



Клинический случай

# Диагностика болезни Вильсона–Коновалова под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике: клинический случай и литературный обзор

В.В. Горбань✉, О.В. Первишко, П.В. Левин, В.Н. Фирсова, Э.А. Арутюнян

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия  
✉gorbanvv@mail.ru

## Аннотация

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) – аутосомно-рецессивное нейрометаболическое расстройство, при котором происходит накопление меди в организме с постепенной дегенерацией органов. Оно возникает из-за мутаций в гене *ATP7B*. С момента описания БВК более 100 лет назад произошли значительные изменения в диагностике и лечении этого потенциально излечимого заболевания. Однако ранняя диагностика БВК остается медицинской проблемой, вероятно, из-за ее редкости, особенно на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи. Поэтому ключевой задачей является побуждение врачей к тщательному выявлению атипичных или неявных признаков БВК, особенно в педиатрической практике. В статье приведен клинический случай БВК у ребенка, наблюдаемого в течение 5 лет с сопутствующим дефицитом альфа-1-антитрипсина, симптомами диспепсии, поражением печени с явлениями цитолиза и невыраженной желтухой. Показатели церулоплазмينا и экскреции меди были малоубедительными. Тщательная комплексная диагностика с привлечением многопрофильной группы врачей, включающая специализированные методы визуализации и генетическое тестирование, выявила редкие, но характерные признаки БВК, ранняя диагностика которой улучшает прогноз.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Вильсона–Коновалова, альфа-1-антитрипсин, медь, ген *ATP7B*.

**Для цитирования:** Горбань В.В., Первишко О.В., Левин П.В., Фирсова В.Н., Арутюнян Э.А. Диагностика болезни Вильсона–Коновалова под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике: клинический случай и литературный обзор. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (5): 100–106. DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00619

Clinical Case

## Diagnostics of Wilson–Konovalov disease under the mask of alpha-1-antitrypsin deficiency in pediatric practice: a clinical case and a literature review

Vitaly V. Gorban✉, Olesya V. Pervishko, Pavel L. Levin, Violetta N. Firsova, Elina A. Arutyunyan

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia  
✉gorbanvv@mail.ru

## Abstract

Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive neurometabolic disorder associated with the buildup of copper in the body and gradual organ degeneration. It results from mutations in the *ATP7B* gene. The diagnosis and treatment of this potentially curable disease have changed significantly since WD was described more than a century ago. However, early diagnosis of WD remains a medical challenge. Probably, this is due to the fact that it is rare, especially at the level of primary care provision. That is why the key task is to encourage physicians to thoroughly detect atypical or implicit signs of WD, especially in pediatric practice. The paper provides a clinical case of WD in a child followed-up for 5 years and showing concomitant alpha-1-antitrypsin deficit, symptoms of dyspepsia, liver damage with the phenomena of cytotoxicity and mild jaundice. The ceruloplasmin and copper excretion levels were of little weight. Thorough comprehensive diagnosis involving a multidisciplinary team of physicians and including the specialized imaging methods and genetic testing revealed the signs that were rare, but typical for Wilson's disease, the early diagnosis of which improves the outcome.

**Keywords:** children, Wilson–Konovalov disease, alpha-1-antitrypsin, copper, gene *ATP7B*.

**For citation:** Gorban V.V., Pervishko O.V., Levin P.V., Firsova V.N., Arutyunyan E.A. Diagnostics of Wilson–Konovalov disease under the mask of alpha-1-antitrypsin deficiency in pediatric practice: a clinical case and a literature review. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (5): 100–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.5.00619

## Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова – БВК (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое тяжелое наследственное мультисистемное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие отложения меди в органах и тканях [1–4]. Наиболее распространенными клиническими

проявлениями БВК являются цирроз печени, экстрапирамидные симптомы и кольца Кайзера–Флейшера [5]. БВК может начинаться в любом возрасте, чаще в возрастном диапазоне от 5 до 35 лет, однако дебют болезни возможен и в возрасте 8 мес. У детей с БВК поражение печени чаще сопровождается желтухой, увеличением живота и наличием цитолиза [6]. У девушек в старшем подростковом возрасте манифестация БВК может про-

текать под маской аменореи с незначительным повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) [7, 8].

