

doi : 10.52485/19986173_2022_2_106

УДК 616-053.2-056.7

¹Емельянова О.Н., ¹Лузина Е.В., ²Боровик Н.Н., ¹Калинкина Т.В., ¹Чаванина С.А.**БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*² *ГУЗ Краевая детская клиническая больница, 672027, г. Чита, ул. Новобульварная, 20*

Резюме. В статье обобщены данные литературы о редкой патологии – болезни Вильсона Коновалова у детей. Обзор иллюстрирован собственным клиническим наблюдением сложной диагностики и успешного лечения девочки с данным заболеванием. У пациентки болезнь дебютировала как гепатит с обнаружением вирусов Эпштейн-Барра и герпеса 6 типа. Сохраняющийся синдром цитолиза после проведенной противовирусной терапии обусловил необходимость дифференциальной диагностики неинфекционной патологии печени. Выявленные нарушения обмена меди, низкий уровень церулоплазмينا, молекулярно-генетическое исследование позволили уточнить диагноз и назначить патогенетическое лечение. Представленный случай дополняет имеющиеся в литературе данные по болезни Вильсона – Коновалова.

Ключевые слова: дети, заболевания печени, болезнь Вильсона – Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия, обмен меди

¹Emelyanova O.N., ¹Luzina E.V., ²Borovik N.N., ¹Kalinkina T.V. , ¹Chavanina S.A.
WILSON-KONOVALOV DISEASE IN CHILDREN: MODERN CONCEPTS AND CLINICAL CASE

¹ *Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000*² *Regional Children's Clinical Hospital, 20 Novobulvarnaya Street, Chita, 672027*

Abstract. The article summarizes the literature data on a rare pathology – Wilson disease in children. The review cites the case of the personal clinical observation of the complicated diagnosis and successful treatment of a girl with this disease. In the patient the disease debuted as hepatitis with the detection of Epstein-Barr viruses and herpes type 6. The persisting syndrome of cytolysis after antiviral therapy necessitated the differential diagnosis of non-infectious liver pathology. Identified violations of copper metabolism, low levels of ceruloplasmin, molecular genetic study made it possible to clarify the diagnosis and prescribe pathogenetic treatment. The presented case complements the data available in the literature on Wilson's disease.

Keywords: children, liver disease, Wilson disease, hepatocerebral dystrophy, copper metabolism

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) является редким наследственным заболеванием, обусловленным нарушением обмена меди с избыточным накоплением ее преимущественно в нервной системе и печени [1].

Впервые гепатоцеребральная дистрофия описана С. Westfal (1883), А. Strumpell (1898) и названа псевдосклерозом из-за сходства клинической картины с рассеянным склерозом. В 1902 году В. Kauser, а в 1903 году В. Fleisher впервые отметили отложения зеленовато-бурого пигмента у подобных пациентов, названные впоследствии кольцами Кайзера-Флейшера. В 1912 году американский невролог S. Wilson дал подробное описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания с поражением печени и нервной системы, дебютом в молодом возрасте. Он охарактеризовал ее как прогрессирующую лентиккулярную дегенерацию, сочетающуюся с циррозом печени. В 1921 году австрийский врач Галль объединил псевдосклероз Вестфаля-Штрюмпеля и лентиккулярную дегенерацию Вильсона в одно заболевание – гепатолентиккулярную дегенерацию. [2].

В дальнейшем отечественный невролог Н.В. Коновалов значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике данной патологии, разработал классификацию болезни (1948 – 1960 гг.) [3].

В 1956 году Walshe выявил хелирующий эффект D-пенициллина, что способствовало улучшению качества жизни пациентов с болезнью Вильсона. В 1974 году Frommer установил нарушения билиарной экскреции меди, а в 1985 году Frydman с группой ученых открыли мутантный ген, детерминирующий развитие данного заболевания [2].

Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Данная патология связана с мутацией гена АТР7В, локализованного на длинном плече 13 хромосомы (13q14.3-q21.1). В настоящее время известно примерно 500 мутаций этого гена, из которых 380 идентифицированы в патогенезе заболевания [4].

Ген АТР7В экспрессируется в печени и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу. В результате дефекта гена происходит снижение функции этого фермента, что приводит к уменьшению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин. Это, в свою очередь, приводит к накоплению меди в различных органах и тканях и вызывает их токсическое поражение, что обуславливает клинический полиморфизм болезни Вильсона-Коновалова [1, 3, 5].

Заболевание встречается с частотой от 1 : 30000 до 1 : 100000, при этом частота гетерозиготного носительства патологического гена составляет 1 : 90. Распространенность болезни выше среди евреев-ашкенази, в Японии, Китае, Иране, Йемене, Ирландии, на острове Сардиния [6].

Средний возраст дебюта болезни Вильсона составляет от 11 до 25 лет. Наиболее ранний возраст появления неврологической симптоматики описан у ребенка 4 лет, печеночной – у ребенка 2 лет [1].

Манифестация болезни Вильсона может протекать как острый фульминантный гепатит, сопровождающийся коагулопатией, энцефалопатией, гемолитической анемией, печеночноклеточной и почечной недостаточностью с выявлением повышения уровня меди в сыворотке крови и моче. При этом клиническая картина хронического гепатита мало отличима от поражения печени другой этиологии и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени [7, 8].

Неврологические нарушения проявляются в виде экстрапирамидной симптоматики: атаксия, тремор, акинетико-ригидный синдром, дистонический синдром. Описаны также мигрени, головные боли, эпилептические приступы. Психические расстройства проявляются компульсивно-импульсивным поведением, агрессивными реакциями, фобиями, маниями, психозами, снижением когнитивных функций [9].

Патогномичным признаком является обнаружение желто-коричневого кольца по периферии роговицы (кольца Кайзера – Флейшера).

У некоторых пациентов может наблюдаться задержка полового развития, аменорея, гинекомастия, ожирение, гирсутизм. Дерматологические симптомы проявляются в виде гиперпигментации кожи, голубых лунок у ногтевого ложа, сосудистой пурпуры. Изменения сердечно-сосудистой системы определяются как аритмии, кардиомиопатии. У части пациентов может быть выявлена патология мочевыделительной системы (нефролитиаз, снижение клубочковой фильтрации), костно-мышечной системы (остеомалация, остеопороз, артралгии), признаки недостаточности питания [10, 11].

Диагностика болезни Вильсона основана на сочетании клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования. В 2005 году утверждена балльная шкала диагностики заболевания (Табл. 1). Согласно шкале, при сумме баллов 4 и более определяется высокая вероятность болезни Вильсона; при сумме баллов 2-3 болезнь считается вероятной, но требуется дальнейшее обследование пациента; при сумме баллов 0-1 диагноз сомнительный [1].

Таблица 1

Балльная шкала диагностики болезни Вильсона - Коновалова

| I | Симптомы | Баллы |
|------------|--|------------------|
| 1 | Кольца Кайзера – Флейшера: - присутствуют - отсутствуют | 2 0 |
| 2 | Нейропсихиатрическая симптоматика (изменения на МРТ): - присутствует - отсутствует | 2 0 |
| 3 | Кумбс – негативная анемия: - присутствует - отсутствует | 1 0 |
| II | Лабораторные тесты | |
| 1 | Экскреция меди с мочой: - норма - 1-2 нормы - более 2 норм - норма, но увеличение более 5 норм при пробе с пенициллинамином | 0 1 2 2 |
| 2 | Количественное меди в биоптатах печени: - норма - 50-250 мкг/г - более 250 мкг/г | -1 1 2 |
| 3 | Родамин – позитивные гепатоциты (при невозможности количественного определения меди в печени): - присутствуют - отсутствуют | 0 1 |
| 4 | Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (при норме более 20 мг/дл) - норма - 10-20 - менее 10 | 0 1 2 |
| III | Молекулярно–генетическое исследование (выявление мутаций гена АТР7В): - гомозигота, компаунд – гетерозигота - гетерозигота - мутаций не обнаружено | 4 1 0 |

В настоящее время используется классификация болезни Вильсона, предложенная J. Walsh, основанная на клинических проявлениях заболевания. Согласно ей, выделяют бессимптомную форму, печеночную форму, церебральную форму, смешанную форму.

