены не были.

В связи с выявленным нарушением обмена меди девочка была проконсультирована офтальмологом. Специфический признак — кольца Кайзера – Флейшера — офтальмологом не диагностирован. Согласно диагностической оценочной шкале болезни Вильсона – Коновалова (Scoring system developed at the 8th International Meeting on Wilson's disease, Leipzig, 2001) на данном этапе течения болезни пациентка набрала 3 балла, что означает: диагноз «болезнь Вильсона – Коновалова» вероятен, но требуется дальнейшее дообследование. По результатам консультативного заключения врача-генетика проведено генетическое исследование, и был обнаружен патогенный вариант с.3207C>A гена *ATP7B* в гетерозиготном состоянии, болезнь Вильсона – Коновалова вероятна.

На фоне гепатотропной терапии (урсодезоксихолевая кислота, адеметионин) наблюдалась положительная динамика: было отмечено снижение показателей цитолиза и холестаза. Девочка была выписана с заключительным диагнозом: «Хронический гепатит минимальной биохимической активности. Настороженность в плане болезни Вильсона – Коновалова» с улучшением на амбулаторное лечение с постоянным приемом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 500 мг/сут.

Но через 2 мес, в январе 2023 г. вновь последовало обострение заболевания — появились жалобы на тошноту, боли в животе. В биохимическом анализе вновь отмечался рост показателей цитолиза, холестаза. Амбулаторно гастроэнтерологом была увеличена доза урсодезоксихолевой кислоты до 750 мг/сут, назначены антациды, ингибиторы протонной помпы, ферменты.

Для уточнения диагноза и причины отсутствия положительной динамики от амбулаторного лечения была госпитализирована в Институт педиатрии ПИМУ.

Физикальная диагностика

На момент поступления девочка предъявляла жалобы на боли в животе, слабость, тошноту. Состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести. Положение активное. Кожные покровы чистые, слегка суховаты над сгибаемыми поверхностями суставов. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Лимфатические узлы при пальпации не увеличены. При оценке состояния костно-суставной системы выявлены признаки дисплазии соединительной ткани (легко гнутся суставы). Видимые слизистые оболочки чистые, обычного цвета. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Границы сердца не расширены. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень +2 см на вдохе, край мягкий, безболезненный, не спаян с кожей. Размеры печени по Курлову составили 12 × 10 × 8 см. Селезенка не пальпировалась. Стул регулярный, оформленный, мочеиспускание свободное.

Предварительный диагноз

Гастродуоденит клинически; распространенный гипертрофический гастродуоденит Нр+; хронический гепатит неуточненный, минимальной активности.

Динамика и исходы

В биохимическом анализе крови отмечался рост активности показателей цитолиза: АЛТ — до 427,6 Ед/л, АСТ — до 271,1 Ед/л, ГГТ — до 72,2 Ед/л, лактатдегидрогеназа — до 661,6 Ед/л, общий билирубин увеличен — до 23 мкмоль/л; наблюдалось снижение уровня церулоплазмينا — до 19 мг/дл, уровень меди соответствовал нижней границе нормы — 12,8 мкмоль/л. Проба с пеницилламином положительная (суточная моча на медь 16.03.2023 — 534 мкг/сут, 27.03.2023 — 966 мкг/сут).

Методом непрямой эластометрии определена жесткость печени, которая составила 5,1 КПа, что соответствует степени фиброза F0 (по METAVIR), уровень стеатоза печени CAP 256 dB/m, что соответствует степени стеатоза S1. При УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени, признаки гепатоза, перегиб желчного пузыря. При доплерометрии обнаружены изменения кровотока в венах печени и селезенки. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости также выявлены диффузные изменения печени. ФЭГДС с биопсией позволили определить гастрит антрального отдела и тела желудка нодулярный, без признаков атрофии слизистой оболочки, признаков варикозного расширения вен пищевода обнаружено не было.

При офтальмоскопии выявлена миопия слабой степени обоих глаз, колец Кайзера – Флейшера не выявлено. Неврологом выставлен диагноз: «Церебрастенический синдром, цефалгия напряжения».