БВК, являясь наследственным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеет высокую аллельную гетерогенность. В основе развития БВК лежит мутация гена *ATP7B* на хромосоме 13, который кодирует трансмембранный белок АТФазу-7В, ответственный за выведение меди в желчные протоки и встраивание ее в церулоплазмин [9, 10]. Было выяснено, что фенотипическая изменчивость может определяться типом генетических вариантов *ATP7B*, а также влиянием различных генетических/эпигенетических, экологических модификаторов образа жизни [10, 11]. Наиболее распространенным является редкий излечимый аутосомный ген *ATP7B* [12].

Нарушение образования медь-транспортной АТФазы приводит к нарушению связывания меди с церулоплазмином, снижению уровня связанного с медью циркулирующего церулоплазмينا и преобладанию концентрации апоцерулоплазмина (церулоплазмينا, не связанного с медью) с более коротким периодом полувыведения. В раннем возрасте при введении в рацион ребенка медьсодержащих продуктов начинается прогрессирующее накопление меди в печени, а затем в головном мозге, почках и роговице глаза, что приводит к окислительному повреждению тканей и ускорению клеточного апоптоза. Первично поражая печень, а затем и другие жизненно важные органы, БВК становится мультисистемным заболеванием [13, 14].

Важной, но чрезвычайно сложной задачей для практикующих врачей является своевременная диагностика БВК на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. По данным клинических наблюдений, обычно запоздалый на 4–15 лет диагноз БВК ставится после появления неврологической симптоматики и/или цирроза печени [2, 7]. Пациент может длительно наблюдаться с неуточненным циррозом печени и сформировавшейся печеночной формой портальной гипертензии, что может приводить к летальным исходам [15].

Поздняя диагностика БВК объясняется многолетним отсутствием клинических проявлений. В частности, до 5-летнего возраста развернутая симптоматика является большой редкостью, а средний возраст манифестации заболевания составляет 13,2 года с колебаниями от 3 до 74 лет [1]. С другой стороны, диагностика БВК затруднена из-за неспецифичности и полиморфизма симпто-

матики, многообразия клинических форм, широкого спектра и тяжести фенотипических проявлений.

Все изложенное подчеркивает необходимость включения БВК в перечень дифференциальной диагностики у каждого пациента с длительным синдромом цитолита [1, 2, 16]. В то же время наличие сочетанных клинических симптомов с поражением не только печени, но и костно-мышечной, и центральной нервной системы может свидетельствовать о длительном и мультисистемном течении заболевания [17]. Первым лабораторным проявлением БВК чаще всего является периодическое умеренное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а объективным физикальным признаком – гепатомегалия [7]. Диагностика БВК включает оценку клинических симптомов, данных лабораторных и инструментальных методов обследования, а также результатов молекулярно-генетического тестирования с использованием балльной оценочной Лейпцигской шкалы [18]. Она позволяет оценить наличие или отсутствие симптома колец Кайзера–Флейшера, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, неврологических и психиатрических симптомов, изменений на магнитно-резонансной томограмме (МРТ), уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, содержание меди в печени, экскрецию меди с мочой в течение 24 ч (спонтанную или после введения пенициллина), а также анализ мутаций гена *ATP7B* [16, 19].

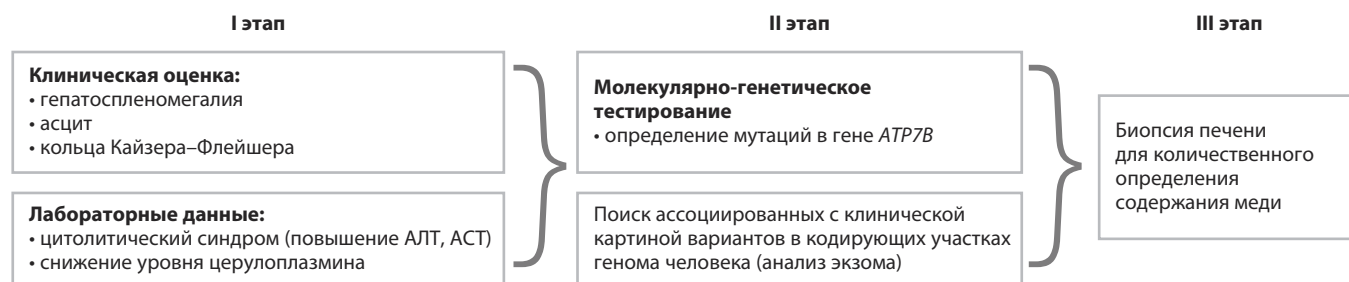
Необходимо отметить, что помимо использования Лейпцигской шкалы с комплексной оценкой всех параметров Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) рекомендует в повседневной клинической практике использовать поэтапный подход к диагностике БВК (см. рисунок) [16].