Кроме этого, в отечественной медицине применяется классификация Н.В. Коновалова. По данной классификации определяются брюшная (абдоминальная) форма, ригидно-аритмогиперкинетическая или ранняя форма, дрожательно-ригидная форма, дрожательная форма, экстрапирамидно-корковая форма [1].

Лечение пациентов с болезнью Вильсона проводится с помощью диетотерапии, медикаментозного и хирургического лечения. Диетотерапия заключается в исключении продуктов с высоким содержанием меди (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы).

Препаратом выбора при лечении болезни Вильсона является D-пеницилламин. Данный препарат мобилизует медь из печени и других органов и увеличивает её мочевую экскрецию, а также индуцирует синтез металлотионинов. Начальные дозы составляют 250-500 мг/сутки с постепенным увеличением на 250 мг до лечебной дозы 1000 – 1500 мг/сутки. Для детей доза препарата составляет 20 мг/кг/сутки. В качестве альтернативной терапии при плохой переносимости D-пеницилламина рекомендуется использование препаратов цинка (сульфат, окись, ацетат цинка). Также в лечении данной патологии могут использоваться триентин и тетрамолибдат аммония (на территории РФ не зарегистрированы) [1, 12, 13].

Хирургическое лечение болезни Вильсона заключается в проведении ортопической трансплантации печени. Показаниями к ней являются следующие состояния: фульминантная печеночная недостаточность; неэффективность терапии хелаторами меди в течение нескольких месяцев у пациентов с декомпенсированным циррозом печени; возникновение прогрессирующей печеночной недостаточности при самостоятельном прекращении лечения, прогрессирующих и необратимых неврологических нарушениях [1].

Диагностика и терапия болезни Вильсона осуществляются на базе специализированных стационаров гастроэнтерологического (гепатологического) профиля с участием гастроэнтеролога (гепатолога), офтальмолога, невролога, психолога, трансплантолога. Необходим регулярный контроль лабораторных показателей: в течение первого месяца терапии – еженедельный, затем в течение первого года наблюдения – ежемесячный, далее 1 раз в три месяца. Специализированное стационарное наблюдение осуществляется 2 раза в год. Диспансерное амбулаторное наблюдение заключается в ежемесячной консультации педиатра, гастроэнтеролога при печеночной и смешанной формах, невролога и психолога при наличии неврологических и психических проявлениях заболевания [1].

С целью иллюстрации сложности диагностики данной патологии представляем собственное клиническое наблюдение болезни Вильсона у детей. Под нашим наблюдением находится девочка с диагнозом «Болезнь Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз, стеатогепатит».

Данные анамнеза: ребенок от 2 беременности 2 родов. Старший ребенок в семье здоров. Беременность протекала с угрозой прерывания в 1 триместре. Роды срочные. Масса при рождении 3320 г, рост 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое, нервно-психическое развитие соответствовали возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ 5-6 раз в год, внебольничная пневмония, ветряная оспа. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен.

В возрасте 5 лет при прохождении обследования перед плановой операцией (аденотомией) впервые выявлено повышение уровня АлАТ до 281 МЕ/л (6 норм), АсАТ до 166 МЕ/л (3,5 нормы). В связи с этим родители с девочкой обращались к гастроэнтерологу, рекомендован прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (урсофальк). На фоне лечения существенного снижения уровня трансаминаз не отмечалось.