Учитывая результаты проведенного обследования, согласно диагностической оценочной шкале болезни Вильсона – Коновалова (Лейпциг, 2001) каждому критерию были присвоены баллы: церулоплазмин сыворотки крови < 20 мг/дл — 1 балл, увеличение экскреции меди с мочой более 5 норм при пробе с пеницилламином (966 мкг/сут) — 2 балла, молекулярно-генетический анализ — патогенный вариант с.3207C>A гена *ATP7B* в гетерозиготном состоянии — 1 балл. В результате пациентка

Ф. набрала 4 балла, что соответствует диагнозу «болезнь Вильсона – Коновалова».

Таким образом, выставлен заключительный диагноз: «Гепатocereбральная дистрофия (болезнь Вильсона – Коновалова, патогенный вариант с.3207C>A гена *ATP7B* в гетерозиготном состоянии), абдоминальная форма, хронический гепатит, биохимическая активность высокой степени, ПН 0, FO по METAVIR, S1 (по данным непрямой эластометрии печени). Хронический гастродуоденит, стихание обострения. Церебрастенический синдром. Цефалгия напряжения. Миопия слабой степени обоих глаз».

Было проведено лечение, которое включало в себя режимные мероприятия, щадящую диету и медикаментозные препараты. С гепатопротективной целью были назначены урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут, адеметионин 400 мг парентерально. С целью уменьшения резорбции меди из пищи и устранения ее избытка из тканей назначена хелатная терапия пеницилламином в дозе 250 мг 2 раза/сут, цинка сульфат 124 мг 1 таблетка 1 раз/сут внутрь. С антигипоксической и антиоксидантной целью назначены колекальциферол 1000 МЕ, токоферол внутрь, витамин В₆, меглюмина натрия сукцинат 250,0 парентерально. Для улучшения переваривания пищи назначен панкреатин 30 000 ЕД/сут, а с целью улучшения перистальтики и уменьшения абдоминальной боли — тримебутин 100 мг 3 раза/сут внутрь.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, самочувствие пациентки улучшилось, жалобы купировались, наблюдалось снижение показателя цитолиза, холестаза.

Прогноз

Прогностический индекс данного клинического случая 3, что соответствует благоприятному прогнозу.

Временная шкала

Хронология развития болезни Вильсона – Коновалова у пациентки Ф., 13 лет, представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия) —

редкое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся различными неврологическими, печеночными, психиатрическими, костно-мышечными нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях [1, 2].

Болезнь Вильсона – Коновалова относится к группе орфанных заболеваний, встречается с частотой от 1 на 30 тыс. до 1 на 100 тыс. населения [3].

Заболевание имеет генетическую природу, вызвано мутацией в гене АТФазного медьтранспортирующего бета-полипептида (*ATP7B*), картированном на 13-й хромосоме. В результате генетического дефекта нарушаются транспортировка и перенос меди. Уменьшается ее секреция в желчь, что приводит к накоплению в печени. Нарушение переноса препятствует включению меди в медьсодержащий белок церулоплазмин, что ведет к снижению его сывороточного уровня. Избыток меди сначала накапливается в печени, а затем попадает в кровь и другие органы и ткани [6, 11].

По данным ряда авторов, заболевание дебютирует неспецифическими клиническими симптомами, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени [8, 9]. В описанном нами клиническом случае подтверждаются особенности течения клинической картины болезни Вильсона – Коновалова. Избыточное содержание меди в тканях усиливает в них окислительный стресс, повреждая их, манифестирует различными клиническими проявлениями. А именно характерны синдромы цитолиза и холестаза с развитием печеночной недостаточности, появление колец Кайзера – Флейшера в роговице глаз, которые являются патогномоничным признаком [12].

Клинические проявления болезни Вильсона – Коновалова могут дебютировать неврологической симптоматикой, такой как дистония, тремор, дизартрия, дисфагия, акинетико-ригидный синдром, поведенческие изменения, депрессия, тревога, психоз, неуспеваемость в школе [13].

Клинический полиморфизм представлен в различных классификациях заболевания. В настоящее время принято использовать классификацию болезни Вильсона – Коновалова по преобладающим симптомам, предложенную в 1983 г. J. Walsh: бессимптомная, печеночная,

Рисунок. Пациентка Ф., 13 лет. Хронология развития болезни Вильсона – Коновалова и прогноз
Figure. Patient F., 13 years old. Wilson's disease timeline and prognosis



Примечание. ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; Hp — *Helicobacter pylori*.

Note. GERD (ГЭРБ) — gastroesophageal reflux disease; Hp — *Helicobacter pylori*.