Обоснованно считая сывороточный церулоплазмин одним из основных диагностических параметров болезни БВК у детей, необходимо помнить о том, что его возрастные (в возрасте до 15 лет) и гендерные различия остаются спорными [20]. Поэтому успех решения проблемы ранней диагностики и улучшения исходов БВК [21] в разных странах будет зависеть от повсеместного внедрения молекулярно-генетических методов исследования и повышения их доступности [22].

Лечение пациентов с БВК подбирается индивидуально с учетом тяжести органных нарушений и включает соблюдение диеты, медикаментозную и немедика-

#### Этапы диагностики БВК.

*Stages of WD diagnosis.*



ментозную терапию. Подходы к питанию пациентов основываются на ограничении продуктов с высоким содержанием меди, таких как печень, какао-порошок, мясо, бобовые, цельнозерновые продукты, семечковые, орехи, гречиха, ржаной хлеб, лосось, авокадо. При условии высокого комплаенса пациентов лечение дает положительный эффект уже через 6–12 мес [2, 13]. Однако существует предположение, что ограничение меди в питании и избыток цинка при назначении препаратов могут оказать неблагоприятное влияние на развитие ребенка, поэтому при бессимптомном течении БВК у детей раннего возраста возможно сохранение нормального питания по возрасту и отсроченное начало терапии с 18 мес [17].

Медикаментозная тактика при БВК включает назначение препаратов, способствующих выведению меди (D-пеницилламин, триентин), а также препаратов цинка, ингибирующих кишечную абсорбцию меди. Выбор препарата зависит от клинического течения БВК. В частности, при бессимптомном течении заболевания в детском возрасте можно использовать соли цинка (предпочтительнее ацетат цинка), учитывая профиль их безопасности. Тяжелое повреждение печени требует назначения препаратов, способствующих выведению меди [13, 23]. Прогрессирование заболевания может быть очень быстрым. При наличии декомпенсированного цирроза или острой печеночной недостаточности возникает необходимость в трансплантации печени [16].

**Цель работы** – демонстрация клинического случая ранней диагностики БВК под маской дефицита альфа-1-антитрипсина в педиатрической практике.

### Клинический случай

Ребенок Г. с рождения (с 2015 г.) наблюдался по месту жительства с симптомами диспепсии (боли в животе, вздутие кишечника, неустойчивый стул). Анализ медицинской карты амбулаторного больного (форма 112/у) показал, что ребенок родился от 2-й беременности, протекавшей без осложнений, вторых срочных родов на 40-й неделе. При рождении масса тела ребенка составляла 3450 г, длина – 55 см, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Находился на грудном вскармливании до 5 мес. Наследственность, со слов родителей, не отягощена. Мать и отец мальчика соматически здоровы.

В 2019 г. у 4-летнего пациента после перенесенной ветряной оспы усилились боли в животе, метеоризм, а также появилась кровь в кале, не связанная с актом дефекации. На фоне ухудшения состояния в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства в биохимическом анализе крови впервые наблюдался цитолитический синдром с 4-кратным, по сравнению с нормой, увеличением АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости была выявлена гепатоспленомегалия. Было назначено дообследование у врача-инфекциониста, а в лечении на протяжении 2 мес была назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10 мг/кг.

