



Болезнь Вильсона — Коновалова у детей

А.Р. Рейзис

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: дать представление о современном состоянии проблемы болезни Вильсона — Коновалова (БВК) у детей и изучить клинико-лабораторные проявления, частоту и значение выявления болезни среди детей с гепатитом невыясненной этиологии (ГНЭ).

Основные положения. БВК, генетически обусловленное нарушение обмена меди, — одно из серьезнейших заболеваний, протекающих под маской ГНЭ. До настоящего времени данные о частоте БВК у детей практически отсутствуют, а диагностические возможности остаются предметом дискуссий. Нами проведен обзор данных мировой литературы по БВК в детском возрасте, а также обследованы 103 ребенка 3–16 лет с диагнозом ГНЭ (длительность наблюдения — 3–7 лет). Подробно описаны два клинических случая. Наряду с показателями общеклинических исследований определялись показатели обмена меди в крови и в суточной моче. Генетические исследования включали выявление мутаций в гене *ATP7B* с изучением от 12 до 34 аллелей.

Заключение. БВК у детей — нередкая причина поражения печени, она встречается у 11–12% детей с ГНЭ. Диагностика ее трудна и обеспечивается совокупностью таких тестов, как оценка уровня меди в суточной моче и генетическое исследование на БВК при исключении других известных и распространенных причин поражения печени (вирусных, неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита на фоне воспалительных заболеваний кишечника и др.). Ключевыми моментами, определяющими предотвращение тяжелых органных поражений и летального исхода у детей с БВК, являются высокая настороженность и максимально раннее обнаружение болезни, обеспечивающие своевременное начало терапии и благоприятную судьбу ребенка. Огромное значение в связи с пожизненностью терапии имеет поддержание комплаентности к ней, связанное с уровнем образования и внимательным отношением семьи.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, дети, диагностика, терапия, исходы.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона — Коновалова у детей. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 52–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56



Hepatolenticular Degeneration in Children

A.R. Reisis

Central Scientific and Research Institute of Epidemiology at the Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare of the Russian Federation; 3A Novogireevskaya Str., Moscow, Russian Federation 111123

ABSTRACT

Objective: to present the current situation with hepatolenticular degeneration (HLD) in children and to study clinical and laboratory manifestations, prevalence and significance of the disease in children with unexplained hepatitis (UH).

Key Points. HLD, genetic copper metabolism imbalance, is a serious condition masked by UH. There is practically no information on prevalence of HLD in children; and diagnostic capabilities are still a matter of arguments. We have reviewed literature sources on HLD in children and examined 103 children aged 3 to 16 years diagnosed with UH (follow-up period of 3 to 7 years). Two cases have been discussed in detail. In addition to routine clinical examinations, we have tested copper metabolism in blood and 24-hour urine specimen. Genetic tests were conducted to find *ATP7B* mutations (12 to 14 alleles were examined).

Conclusion. HLD in children is not an uncommon cause of hepatic involvement; it affects 11–12% children with UH. Diagnostics is challenging and achieved with a number of tests such as measurement of copper levels in 24-hour urine specimen and genetic tests for HLD with exclusion of any other known and common causes of hepatic conditions (viral, nonalcoholic fatty liver disease, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis associated with inflamed intestine, etc.). Key aspects in prevention of severe organ failures and death in children with HLD are high awareness and early disease detection with timely therapy initiation and favourable outcome. Of the utmost importance in life-long therapy is compliance associated with the level of education and attention from family members.

Keywords: hepatolenticular degeneration, children, diagnosis, therapy, outcomes.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Reisis A.R. Hepatolenticular Degeneration in Children. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 52–56. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК), гепатолентикулярная дегенерация, генетически обусловленное нарушение обмена меди — одно из серьезнейших заболеваний, протекающих под маской гепатита невыясненной этиологии (ГНЭ). В последнее время проблема БВК актуализировалась в связи с расширением возможностей диагностики и появлением эффективных методов лечения.

Заболевание характеризуется годами бессимптомного течения, проявляясь клинически лишь на стадии необратимых изменений печени (цирроза) и лентикулярных структур мозга.