церебральная, смешанная формы [14]. На территории Российской Федерации принято применять классификацию Н.В. Коновалова (1960), которая включает в себя 5 форм гепатоцеребральной дистрофии [15]. В данной классификации учитываются вовлечение в патологический процесс печени, центральной нервной системы и характер экстрапирамидной симптоматики.

В работе Е. Azizi и соавт. описаны поражения почек в виде аминокислотурии, нефролитиаза, а в статье D.N. Golding и соавт. — изменения со стороны костной системы в виде преждевременного остеопороза, артрита [16, 17].

Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в гене *ATP7B*. Но не всегда удается выявить патогенный вариант. Тогда для подтверждения диагноза используется диагностическая оценочная шкала болезни Вильсона – Коновалова (Лейпциг, 2001) [18].

Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием, неблагоприятный прогноз следует ожидать при отсутствии своевременно начатой терапии или в случае самостоятельной отмены назначенных препаратов. Как правило, пациенты умирают от осложнений цирроза печени и прогрессирующей неврологической симптоматики. С целью оценки прогноза был разработан прогностический индекс, согласно которому оценка свыше 11 баллов связана с высокой вероятностью летального исхода при отсутствии экстренной трансплантации печени [19].

В терапии болезни Вильсона – Коновалова используется консервативное и хирургическое лечение. Консервативная терапия включает в себя диетотерапию с ограничением продуктов, богатых медью, и воду, очищенную от меди. Также не рекомендуется использовать медьсодержащую посуду для приготовления и хранения пищи [20, 21]. С патогенетической целью назначают пеницилламин, обладающий хелатной активностью. Данный препарат транспортирует медь из печени и других органов, тем самым увеличивая ее мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотионинов [22, 23].

При острой печеночной недостаточности, неэффективности консервативной терапии с развитием декомпенсированного цирроза печени, при прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях показано проведение трансплантации печени [21, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У врачей-педиатров, гастроэнтерологов должна быть настороженность по поводу болезни Вильсона – Коновалова, так как дебютировать заболевание может совершенно неспецифическим, бессимптомным повышением трансаминаз и ультразвуковыми изменениями печени у ребенка любого возраста. Болезнь Вильсона – Коновалова является прогрессирующим заболеванием, и при отсутствии своевременно начатой терапии пациенты умирают от осложнений цирроза печени и/или (реже) от прогрессирующей неврологической симптоматики. При эффективности хелатной терапии или успешном проведении трансплантации печени прогноз заболевания благоприятный.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на использование

полученной информации в исследовательских целях и публикациях (дата подписания: 28.03.2023).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent to use received data for research purposes and publications (signed on 28.03.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Застело — консультация больного в условиях ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, подготовка материалов статьи и методическое сопровождение.

Э.Н. Федулова — подготовка материалов статьи и методическое сопровождение, методическая и экспертная помощь в ходе исследования.

А.Н. Габрикевич — работа с медицинской документацией, сбор данных анамнеза, получение письменного информированного добровольного согласия, участие в подготовке материалов статьи.

Т.В. Скочилова — методическая и экспертная помощь в ходе исследования.

А.И. Хавкин — методическая и экспертная помощь в ходе исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena S. Zastelo — clinical consultation in “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of Russian Federation, preparation of manuscript materials and methodological support.

Elvira N. Fedulova — preparation of manuscript materials and methodological support, methodological and expert guidance during the research.

Anastasiya N. Gabrikevich — medical documentation processing, prospective follow-up, obtaining written informed voluntary consent, preparation of manuscript materials.

Tatiana V. Skochilova — methodological and expert guidance during the research.

Anatoly I. Khavkin — methodological and expert guidance during the research.