В сентябре 2020 г. после первичной консультации инфекциониста в Северном медицинском центре им. Н.А. Семашко ФМБА России был поставлен диагноз: гепатит неуточненной этиологии, умеренной степени активности.

С целью уточнения диагноза были выполнены анализы крови на иммуноглобулины А, М, G, общий иммуноглобулин Е, церулоплазмин, антинуклеарный фактор, содержание меди в крови и суточную экскрецию меди в моче. Результаты определения маркеров на аутоантитела к антигенам печени, а также диагностические исследования на выявление болезней накопления (болезнь Помпе, Краббе, Фабри, Нимана–Пика, дефицит лизосомной кислой липазы, мукополисахаридоз 1-го типа) показали отрицательные результаты. Сывороточное содержание циркулирующих иммунных комплексов было повышено до 25,5 ед/л (норма 0–20 ед/л), а уровень альфа-1-антитрипсина был снижен до 769 мг/л (норма 900–2000 мг/л). Содержание меди в крови и суточная экскреция меди с мочой были в пределах нормы. При УЗИ было выявлено увеличение размеров печени и селезенки при нормальных показателях непрямой эластометрии.

После проведенного обследования был скорректирован первоначальный диагноз: хронический гепатит умеренной степени активности, вероятно, обусловленный недостаточностью альфа-1-антитрипсина. Однако на протяжении месячного приема УДХК (10 мг/кг) сохранялось 5-кратное повышение уровня трансаминаз. В ноябре 2020 г. по назначению консультанта-инфекциониста (гепатолога) в Северном медицинском центре им. Н.А. Семашко ФМБА России было проведено генетическое обследование, в результате которого был выявлен патологический PIMZ фенотип дефицита альфа-1-антитрипсина с умеренным снижением концентрации уровня альфа-1-антитрипсина в крови, что могло свидетельствовать о его роли в качестве причины синдрома гиперферментемии.

Динамика лабораторных показателей на протяжении 2021 г. характеризовалась постоянным увеличением АЛТ и АСТ (АЛТ 384–351 ед/л, АСТ 149–162 ед/л) и значительным повышением уровня церулоплазмينا до 23,2 мг/дл. При УЗИ выявлялись признаки выраженной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы, деформация желчного пузыря и косвенные признаки дисхолии. В этот же период генетическое тестирование на 15 частых мутаций в гене *ATP7B* при БВК показало отрицательный результат.

После смены места жительства в 2021 г. дальнейшее обследование и лечение 7-летний мальчик проходил в Детской краевой клинической больнице г. Краснодара. На момент поступления родители предъявляли жалобы на гиперактивность ребенка, плохую прибавку массы тела, неприятный запах изо рта, периодические кожные высыпания, боли в животе непостоянного характера, стул с примесью крови. Лабораторное обследование подтверждало сохранение синдрома цитолиза с 3–4-кратным превышением трансаминаз, снижение

альфа-1-антитрипсина до 81 мкмоль/л, повышение креатинфосфокиназы до 211 ед/л и выявление антинейтрофильных цитоплазматических антител Р-ANCA (+++). Суточная экскреция меди в моче составляла 56,5 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут). Анализ кала на кальпротектин и скрытую кровь были отрицательны. По данным УЗИ органов брюшной полости были определены признаки незначительной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы, реактивные изменения в поджелудочной железе. При эзофагогастродуоденоскопии были выявлены поверхностный гастрит, гиперпластический бульбит. Лечение включало УДХК (25 мг 3 раза в сутки), регуляторы моторики (тримебутин), средства, нормализующие микрофлору (лактоза) и ректальные свечи с облепиховым маслом. На фоне проводимого лечения был купирован болевой абдоминальный синдром, нормализовался стул, не определялась кровь в кале, а также снизились показатели цитолитического синдрома (АЛТ от 244 до 188 ед/л). Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Хронический гепатит неуточненной этиологии, умеренной степени активности. Хронический поверхностный гастрит, гиперпластический бульбит. Дефицит альфа-1-антитрипсина (rimz). БВК?»