До настоящего времени данные о частоте БВК у детей практически отсутствуют, а диагностические возможности остаются предметом дискуссий. При этом раннее распознавание болезни, до развития выраженных клинических

Рейзис Ара Романовна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора России. 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А. E-mail: bobandara@mail.ru

проявлений, и своевременное назначение специфической терапии способны полностью изменить судьбу ребенка: предотвратить неизбежные трагические события с развитием прогрессирующего цирроза печени и тяжелого поражения мозга.

Цель данной статьи: дать представление о современном состоянии проблемы БВК у детей и изучить клинико-лабораторные проявления, частоту и значение выявления болезни среди детей с ГНЭ.

Проведен обзор и анализ имеющихся данных мировой литературы по БВК в детском возрасте, а также обследованы 103 ребенка 3–16 лет с диагнозом ГНЭ (длительность наблюдения — 3–7 лет). Наряду с показателями общеклинических исследований определялись показатели обмена меди в крови и в суточной моче. Генетические исследования включали выявление мутаций в гене *ATP7B* с изучением от 12 до 34 аллелей.

БВК впервые описана S.A.K. Wilson в 1912 г., а в дальнейшем на протяжении 1927–1960 гг. на большом клиническом материале Н.В. Коноваловым досконально изучены ее патоморфология, патофизиология и биохимические проявления [1].

По современным воззрениям, БВК — тяжелая наследственная патология, генетически детерминированная с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, жестко привязанная к гену *ATP7B*, кодирующему транспортирующую медь АТФазу печени, но имеющая высокую аллельную гетерогенность (более 500 мутаций). При этом возможно как гомо-, так и гетерозиготное состояние.

Патогенез БВК обусловлен дефектом медь-АТФазы в мембране гепатоцитов, который вызывает нарушение выведения меди с желчью, неуклонное накопление меди в печени, головном мозге, почках, роговице глаза с повреждением этих органов. В зависимости от основного органа-мишени различают печеночную и неврологическую формы. Изредка встречаются смешанные формы, но преобладают печеночные.

Последние данные о распространенности БВК в мире представлены в 2019 г. в работе [2], в которой проведен систематический поиск всех соответствующих исследований распространенности болезни. Авторы отмечают, что предыдущие сведения такого рода были получены в 1984 г. (оценка Шейнберга — Штернлиба). Частота БВК была равна 1 : 30 000, но эти сведения основывались на ограниченных тогда данных. Хотя оценка Шейнберга — Штернлиба предполагает большое количество пропущенных случаев с потенциально фатальными последствиями, она все еще широко используется.

В настоящее время доступны клинические и генетические исследования более высокого качества. В нашу работу включены эти данные для обновления оценки и получения современного представления о распространенности заболевания.

В общей сложности в окончательный анализ вошло 59 исследований (50 клинических и 9 популяционно-генетических), проведенных на основе требований доказательной медицины. Выделены четыре недавних клинических исследования, основанных на общенациональных базах данных высокого качества, с оценками частоты БВК от 1 : 29 000 до 1 : 40 000. Болезнь более распространена в отдельных популяциях благодаря частым бракам двоюродных братьев и сестер и/или более высокой частоте мутаций. При расчете распространенности на основе заболеваемости, связанной с числом рождений, она составляла от 1 : 40 000 до 1 : 50 000.

Клинические скрининговые исследования, включая исследование на наличие кольца Кайзера — Флейшера или уровень церулоплазмينا в крови, не улучшили эти оценки из-за недостаточного размера выборки, а также недостаточной специфичности показателя церулоплазмينا или позднего и нечастого появления при печеночных формах болезни колец Кайзера — Флейшера.

Результаты популяционных генетических исследований в США и Великобритании не расходились с клиническими оценками распространенности заболевания. Однако возникает вопрос, является ли пенетрантность действительно 100%-ной, как это принято считать.