Ребенок был направлен на стационарное обследование в отделение гастроэнтерологии ГУЗ Краевая детская клиническая больница (КДКБ), г. Чита.

При обследовании девочки в КДКБ в биохимическом анализе крови определялось повышение уровня трансаминаз до 7 норм. Методом ИФА обнаружены IgM, IgG к вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ), IgG к цитомегаловирусу (CMV), IgG к хламидиям, а при проведении ПЦР обнаружены РНК ВЭБ и вируса простого герпеса (ВПГ) 6 типа без определения концентрации.

При компьютерной томографии органов брюшной полости определялся жировой гепатоз печени 1 степени. При проведении неинвазивной эластометрии печени выявлена стадия фиброза F0 по METAVIR. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии обнаружен поверхностный гастрит.

Ребенок консультирован инфекционистом и переведен в краевую инфекционную больницу с диагнозом «Эпштейн-Барр инфекция с преимущественным поражением печени, средней степени тяжести. Жировой гепатоз 1 степени. Герпетическая инфекция (ВГ 6 типа), латентное течение».

В инфекционном стационаре начата противовирусная терапия препаратами интерферона (виферон), УДХК (урсофальк). При повторном ПЦР исследовании крови на вирусы ВЭБ и ВПГ получен отрицательный результат. Однако на фоне лечения сохранялись повышенные цифры печеночных ферментов: АлАТ до 153,2-200 Е/л, АсАТ до 51,4-63,6 Е/л, щелочной фосфатазы до 687,2 Е/л, ГГТП до 55 Е/л. Выявлено повышение С-реактивного белка до 12-18 мг/дл.

С целью дифференциальной диагностики неинфекционной патологии печени ребенок был переведен в отделение гастроэнтерологии КДКБ, где проводилось исследование на наследственные ацидопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления, которое показало отсутствие патологии. Обследование на генетическую предрасположенность к гемохроматозу мутации не выявило, обнаружен генетический маркер целиакии с умеренной клинической значимостью. При исследовании микроэлементов медь сыворотки определялась на уровне 0,507 мкг/г, цинк – 1,83 мкг/г, селен – 0,083 мкг/г. Уровень церулоплазмينا оказался в пределах референтных значений (39,4 мг/дл).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено увеличение и диффузные изменения паренхимы печени. При проведении УЗДГ сосудов печени показатели гемодинамики определялись в пределах средних величин.

Неврологом диагностирован синдром навязчивых движений, синдром мышечной гипотонии; хирургом диагностирована плоско-вальгусная установка стоп. При осмотре офтальмологом выявлена миопия слабой степени, миопический астигматизм.

При объективном осмотре общее состояние расценено как средней степени тяжести. Антропометрические показатели соответствовали возрасту. Кожные покровы бледно-розовые, периорбитальный цианоз. Пальпировались шейные, подчелюстные лимфоузлы, эластичной консистенции, безболезненные. Патологии со стороны костно-суставной системы не определялось. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, при аускультации в легких везикулярное дыхание. ЧДД 20/минуту. Границы сердца в возрастных пределах. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 78/минуту. Appetit не нарушен. Язык влажный чистый. Живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень ниже реберной дуги, край эластичный, безболезненный. Пальпировался край селезенки. Область почек не изменена. Поколачивание по costo-verteбральным углам безболезненное. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Пациентке диагностирован «Гепатит неуточненной этиологии высокой степени активности».

Проводилась инфузионная, гепатотропная терапия препаратами УДХК, однако эффекта не было, и девочка была направлена в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) (г. Москва).

В РДКБ также регистрировался повышенный уровень печеночных ферментов (Табл. 2), повышение АЧТВ до 44,10 сек (норма 25,4-36,9 сек), тромбинового времени до 18,10 сек (норма 10,3-16,6 сек), бета-1 глобулинов сыворотки крови до 7,8 % (норма 4,7-7,2%).