Учитывая впервые появившееся документированное подозрение на БВК и торпидность к проводимой терапии, была оформлена выписка на телемедицинскую консультацию в гастроэнтерологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, результатом которой (07.06.2021) были рекомендации, включавшие МРТ органов брюшной полости с холангиопанкреатографией для исключения первичного склерозирующего холангита и повторное исследование фекального кальпротектина. В случае повышения его уровня было рекомендовано проведение ректороманоскопии или колоноскопии. На фоне продолжения терапии УДХК было указано на необходимость повторного определения альфа-1-антитрипсина и церулоплазмينا в сыворотке крови, а также экскреции меди в суточной моче.

В межгоспитальном периоде на протяжении 2021–2022 гг. в период пандемии новой коронавирусной инфекции ребенок наблюдался врачом-гастроэнтерологом лишь эпизодически. При этом, несмотря на соблюдение диеты и общего режима, проводимую медикаментозную терапию, в биохимическом анализе крови сохранялись 5-кратное превышение АЛТ и АСТ, а также снижение церулоплазмينا до 17,4 мг/дл (в норме 20–60 мг/дл).

В конце 2023 г. иммуноблотинг на вирусный гепатит В показал отрицательный результат. Суточная экскреция меди с мочой составила 38,6 мкг/сут (при норме до 45 мкг/сут). Эхография органов брюшной полости выявляла признаки умеренной гепатомегалии, наличие взвеси и изменение формы желчного пузыря. Уровень альфа-1-антитрипсина составлял 684 ед/л, а уровень церулоплазмينا не достигал нижних границ нормы (19,8 мг/дл при норме до 21,7 мг/дл), но и не был значи-

тельно сниженным. Необходимо отметить, что по данным авторитетных исследователей пороговое значение сывороточного церулоплазмينا <16,8 мг/дл может обеспечить наивысшую точность диагностики болезни БВК у детей [20].

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с указанными клинико-лабораторными показателями, рекомендовано проведение пункционной биопсии печени в федеральных медицинских учреждениях. В связи с этим пациента направили в Российскую детскую клиническую больницу (Москва), где мальчик с января 2024 г. проходил обследование и наблюдение. При поступлении сохранялись жалобы на периодические боли в животе, снижение аппетита, низкую прибавку массы тела. Общеклинические методы обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, электролиты, белковый, липидный, углеводный, билирубиновый обмен) не выявляли никаких нарушений. Воспалительной активности не наблюдалось (СОЭ 11 мм/ч, С-реактивный белок 1,3 мг/л). Инструментальное обследование выявляло эхо-признаки диффузных изменений паренхимы печени, поджелудочной железы, незначительного увеличения диаметра воротной вены. По данным эластометрии сдвиговой волны медиана жесткости составила 6,12 КПа (IQR/Me 2,7%), что соответствует F0–1 по классификации METAVIR.

По лабораторным данным отмечался умеренный синдром цитолиза, пониженный уровень церулоплазмينا – 13,5 мг/дл (норма 22–61 мг/дл) и альфа-1-антитрипсина – 0,76 г/л (норма 0,9–2 г/л). По данным литературы алгоритмическое обоснование диагноза БВК у пациента с необъяснимым заболеванием печени при отсутствии колец Кайзера–Флейшера предусматривает снижение церулоплазмينا менее 10 мг/дл и повышение суточной экскреции меди более 2 ULN (100 мкг/сут) с последующим генетическим тестированием и неврологической оценкой [24].

Лабораторные показатели (см. таблицу) не позволяли обосновать диагноз БВК. Поэтому необходимость углубленного медико-генетического исследования не вызывала сомнений. Генетическое тестирование означает анализ последовательности гена, связанного с БВК (*ATP7B*), для установления наличия на каждой аллели мутации, связанной с заболеванием [24]. При поиске ассоциированных с клинической картиной вариантов в кодирующих участках генома (анализ экзона) получен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *ATP7B* (chr13:51958361T>TG) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению сайта преждевременной терминации трансляции (p. Met769TrhfsTer26, NM\_000053.4). По данным лаборатории, такой вариант не встречался в контрольной выборке gnomAD. Выявленный вариант обнаружен в базе данных RUSeq у здоровых/больных с частотой 0,0008902/0 (3 здоровых, гетерозиготы). Обнаружен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 14 гена *ATP7B* (chr13:51944145G>T) в гетерозиготном состоя-