Мы допускаем, что первоначальная характеристика частоты БВК (1984) от 1 : 30 000 до 1 : 50 000 все еще кажется действительной, по крайней мере для США, Европы и Азии. Однако обращаем внимание на то, что в некоторых популяционных исследованиях генетическая распространенность была в 3–4 раза выше, чем клинические оценки. Проблема требует дальнейшего изучения.

Работ, специально рассматривающих частоту встречаемости БВК в детском возрасте, мы не встретили. Это положение напрямую соотносится с проблемой поздней диагностики заболевания. Она представляет собой очень важную, но чрезвычайно сложную задачу. По данным клиницистов, имеющих огромный опыт наблюдения больных БВК, в том числе детей, диагноз непоправимо запаздывает — как минимум на 4–15 лет [3, 4].

Это связано с клиническими особенностями заболевания, которое характеризуется, с одной стороны, многолетним отсутствием симптомов, «клинической тишиной», с другой — редкой многоликостью, позволяющей клиницистам давать ему такие названия, как «великий имитатор» [5], «хамелеон» [6], «чемпион камуфляжа» [7]. Возраст манифестации широко варьирует — от менее 1 года до более 70 лет [5]. Клинические симптомы неспецифичны и многообразны, а наиболее частыми клинико-лабораторными проявлениями становятся «необъяснимое» упорное повышение активности трансаминаз и непостоянное и умеренное увеличение размеров печени [3, 7].

Поэтому любое неясное поражение печени — повод для поиска или исключения БВК в любом возрасте [7, 8].

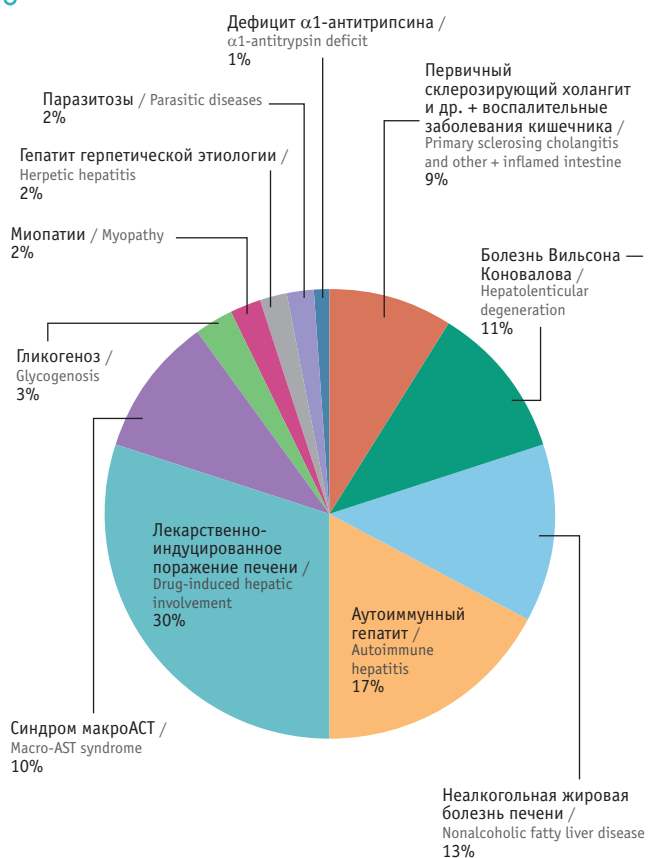
По нашим данным (*рис.*), БВК занимает заметное место (11%) среди наиболее часто диагностируемых заболеваний в группе детей, обследуемых по поводу ГНЭ, уступая лишь наиболее часто встречающимся патологиям — лекарственному и аутоиммунному гепатитам и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [9]. Самым ранним симптомом было необъяснимое повышение активности АЛТ и АСТ. Аналогичные данные приводят и другие исследователи [3, 10], настаивая на недостаточной специфичности большинства используемых тестов [6, 10–12].

Алгоритм распознавания БВК, естественно, требует параллельного исключения вирусного, инфекционного, паразитарного поражения печени, НАЖБП, аутоиммунного и лекарственного гепатита.

Если рассмотреть современные диагностические критерии БВК и значимость отдельных диагностических параметров в исторически-хронологическом порядке их появления в клинической практике, получаем следующие данные [7, 8, 10–13].