При определении антител к тканевой трансаминазе IGA и IGG получены результаты в пределах референтных значений (0,748 U/ml и 0,471 U/ml, при норме 0-10).

Исследованы показатели обмена меди и обнаружено повышение суточной экскреции меди с мочой до 98,6 мкг/сутки и снижение уровня церулоплазмينا в крови (13,4 мг/дл, в динамике 11,30 мг/дл).

Ребенок осмотрен офтальмологом: область лимба слегка расширена. Данных за отложение пигмента в области лимба нет. Преломление сред, глазное дно без изменений.

В связи с изменениями в показателях обмена меди проведено молекулярно-генетическое исследование образца ДНК с целью поиска наиболее частых патогенных вариантов гена АТР7В (с/3207С>А, с/ 2532delA, с/3402 delC, с.2304incC, с.1770insT [с.3942delCA, 3947delG], с.3036_3028delTCA, с.1340_1343del4, с.3649_3654del6, с/3627_3630del4, с3036insC, с.3029insT), ответственного за болезнь Вильсона – Коновалова. В результате анализа обнаружен патогенный вариант с/3207С>А в гетерозиготном состоянии.

На основании имеющихся данных диагностирована болезнь Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма. Показаний к проведению пункционной биопсии печени не определено.

Было начато лечение D-пеницилламином (купренил) 125 мг 1 раз в день в течение 3-х дней, затем дозу постепенно увеличили до 375 мг в сутки. Дополнительно пациентка получала УДХК (урсофальк) 125 мг 2 раза в день и пиридоксин 10 мг в сутки.

На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика в биохимических показателях крови: уменьшение синдрома цитолиза, холестаза (Табл. 2). Отмечалась хорошая переносимость D-пенициллина.

Таблица 2

Динамика показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови на фоне терапии D-пенициллина

| Показатель | При поступлении в РДКБ | Через 2 недели на фоне лечения D-пенициллина |
|----------------------------|------------------------|--|
| АлАт (МЕ/л) | 244,60 | 132,90 |
| АсАт (МЕ/л) | 166,50 | 82,80 |
| Щелочная фосфатаза (МЕ/л) | 484,00 | 391,00 |
| ГГТП (Е/л) | 72 | 61 |
| Гемоглобин (г/л) | 127,0 | 122,0 |
| Эритроциты ($10^{12}/л$) | 4,90 | 4,82 |
| Лейкоциты ($10^9/л$) | 6,58 | 7,58 |
| Тромбоциты ($10^9/л$) | 492,0 | 440,0 |
| СОЭ (мм/ч) | 8 | 15 |

Ребенок выписан из РДКБ в стабильном состоянии с рекомендацией постоянного приема D-пенициллина в дозе 250 мг в сутки 2 раза в день с коррекцией дозы из расчета 20 мг/кг в сутки под контролем общего анализа крови, общего анализа мочи 1 раз в месяц.

В анамнезе в течение последующих 2 лет самочувствие девочки хорошее, состояние стабильное. Переносимость D-пенициллина удовлетворительная, побочных эффектов не наблюдалось. В динамике показатели биохимического анализа крови, коагулограммы, общеклинических анализов определялись в пределах нормы. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии не выявило. Ребенок консультирован неврологом, окулистом – патологии при осмотре не выявлено.

Обсуждение. Представленное клиническое наблюдение дополняет имеющиеся в литературе данные о болезни Вильсона и демонстрирует сложность диагностики данной патологии.

Генетической основой заболевания является мутация гена АТР7В, кодирующего медьтранспортирующую АТФ-азу. У данной пациентки выявлен патогенный вариант с/3207С>А в гетерозиготном состоянии.

Согласно данным литературы, клинические проявления заболевания чаще дебютируют в возрасте 11-25 лет. Заболевание у девочки протекало бессимптомно, выявлено как «случайная находка» при плановом обследовании в возрасте 5 лет.