**Динамика изменений лабораторных показателей в период наблюдения за ребенком с подозрением на БВК**  
*Dynamic changes in laboratory indicators during follow-up of the child with suspected Wilson's disease*

Параметр	2019	2020	2021	2022	2023	2024
АЛТ, ед/л	190	384	244	247	186	43
АСТ, ед/л	135	149	203	259	176	38
Церулоплазмин, мг/дл	22,3	23,2	17,4	19,8	18,1	13,5
Альфа-1-антитрипсин, г/л	0,79	0,76	0,81	0,68	0,76	0,79
Суточная экскреция меди, мкг/сут	–	39	56	43	38	44

нии, приводящий к замене аминокислоты в позиции 1069 белка (p.His1069Gln, NM\_000053.4). Вариант описан в контрольной выборке gnomAD с частотой 0,0009435 и обнаружен в базе данных RUSeq у здоровых/больных с частотой 0,005651/0,005209 (19 здоровых, 50 больных, гомозигот нет). Все алгоритмы предсказания патогенности *in silico*, объединяющие значения индивидуальных программ предсказания, расценивают этот вариант как патогенный (MetaSVM, MetaLR, BayesDel addAF, BayesDel noAF, REVEL MetaRNN).

Необходимо отметить, что генетический анализ может быть очень полезным инструментом для диагностики БВК, поскольку биохимические тесты могут быть недостаточно чувствительны у детей. Учитывая, что экспериментально сложно отслеживать новые генетические варианты в *ATP7B*, биоинформатический метод cPdel может быть полезным и простым инструментом для первого скрининга мутаций в гене *ATP7B* и оценки влияния SNP на функцию *ATP7B* [25]. В настоящее время наиболее распространенным инструментом изучения БВК является создание панелей NGS, однако это дорогостоящий метод. Более дешевыми являются методы, основанные на модификациях метода полимеразной цепной реакции, такие как ARMS [26]. Однако в настоящее время продолжают исследования мутаций в интронах, которые влияют на процесс созревания белка, приводя к его дефектности и развитию БВК [27]. Успех решения проблемы распространенности этого заболевания будет зависеть от повсеместного внедрения молекулярно-генетических исследований и повышения их доступности, поскольку БВК распознается слишком поздно и слишком редко, особенно в детской популяции [12, 28].

Таким образом с учетом данных клинико-анамnestического, лабораторно-инструментального и генетического обследования у ребенка 9-летнего возраста установлен клинический диагноз: БВК, абдоминальная форма. Этот случай подчеркивает проблемы диагностики БВК в детском возрасте, важность анамнеза и междисциплинарного подхода для раннего распознавания и адекватного лечения с целью улучшения долгосрочного результата у таких пациентов [29]. Иницированная терапия D-пенициламином с постепенным повышением дозировки до 125 мг/сут в течение 6 мес привела к лабораторной и инструментальной стабилизации состояния.

## Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует сложности диагностирования БВК в педиатрической практике. Отсутствие специфической клинической картины (поражение нервной, костной системы, отсутствие колец Кайзера-Флейшнера), незначительное снижение церулоплазмينا, невыраженное повышение суточной экскреции меди и отрицательный результат первоначального генетического исследования на выявление наиболее частых мутаций в гене *ATP7B* представляли диагноз врожденного нарушения метаболизма меди маловероятным. Инициация углубленного медико-генетического тестирования (анализ экзона) позволила диагностировать БВК на основе выявления неопisanного варианта нуклеотидной последовательности в экзоне 8 гена *ATP7B* (chr13:51958361T>TG) в гетерозиготном состоянии.

В связи с этим врачам общей практики, педиатрам и гастроэнтерологам необходимо обращать внимание на заболевания, связанные с обменом меди, особенно в педиатрической практике.

При поражении печени и длительном синдроме цитолита в детском возрасте обязательным является определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови и суточной экскреции меди в моче.

Пациентам с уровнем церулоплазмينا в сыворотке крови ниже 120 мг/л и детям с экскрецией меди с мочой выше 40 мкг следует пройти генетическое тестирование на БВК.