Кольцо Кайзера — Флейшера у детей до 6 лет отсутствует при всех формах. Чувствительность этого симптома — 72,2%, при печеночной форме низкая — 63,3%, при неврологической

Рис. Этиология поражения печени у детей с диагнозом гепатита невыясненной этиологии
Fig. Hepatic involvement aetiology in children with unexplained hepatitis



высокая — 93,4%. Специфичность его высокая, но появление весьма позднее (чаще всего на фоне уже сформировавшихся тяжелых и необратимых изменений в органах), в связи с чем он не может служить для ранней диагностики БВК.

Снижение уровня церулоплазмينا в крови — биохимический тест, когда-то считавшийся главным, на основании которого ставился или снимался диагноз БВК. В настоящее время его значимость в этом качестве подвергается сомнению, так как показано, что при умеренной чувствительности (71%) специфичность его очень низка — 50%.

Повышение уровня меди в суточной моче — более чувствительный (86,7%) и специфичный (78%) тест. Он до настоящего времени служит первым ориентировочным и, в случае положительных результатов, одним из подтверждающих диагноз исследованием.

Тест с D-пеницилламином менее чувствителен (78%), но высоко специфичен (97%), в связи с чем полезен как дополнительный, подтверждающий результаты анализа на уровень меди в суточной моче.

Медь в ткани печени при гистологическом исследовании биопсийного материала (окраска биоптата на содержание меди родамином) — при довольно высокой чувствительности (91%) недостаточно специфичный тест (65,4%) и может не выявить увеличение ее количества в препарате. Отсутствие или слабая выраженность данных о повышении содержания меди в биоптате не должны служить основанием для снятия диагноза БВК, тем более что подобное наблюдается, как правило, на ранних стадиях заболевания, когда диагноз особенно важен и судьбоносен. Поэтому диагности-

ческая необходимость пункционной биопсии печени у детей при подозрении на БВК недостаточно оправдана, а результаты не абсолютны. При большинстве заболеваний печени, особенно в педиатрии и на фоне внедрения эластографии, указанное инвазивное исследование перестает быть «золотым стандартом» диагностики.

Генетическое обследование (прямое секвенирование ДНК) представляет собой в настоящее время основу диагностики БВК. Но даже это самое современное диагностическое исследование при практически 100%-ной специфичности не имеет 100%-ной чувствительности и пенетрантности (90%).

Сегодня можно утверждать, что три главных фактора своевременной диагностики БВК следующие:

- 1) постоянная настороженность в отношении заболевания, «высокий индекс подозрительности» [5, 7] при любом неясном поражении печени;
- 2) учет всей совокупности клинико-лабораторных параметров при целенаправленном обследовании, включая генетические;
- 3) осторожная оценка пороговых и/или отрицательных значений тестов в плане отказа от диагноза БВК, поскольку ни один из них в отдельности, даже генетический (неполный охват аллелей), не может служить для этого достаточным основанием.

В очень сложных случаях допустимо прибегнуть к пробному лечению (*ex juvantibus*) специфическими препаратами (D-пеницилламином и др.) в течение 1–3 месяцев.

Подобный подход диктуется тем, что лечение хелаторами меди высокоэффективно и способно предотвратить тяжелые органные поражения и летальный исход, но лишь при своевременной постановке диагноза в доцирротическую фазу заболевания [3, 5–9].

Соотношение клинического и генетического диагнозов хорошо продемонстрировано в работе J. Usta и соавт. [14], где представлено распределение гена БВК в одной ливанской семье. Обследованы 76 членов семьи, в которой зарегистрированы 7 единокровных браков и 9 больных клинически выраженной БВК. Печеночная форма была у 6 человек, неврологическая — у 2, смешанная — у 1. При генетическом обследовании найдены 33 носителя мутации гена *ATP7B*.