ORCID

Е.С. Застело

<https://orcid.org/0000-0003-1488-1809>

Э.Н. Федулова

<https://orcid.org/0000-0002-1774-0692>

Т.В. Скочилова

<https://orcid.org/0009-0004-4768-139X>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона – Коновалова): клинические рекомендации / Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2021. — 55 с. [Narusneniya obmena medi (bolezni' Vil'sona – Konovalova): Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 55 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%B%D1%8C%20%D0%92%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B0%20%20_01.06.2021.pdf. Ссылка активна на 28.11.2024.
2. Wilson disease. In: Orphanet: Official website. Available online: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/905?search=Disorder-of-copper-metabolism&mode=name>. Accessed on November 28, 2023).
3. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016 — 420 с. [Atlas redkikh boleznei. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. 2nd edn., rev. and add. Moscow: Peditr; 2016. 420 p. (In Russ).]
4. Баязутдинова Г.М., Шагина О.А., Поляков А.В. Мутация с.3207C>A гена ATP7B — наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения // Медицинская генетика. — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 25–30. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30> [Baiazutdinova GM, Shchagina OA, Poliakov AV. The study of common mutation p.H1069Q in ATP7B gene in Russian WD-patients. *Medical Genetics*. 2018;17(4):25–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30>]
5. Красильникова Е.Ю., Соколов А.А. Анализ ситуации в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в период 2013–2015 годов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2016. — № 3-4. — С. 42–51. [Krasil'nikova EYu, Sokolov AA. Analiz situatsii v sfere okazaniya meditsinskoi pomoshchi i lekarstvennogo obespecheniya patsientov, stradayushchikh redkimi zabolevaniyami, v period 2013–2015 godov. *Health Care Standardization Problems*. 2016;(3-4):42–51. (In Russ).]
6. Самодова О.В., Смирнова Г.П., Кригер Е.А. Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2023. — Т. 33. — № 1. — С. 77–83. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83> [Samodova OV, Smirnova GP, Krieger EA. Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(1):77–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>]
7. Комарова А.Д., Потапов А.С., Савостьянов К.В. и др. Сложности диагностики болезни Вильсона у детей раннего возраста // Вопросы детской диетологии. — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 13–21. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-13-21> [Komarova AD, Potapov AS, Savostyanov KV, et al. Challenges in the diagnosis of Wilson's disease in young children. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition*. 2024;22(2):13–21. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-13-21>]
8. Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова // Российский неврологический журнал. — 2019. — Т. 24. — № 3. — С. 10–18. — doi: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18> [Gerner EA, Nazarov VD, Fedorova TF, et al. Clinical, laboratory and molecular genetic diagnosis of Wilson – Konovalov disease. *Russian Neurological Journal*. 2019;24(3):10–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-3-10-18>]
9. Ивлева С.А., Дворяковская Г.М., Четкина Т.С. и др. Диагностика фиброза печени у детей с болезнью Вильсона // Российский педиатрический журнал. — 2014. — Т. 17. — № 3. — С. 9–16. [Ivleva SA, Dvoryakovskaya GM, Chetkina TS, et al. Detection of stages of liver fibrosis in children with Wilson's disease. *Russian Pediatric Journal*. 2014;17(3):9–16. (In Russ).]
10. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона – Коновалова у детей // Доктор.Ру. — 2020. — Т. 19. — № 10. — С. 52–56. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56> [Reizis AR. Wilson – Konovalov disease in children. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):52–56. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56>]
11. Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem*. 2019;193:106–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008>
12. Murillo O, Luqui DM, Gazquez C, et al. Long-term metabolic correction of Wilson's disease in a murine model by gene therapy. *J Hepatol*. 2016;64(2):419–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.014>
13. Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, et al. Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol*. 2021;13(6):634. doi: <https://doi.org/10.4254/wjgh.v13.i6.634>
14. Hermann W. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S63. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.02.07>
15. Коновалов Н.В. Гепатолентикулярная дистрофия. — М.; 1960. — 556 с. [Konovalov NV. *Gepatolentikulyarnaya distrofiya*. Moscow; 1960. 556 p. (In Russ).]
16. Azizi E, Eshel G, Aladjem M. Hypercalciuria and nephrolithiasis as a presenting sign in Wilson disease. *Eur J Pediatr*. 1989;148(6):548–549. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00441555>
17. Golding DN, Walshe JM. Arthropathy of Wilson's disease. Study of clinical and radiological features in 32 patients. *Ann Rheum Dis*. 1977;36(2):99–111. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.36.2.99>
18. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139–142. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x>
19. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut*. 1986;27(11):1377–1381. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.27.11.1377>
20. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S65. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.53>
21. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):334–344. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>
22. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M, et al. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol*. 1996;243(3):269–273. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00868525>
23. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):1028–1035.e1–e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.012>
24. Ahmad A, Torrazza-Perez E, Schilsky ML. Liver transplantation for Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017;142:193–204. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00016-1>