Внедрение в клиническую практику генетической диагностики и расширенного скрининга должно повысить раннюю выявляемость и эффективность лечения БВК.

**Источник финансирования.** Подготовка публикации не имела финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** В.В. Горбань – написание текста, анализ литературы; П.В. Левин – написание и редактирование текста; О.В. Первишко – концепция и редактирование текста; В.Н. Фирсова – концепция и предоставление клинических данных, Э.А. Арутюнян – помощь с оформлением. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** The preparation of the publication had no financial support or sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Author contributions:** V.V. Gorban – text writing, literature analysis; P.V. Levin – writing and editing the text; O.V. Pervishko – conception and editing of the text;

V.N. Firsova – conception and provision of clinical data; E.A. Arutyunyan – assistance with registration. All authors confirm the compliance of their authorship, according to the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

## Литература / References

- Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376_2)  
Copper Metabolism Disorders (Wilson's Disease): Clinical Guidelines. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/376_2) (in Russian).
- Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона–Коновалова у детей. *Доктор.Ру.* 2020;19(10):52-6. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56  
Reizis A.R. Wilson–Konovalov disease in children. *Doctor.Ru.* 2020;19(10):52-6. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56 (in Russian).
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;(4):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3
- Teschke R, Eickhoff A. Wilson Disease: Copper-Mediated Cuproptosis, Iron-Related Ferroptosis, and Clinical Highlights, with Comprehensive and Critical Analysis Update. *Int J Mol Sci* 2024;(25):4753. DOI: 10.3390/ijms25094753
- Nagappa M, Sinha S, Saini JS et al. Non-Wilsonian hepatolenticular degeneration: clinical and MRI observations in four families from south India. *J Clin Neurosci* 2016;(27):91-4. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.035
- Ungureanu IM, Iesanu MI, Boboc C et al. Addressing the Challenges in the Diagnosis and Management of Pediatric Wilson's Disease – Case Report and Literature Review. *Medicina* 2023;(59):786. DOI: 10.3390/medicina59040786
- Рыжкова О.В., Козлова Н.М., Филатова И.А., Синицына Т.А. Поздняя диагностика болезни Вильсона–Коновалова (клинический случай). *Дневник Казанской медицинской школы.* 2020;4(30):30-3.  
Ryzhkova O.V., Kozlova N.M., Filatova I.A., Sinitsyna T.A. Late diagnosis of Wilson-Konovalov disease (clinical case). *Diary of the Kazan Medical School.* 2020;4(30):30-3 (in Russian).
- Воложанина Л.Г., Петухова И.В., Щербинина Е.А., Шилиева Н.А. Тромбоцитопеническая «маска» болезни Вильсона–Коновалова. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2018;(4):31-5.  
Vologzhanina L.G., Petukhova I.V., Shcherbinina E.A., Shilyaeva N.A. Thrombocytopenic “mask” of Wilson-Konovalov disease. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2018;(4):31-5 (in Russian).
- Базилевич С.Н., Прокудин М.Ю., Дыскин Д.Е. Болезнь Вильсона–Коновалова и эпилепсия. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018;(3):13-8.  
Bazilevich S.N., Prokudin M.Yu., Dyskin D.E. Wilson-Konovalov disease and epilepsy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;(3):13-8 (in Russian).
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 2012;56(3):671-85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
- Gromadzka G, Czerwinska J, Krzeminska E et al. Wilson's Disease – Crossroads of Genetics, Inflammation and Immunity/Autoimmunity: Clinical and Molecular Issues. *Int J Mol Sci* 2024;(25):9034. DOI: 10.3390/ijms25169034
- Wiecek S, Paprocka J. Disorders of Copper Metabolism in Children – A Problem too Rarely Recognized. *Metabolites* 2024;(14):38. DOI: 10.3390/metabo14010038
- 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):334-44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787
- Хавкин А.И., Волянец Г.В., Панфилова В.Н. и др. Нарушение структуры и функции печени при болезни Вильсона у детей: современное состояние проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;7(143):192-9.  
Khavkin A.I., Volynets G.V., Panfilova V.N. et al. Impaired liver structure and function in children with Wilson's disease: current state of the problem. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2017;7(143):192-9 (in Russian).
- Травенко Е.Н., Породенко В.А., Носкова У.А. и др. Патология печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае в 2014–2018 годах. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(2):102-12. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112  