Клиника заболевания описана в многочисленных научных публикациях и достаточно многогранна. Для данной болезни характерны прежде всего печеночные и неврологические проявления, а также психические расстройства, дерматологические, гематологические, почечные, офтальмологические, эндокринные, сердечно-сосудистые и мышечные симптомы. У данной пациентки отмечалась печеночная симптоматика в виде гепатита. Обнаружение вирусов Энштейн-Барра, вирусов герпеса привело к тому, что синдром цитолиза в биохимическом анализе крови трактован как проявление инфекционного гепатита.

Отсутствие положительной динамики на фоне лечения поставило под сомнение данный диагноз, послужило причиной дифференциальной диагностики неинфекционных заболеваний печени. Нормальные показатели уровня церулоплазмينا в дебюте заболевания затруднили диагностику болезни Вильсона.

В последующем выявление повышения суточной экскреции меди с мочой, снижения уровня церулоплазмينا, обнаружение патогенной мутации при молекулярно-генетическом исследовании позволили выставить клинический диагноз «Болезнь Вильсона-Коновалова, абдоминальная форма».

Балльная оценка согласно шкале диагностики болезни Вильсона составила 3 балла, что соответствует «вероятному диагнозу». Патогенетическая терапия D-пеницилламином привела к стабилизации состояния пациентки, нормализации показателей печеночных ферментов.

Особенностью представленного наблюдения является обнаружение при обследовании методами ПЦР вирусов Энштейн-Барра, вирусов герпеса, выявленный нормальный уровень церулоплазмينا в дебюте заболевания. Отмеченное затруднило своевременную диагностику болезни Вильсона у данной пациентки.

Ранняя диагностика, диетотерапия и патогенетическое лечение позволяют улучшить качество жизни детей с данной патологией.

Исследование не имело финансовой поддержки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Емельянова О.Н. – 35 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, утверждение окончательного текста статьи).

Лузина Е.В. – 35 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Боровик Н.Н. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного текста статьи).

Калинкина Т.В. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Чаванина С.А. – 10 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона)» [Электронный ресурс]. 2021. [cited 2022 February 9]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2.
2. Ерёмкина Е.Ю. Болезнь Вильсона—Коновалова. Вестник современной клинической медицины. 2011. 4. 1. 38-46.
3. Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона—Коновалова). Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020. 2. 14. 50-61. [cited 2022 February 9]. Available from:
4. Tudor Lucian Pop, Alina Grama, Ana Cristina Stefanescu, Claudia Willheim, Peter Ferenci. Acute liver failure with hemolytic anemia in children with Wilson's. World J Hepatol. 2021. October 27; 13(10). 1428-1438. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1428 ISSN 1948-5182 (online).
5. Деев Р.В., Бакулин И.Г. Клинико-морфологические представления о болезни Вильсона-Коновалова. OPINION LEADER. 2020. 9(38). 62-69.
6. Jing Liu, Jing Luan, Xiaoyan Zhou, Yazhou Cui, Jinxiang Han. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable & Rare Diseases Research. 2017. 6(4). 249-255. DOI: 10.5582/irdr.2017.01057.
7. Пахомова А.Л., Урис Д.Д., Козлова И.В. Болезнь Вильсона – Коновалова: клиническое наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. 114 (2). 112.
8. Будылина М.В., Егорова Е.Н., Контаурова А.Н., Родионов В.А., Иванова И.Е. Редкий случай болезни Вильсона – Коновалова у девочки 16 лет. Здравоохранение Чувашии. 2015. 2. 49-55.
9. Idrissova S., Shaimardanova G., Abdraimova S., Kuzemba yeva K., Tuleyeva A. Difficulties in the diagnosis of Konovalova-Wilson disease. CLINICAL MEDICINE of KAZAKHSTAN. 2014. 4 (34). 70-74.