По нашим данным за 5 лет (2012–2017), у 12 детей в возрасте 3–17 лет с подозрением на БВК генетическое подтверждение получено в 100% случаев, при этом гомозигота — у 9, гетерозигота — у 3 (3 : 1), классическая мутация (12 аллелей) выявлена у 10 детей, а у 2 обследованных мутации, подтвердившие диагноз, обнаружены лишь при расширенном поиске (34 аллели). На момент обследования в связи с диагнозом ГНЭ доцирротическая стадия была у 10 детей, а цирроз печени классов А, В по Чайльд — Пью — у 2 детей. Эффективность лечения, начатого у 10 пациентов в доцирротическую фазу, достигла 100%.

Приведем два клинических примера.

Больной С., 1989 года рождения, Республика Беларусь
15.10.2013 г. — упал в метро, доставлен в больницу, где впервые обнаружено резкое увеличение и плотность печени и селезенки. Общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина (87 г/л), числа лейкоцитов ($2,1 \times 10^9$ /л) и тромбоцитов (90×10^9 /л). Активность АЛТ и АСТ — 3N, уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) — 2N, содержание общего белка и альбумина снижено в 1,5 раза, γ -глобулина — увеличено до 30%. Анализ на маркеры гепатитов В, С отрицательный.

Диагноз: *Цирроз печени невыясненной этиологии.*
Выписан домой.

На приеме. Учится в институте и работает в Москве. Вредных привычек нет. Считал себя здоровым. В анамнезе: в 9 лет впервые обнаружены увеличение печени и повышение активности трансаминаз в 1,5–2 раза. Диагноз — *вирусный гепатит А*, которым и пытались объяснить в последующем неоднократно (в течение 15 лет!) периодические рост активности трансаминаз и увеличение печени. При дополнительном обследовании — фиброз печени при эластографии (F-4). Уровень церулоплазмина в 2 раза ниже нормы, проба с D-пеницилламином в суточной моче резко положительна.

Диагноз: *Болезнь Вильсона — Коновалова*.

Направлен на обследование с целью решения вопроса о трансплантации печени.

Больная Р., 2003 года рождения, Пермский край, г. Березники

Беременность матери и роды — без особенностей. Ранний анамнез: частые ОРВИ, бронхиты, 2 раза пневмония.

Июль 2005 г. Впервые на УЗИ — умеренная гепатоспленомегалия при нормальных биохимических пробах, которая бесосновательно объяснялась частыми заболеваниями.

Октябрь 2009 г. Боли в животе, печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, активность АЛТ и АСТ увеличена в 1,5–2 раза. Выявляются анти-IgG к хламидиям. Диагноз: *Хламидиоз с поражением печени*. Лечение азитромицином, ИФН α -2b. Активность АЛТ и АСТ временно нормализовалась.

Март 2010 г. Активность АЛТ — 2–5N, АСТ — 1,5–13N, содержание щелочной фосфатазы — 1,5N, ГГТ — 6N. Выявлены антитела к вирусу Эпштейна — Барр и герпесу 6-го типа. Пролечена с минимальным и кратковременным улучшением проб.

Май 2010 г. Впервые обследована на БВК: уровень церулоплазмина оказался равным 10,1 г/дл при норме 19–49 г/дл, уровень меди в крови — 10,0 мкг/л при норме 13–25 мкг/л, содержание меди в суточной моче (без пробы с D-пеницилламином) в норме.

При генетическом обследовании в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова найдена мутация с.3207 C > A в гетерозиготном состоянии.

Диагноз: *Болезнь Вильсона — Коновалова*. Начато лечение D-пеницилламином в дозе 250 мг/сут.

Ноябрь 2010 г. Госпитализация в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Активность АЛТ и АСТ — 2–2,5N, концентрация церулоплазмина в 2 раза ниже нормы, проба с D-пеницилламином в суточной моче резко положительная (52,3 мг до и 236 мг после приема D-пеницилламина), на УЗИ — умеренная гепатомегалия, однако пункционная биопсия печени, выявившая нарушение архитектоники, порто-портальные септы, дисконфракцию балок, но не давшая положительной реакции на медь (Biooptica), послужила основанием для снятия диагноза БВК (!) и отмены D-пеницилламина.