Travenko E.N., Porodenko V.A., Noskova U.A., et al. Liver pathology in the structure of causes of death from gastrointestinal diseases in the Krasnodar Territory in 2014–2018. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(2):102–12. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112 (in Russian).
- Saroli PC, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
- Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol* 2020;33(4):534-42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000837
- Salman HM, Amin M, Syed J et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. *J Clin Lab Anal* 2021;36(2):e24191. DOI: 10.1002/jcla.24191
- Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С. и др. Болезнь Вильсона–Коновалова: внутрисемейный клинический полиморфизм. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(6):215-6. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216  
Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S. et al. Wilson–Konovalov disease: familial clinical polymorphism. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal.* 2017;96(6):215-6. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216 (in Russian).
- Lu X, Li S, Zhang W et al. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children. *BMC Gastroenterology* 2022;(22):124. DOI: 10.1186/s12876-022-02186-0
- Litwin T. Wilson's disease – An early diagnosis to improve outcomes. LETTER TO THE EDITOR. *United European Gastroenterol J* 2023;(11):1024-5. DOI: 10.1002/ueg2.12481
- Ovchinnikova E.V., Garbuz M.M., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the *ATP7B* Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int J Mol Sci* 2024;(25):2402. DOI: 10.3390/ijms25042402
- Dong Y, Wu Z-Y. Challenges and suggestions for precise diagnosis and treatment of Wilson's disease. *World J Pediatr* 2021;(17):561-5. DOI: 10.1007/s12519-021-00475-4
- Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2023;(77):1428-55. DOI: 10.1002/hep.32805
- Wang J, Tang L, Xu A et al. Identification of mutations in the *ATP7B* gene in 14 Wilson disease children: Case series. *Medicine* 2021;(100):16(e25463). DOI: 10.1097/MD.00000000000025463
- Garbuz MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. Design, Optimization and Validation of the ARMS PCR Protocol for the Rapid Diagnosis of Wilson's Disease Using a Panel of 14 Common Pathogenic variants for the European Population. *Genes* 2022;(13):1940. DOI: 10.3390/genes13111940
- Woimant F, Poujois A, Bloch A et al. A novel deep intronic variant in *ATP7B* in five unrelated families affected by Wilson disease. *Mol Genet Genom Med* 2020;(8):e1428. DOI: 10.1002/mgg3.1428
- 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;33(1):77-83. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83  
Samodova O.V., Smirnova G.P., Kriger E.A. Wilson-Konovalov disease in pediatric practice: clinical observations with different variants of the course and outcome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology.* 2023;33(1):77-83. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83 (in Russian).
- Vidhusree D, Krithika AP. Wilson's Disease in Childhood and the Challenges in Its Diagnosis: A Case Report. *Cureus* 2024;16(7):e65847. DOI: 10.7759/cureus.65847

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Горбань Виталий Васильевич** – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: gorbanvv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8665-6796

**Первишко Олеся Валерьевна** – канд. мед. наук, зав. каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-1083-2807

**Павел Владимирович Левин** – ассистент каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0003-4702-3093

**Фирсова Виолетта Николаевна** – доц. каф. педиатрии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0001-9699-510X

**Арутюнян Элина Артиковна** – студентка 5-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО КубГМУ

*Поступила в редакцию: 03.02.2025*

*Поступила после рецензирования: 06.02.2025*

*Принята к публикации: 13.02.2025*

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vitaly V. Gorban** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Kuban State Medical University. E-mail: gorbanvv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8665-6796

**Olesya V. Pervishko** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0003-1083-2807

**Pavel L. Levin** – Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0003-4702-3093

**Violetta N. Firsova** – Associate Professor, Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0001-9699-510X

**Elina A. Arutyunyan** – 5th year student, Kuban State Medical University

*Received: 03.02.2025*

*Revised: 06.02.2025*

*Accepted: 13.02.2025*