10. Игнатова Т.М., Соловьева О.В., Арион Е.А., Балашова М.С., Розина Т.П. Болезнь Вильсона – Коновалова у двух сестер: различия клинического течения болезни, успешная терапия. Клиническая медицина. 2016. 94(1). 70-73. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73.
11. Барановский А.Ю., Белодедова А.С., Федорова Т.Ф., Кондрашина Э.А., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л., Григорьева Е.Ю. Нутриционный статус при болезни Вильсона-Коновалова и его влияние на уровень окислительного стресса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. 176(4). 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45.
12. Rupert Purchase. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. Science Progress. 2013. 96(1). 19–32. Doi: 10.3184/003685013X13587771579987.
13. Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В., Бакулин И.Г., Шкурко Т.В., Никитина А.В. Болезнь Вильсона – Коновалова: современные методы диагностики и лечения. Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология. 2016. 81-85.

References:

1. Clinical guidelines "Impaired copper metabolism (Wilson's disease)" [Electronic resource]. 2021. [cited 2022 February 9]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2.
2. Eremina E.Yu. Wilson-Konovalov disease. Bulletin of modern clinical medicine. 2011. 4. 1. 38-46.
3. Gulevskaya T.S., Chaikovskaya R.P., Anufriev P.L. Pathomorphology of the brain in hepatolenticular degeneration (Wilson-Konovalov disease). Annals of clinical and experimental neurology. 2020. 2. 14. 50-61. [cited 2022 February 9]. Available from: <https://annaly-nevrologii.com/journal/pathID/article/view/658>
4. Tudor Lucian Pop, Alina Grama, Ana Cristina Stefanescu, Claudia Willheim, Peter Ferenci. Acute liver failure with hemolytic anemia in children with Wilson's. World J Hepatol. October 27, 2021; 13(10). 1428-1438. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1428 ISSN 1948-5182 (online).
5. Deev R.V., Bakulin I.G. Clinical and morphological representations of Wilson's disease - Konovalov. OPINION LEADER. 2020 . 9(38). 62-69.
6. Jing Liu, Jing Luan, Xiaoyan Zhou, Yazhou Cui, Jinxiang Han. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable & Rare Diseases Research. 2017.6(4). 249-255. DOI: 10.5582/irdr.2017.01057.
7. Pakhomova A.L., Uris D.D., Kozlova I.V. Wilson - Konovalov disease: a clinical observation. Experimental and clinical gastroenterology. 2015. 114(2). 112.
8. Budylnina M.V., Egorova E.N., Kontaurova A.N., Rodionov V.A., Ivanova I.E. A rare case of Wilson-Konovalov disease in a 16-year-old girl. Public health of Chuvashia. 2015. 2. 49-55.
9. Idrissova S., Shaimardanova G., Abdraimova S., Kuzembayeva K., Tuleyeva A. Difficulties in the diagnosis of Konovalova-Wilson disease. CLINICAL MEDICINE of KAZAKHSTAN. 2014. 4 (34). 70-74.
10. Ignatova T.M., Solovieva O.V., Arion E.A., Balashova M.S., Rozina T.P. Wilson-Konovalov disease in two sisters: differences in the clinical course of the disease, successful therapy. Clinical medicine. 2016.94(1). 70-73. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-70-73.
11. Baranovsky A. Yu., Belodedova A. S., Fedorova T. F., Kondrashina E. A., Palgova L. K., Raikhelson K. L., Grigorieva E. Yu. Nutritional status in Wilson-Konovalov disease and its effect on oxidative stress. Experimental and clinical gastroenterology. 2020.176(4). 39–45. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-39-45.
12. Rupert Purchase. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. science progress. 2013.96(1). 19-32. Doi: 10.3184/003685013X13587771579987.
13. Khaimenova T.Yu., Vinnitskaya E.V., Bakulin I.G., Shkurko T.V., Nikitina A.V. Wilson's disease - Konovalov: modern methods of diagnosis and treatment. Pharmateka. Gastroenterology/Hepatology. 2016. 81-85.