Июнь 2011 г. На фоне отмены D-пеницилламина ситуация резко ухудшилась. Повторная госпитализация в РДКБ. Активность АЛТ и АСТ повысилась до 3N, проба с D-пеницилламином — 330,4 мг против 61,0 мг, УЗИ-диффузные изменения паренхимы печени, эластография — F-2. Диагноз БВК подтвердился, снова назначен D-пеницилламин, на этот раз в адекватной дозе (500 мг/сут).

2012–2015 гг. Общий анализ крови, биохимические пробы стойко в норме, УЗИ без отклонений. Фиброз — F-0.

Март 2016 г. (на приеме). Тринадцатилетняя девочка, жалоб нет, интеллектуальное и физическое развитие

в норме. Состояние органов без отклонений. Все лабораторные показатели в норме.

На МРТ головного мозга — единичные очаги глиоза при отсутствии отклонений в неврологическом статусе.

У матери ребенка при генетическом обследовании также выявлена БВК в гетерозиготном состоянии (бессимптомная форма).

Заместительное лечение препаратами, способствующими выведению меди (D-пеницилламином, препаратами цинка и др.), назначается на всю жизнь и при адекватных дозах дает выраженный положительный эффект уже через 6–12 месяцев [3]: снижается активность трансаминаз, нормализуется суточная экскреция меди с мочой, уменьшаются размеры и степень фиброза печени.

По мере накопления опыта лечения больных БВК выясняется, что, кроме своевременности назначения терапии, важную роль играет приверженность пациента к лечению. Целый ряд работ последнего времени посвящен специально этому вопросу.

Так, W. Maselbas и соавт. в 2019 г. [15] отмечают, что у пациентов с хроническими заболеваниями, как правило, низкая комплаентность к медикаментозному лечению, что влияет на его эффективность. Целью исследования было оценить степень приверженности к многолетнему лечению пациентов с БВК, проанализировать ее влияние на исход заболевания и выявить факторы, способные воздействовать на комплаентность к терапии.

Ретроспективно проанализированы 170 пациентов с БВК, которые начали лечение между 1995 и 2005 г., для оценки постоянства или непостоянства терапии. Последнее было определено как по крайней мере один зарегистрированный перерыв продолжительностью более 3 месяцев или минимум два перерыва продолжительностью более 2 месяцев.

Выяснилось, что только 74,1% пациентов непрерывно продолжали лечение в течение 11,7 года наблюдения. Регулярность лечения серьезно влияла на клинические результаты. У «постоянных» больных улучшение состояния и отсутствие прогрессирования БВК наблюдались существенно (в 2–20 раз) и высоко значимо чаще, чем у «непостоянных» (29,4% и 68,3% против 2,3% и 45,5%; $p < 0,001$ в обоих случаях). Напротив, у «непостоянных» пациентов намного чаще отмечалось ухудшение течения БВК (52,3% против 2,4%).

Тип лечения БВК, пол, фенотипические особенности и даже нежелательные явления, связанные с приемом лекарств, существенно не влияли на приверженность к лечению. Зато уровень образования (высшее, среднее) и внимательное отношение семьи стали наиболее важными факторами, связанными с поддержанием комплаентности к терапии.

Подобного же мнения придерживаются отечественные педиатры [3, 9].

Педиатр, столкнувшийся с неясными клинико-лабораторными проявлениями поражения печени, обязательно должен подумать о возможности БВК, провести целенаправленное обследование и в случае ее распознавания назначить адекватную терапию хелаторами меди, объяснив родителям важность и необходимость пожизненного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) у детей — нередкая причина поражения печени, встречающаяся среди гепатитов невыясненной этиологии с частотой 11–12%.

Диагностика трудна и обеспечивается преимущественно совокупностью таких тестов, как оценка уровня меди

в суточной моче и генетическое исследование на БВК при исключении других известных и распространенных причин поражения печени (вирусных, неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунного гепатита, первичного склерозирующего холангита на фоне воспалительных заболеваний кишечника и др.).

Ключевыми моментами, определяющими предотвращение тяжелых органических поражений и летального исхода у детей с БВК, являются высокая настороженность в отношении этого заболевания и максимально раннее выявление болезни, обеспечивающее своевременное начало терапии и благоприятную судьбу пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз; 1960. 556 с. [Konovalov N.V. Hepatolenticular disease. M.: Medgiz; 1960. 556 p. (in Russian)]
2. Sandahl T.D., Laursen T.L., Munk D.E. et al. The prevalence of Wilson's disease: an update. *Hepatology*. 2020; 71(2): 722–32. DOI: 10.1002/hep.30911
3. Багаева М.Э., Строкова Т.В., Зубович А.И. и др. Течение болезни Вильсона: длительное наблюдение. В кн.: Материалы XXV Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. М.; 2018: 203–4. [Bagaeva M.E., Strokovaya T.V., Zubovich A.I. et al. Course of hepatolenticular degeneration: long-term follow-up. In: Proceedings of the XXVth International congress of paediatric gastroenterologists of Russia and CIS states. Current issues of abdominal pathologies in children. M.; 2018: 203–4. (in Russian)]
4. Волошин-Гапонов И.К. Эпидемиология и неврология болезни Вильсона — Коновалова. *Укр. мед. часопис*. 2012; 6(92): 15–19. [Voloshin-Gaponov I.K. Hepatolenticular degeneration: epidemiology and neurology. *Ukr. J. of Med.* 2012; 6(92): 15–19. (in Russian)]
5. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl. Clin. Genet*. 2017; 10: 9–19. DOI: 10.2147/TACG.S 79121
6. Pfister E.D. Wilson's disease: what has been confirmed in diagnostic and therapy? *Internist (Berl.)*. 2017; 58(12):1233-1241. DOI: 10.1007/s00108-017-0342-9
7. Рейзис А.Р. Дифференциальная диагностика гепатитов у детей и болезнь Вильсона — Коновалова. В кн.: Материалы 10-го Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2018: 184. [Reisis A.R. Differential diagnosis of paediatric hepatitis and hepatolenticular degeneration. In: Proceedings of the 10th all-Russia infectious disease congress. M.; 2018: 184. (in Russian)]
8. Shimizu N. Diagnosis and treatment of Wilson disease in Japan. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019; 59(9): 565–9. DOI: 10.5692/clinicalneuro.lcn-001241
9. Рейзис А.Р. Гепатиты невыясненной этиологии — проблемная зона гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение 47*. 2016; 26(1): 22, 78. [Reisis A.R. Unexplained hepatitis: a problematic area in gastroenterology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Supple* 47. 2016; 26(1): 22, 78. (in Russian)]
10. Nicastro E., Ranucci G., Vajro P. et al. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology*. 2010; 52(6): 1948–56. DOI: 10.1002/hep.23910
11. Sezer O.B., Perk P., Hoşnut F.Ö. et al. Is it necessary to re-evaluate diagnostic criteria for Wilson disease in children? *Turk. J. Gastroenterol*. 2014; 25(6): 690–5. DOI: 10.5152/tjg.2014.7787
12. Wang L., Sun L.Y., Huang J. et al. A clinicopathological analysis of 21 cases of hepatolenticular degeneration. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018; 26(12): 903–8. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1007-3418.2018.12.006
13. Vieira Barbosa J., Fraga M., Saldarriaga J. et al. Hepatic manifestations of Wilson's disease: 12-year experience in a Swiss tertiary referral centre. *Swiss Med. Wkly*. 2018; 148: w14699. DOI: 10.4414/smw.2018.14699
14. Usta J., Wehbeh A., Rida K. et al. Phenotype-genotype correlation in Wilson disease in a large Lebanese family: association of c.2299insC with hepatic and of p. Ala1003Thr with neurologic phenotype. *PLOS One*. 2014; 9(11): e109727. DOI: 10.1371/journal.pone.0109727
15. Masetbas W., Członkowska A., Litwin T. et al. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2019; 19(1): 278. DOI: 10.1186/s12883-019-1502-4 

Поступила / Received: 04.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2020