



Болезнь Вильсона – Коновалова в практике педиатра: клинические наблюдения с разными вариантами течения и исхода

О.В. Самодова, Г.П. Смирнова, Е.А. Кригер*

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Российская Федерация

Цель исследования: представить клинические наблюдения болезни Вильсона – Коновалова в педиатрической практике.

Основные положения. В первом клиническом случае поражение печени зарегистрировано впервые в возрасте 6 лет в виде незначительного повышения аминотрансфераз в сыворотке крови. Несмотря на сохраняющуюся гиперферментемию, дополнительное обследование не было проведено. В возрасте 10 лет отмечено появление признаков печеночной недостаточности и неврологической симптоматики. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование позволило установить диагноз болезни Вильсона – Коновалова на стадии цирроза печени. Болезнь Вильсона – Коновалова была диагностирована через 4 года от момента впервые выявленной гиперферментемии. Регресс клинических симптомов наблюдался после проведения ортотопической трансплантации правой доли печени от живого родственного донора. Наблюдение после трансплантации печени составило 10 лет.

Второй клинический случай демонстрирует другой вариант течения болезни Вильсона – Коновалова с манифестацией в виде острого гепатита, для уточнения этиологии которого пациент был госпитализирован в стационар. Через 2 недели появились симптомы острой печеночной недостаточности, прогрессирующий геморрагический синдром, острая печеночная энцефалопатия. Летальный исход фульминантного гепатита отмечен через 3 недели от момента появления первых симптомов болезни.

Заключение. Практикующим врачам необходимо проявлять настороженность в отношении болезни Вильсона – Коновалова, которая должна быть включена в дифференциальный диагноз у детей с необъяснимым повышением трансаминаз, проявлениями острой печеночной недостаточности, хронического гепатита и цирроза печени.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, дети, острая печеночная недостаточность, повышение активности трансаминаз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>

Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes

Olga V. Samodova, Galina P. Smirnova, Ekaterina A. Krieger*

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aim: to describe clinical cases of Wilson – Konovalov disease in pediatric patients.

Key points. The first clinical case demonstrates the manifestation of Wilson – Konovalov disease with unexplained mild elevation of aminotransferases at the age of 6 years. Despite the persistent hyperenzymemia, no additional laboratory tests were prescribed. At the age of 10, the patient showed signs of liver failure and neurological symptoms. Laboratory and instrumental examination enabled to diagnose Wilson – Konovalov disease at the stage of liver cirrhosis. The diagnosis was confirmed at the Federal medical center. The diagnosis was delayed and made 4 years after the hyperenzymemia was first revealed. The relief of clinical signs was observed after the orthotopic transplantation of the right lobe of the liver from a living related donor. The patient was under surveillance for 10 years after the transplantation.

The second clinical case shows another variant of the course of the Wilson – Konovalov disease manifested as an acute hepatitis. To clarify the etiology of the disease, the patient was hospitalized. In 2 weeks, the patient developed

symptoms of acute liver failure, progressive hemorrhagic syndrome, acute hepatic encephalopathy. Death from fulminant hepatitis occurred in 3 weeks after the disease onset after the disease onset.

Conclusion. Healthcare workers should be aware of clinical signs of Wilson – Konovalov disease. Screening for the disease is recommended for children with an unexplained increase of liver transaminases, acute liver failure, chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Keywords: Wilson – Konovalov disease, children, acute liver failure, hyperenzymemia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Samodova O.V., Smirnova G.P., Krieger E.A. Wilson – Konovalov Disease: Clinical Cases with Different Manifestations and Outcomes. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):77–83. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-77-83>

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

Свое название болезнь получила по имени английского невролога Сэмюэля Вильсона, который в 1912 году опубликовал работу с описанием клинической и патологоанатомической картины нового заболевания, характеризующегося поражением нервной системы и развитием цирроза печени. В дальнейшем многолетним изучением клиники, патоморфологии и патофизиологии БВК занимался Н.В. Коновалов [2].

БВК – наследственная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющая высокую аллельную гетерогенность. В основе БВК – мутация гена *ATP7B* на 13 хромосоме, который кодирует трансмембранный белок АТФазу-7В, ответственный за выведение меди в желчные протоки и встраивание ее в церулоплазмин [3, 4]. Нарушение образования медь-транспортной АТФазы приводит к уменьшению связывания меди с церулоплазмином и снижению уровня циркулирующего церулоплазмينا, так как апоцерулоплазмин (церулоплазмин, не связанный с медью) имеет более короткий период полувыведения в сравнении со связанным с медью церулоплазмином.

В раннем возрасте при введении в рацион ребенка медьсодержащих продуктов начинается прогрессирующее накопление меди в печени, а затем в головном мозге, почках, роговице глаза. Накопление меди приводит к окислительному повреждению тканей и клеточному апоптозу. Так, БВК из первоначального заболевания печени становится мультисистемным заболеванием с повреждением различных органов [5, 6].

Важной, но чрезвычайно сложной задачей для практикующих врачей является диагностика БВК. По данным клинических наблюдений, диагноз БВК обычно запаздывает как минимум на 4–15 лет, диагноз ставится на этапе неврологической симптоматики и/или цирроза печени [2, 7]. С одной стороны, поздняя диагностика БВК связана с многолетним отсутствием симптомов.

До 5-летнего возраста развернутая симптоматика появляется редко. Возраст манифестации может быть от 3 до 74 лет (средний возраст 13,2 года). С другой стороны, диагностика затруднена из-за неспецифичности и полиморфизма симптоматики, широкого спектра фенотипических проявлений, многообразия клинических форм, тяжести клинических проявлений. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости исключения заболевания (БВК) у каждого пациента с признаками поражения печени [1, 2, 8]. Так в одной из публикаций представлен клинический случай несвоевременной диагностики печеночной формы БВК, у пациента с длительно протекающей изолированной тромбоцитопенией. Другой клинический случай показывает БВК, протекавшую под клинической маской аменореи и незначительного повышения аланинаминотрансферазы [7, 9].

Недавние исследования расширили представления о клиническом фенотипе БВК, которая представляется как мультисистемное заболевание с поражением не только печени, но и центральной нервной системы, костно-мышечной системы [10]. Из-за психических нарушений многие пациенты с БВК имеют поведенческие проблемы, которые значимо ухудшают приверженность к лечению.

Чаще всего первым лабораторным проявлением БВК является периодическое умеренное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а клиническим – небольшое увеличение размеров печени [7].

Диагностика БВК включает оценку клинических симптомов, результатов инструментального обследования, лабораторных данных и результатов молекулярно-генетического тестирования. Балльная оценочная шкала (Лейпцигская шкала), разработанная на 8-й Международной конференции, посвященной болезни Вильсона, позволяет стандартизировать диагностику и объективно оценивать пациентов с БВК [1, 8, 11]. Лейпцигская шкала включает специфические характеристики заболевания, такие как наличие или отсутствие колец Кайзера – Флейшера, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, неврологические и психиатрические симптомы и/или изменения на МРТ, уровень церулоплазмينا в сыворотке, количественный анализ меди в печени, экскрецию меди

с мочой в течение 24 часов (спонтанную или после введения пенициллина) и анализ мутаций гена АТР7В [1, 8]. Определение «свободной» меди также имеет высокую диагностическую ценность [12].

Лейпцигская оценка подразумевает комплексную оценку всех параметров, в то время как Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) предполагает более широкий, поэтапный подход к диагностике БВК, который может быть использован в повседневной клинической практике [13]. На первом этапе дается клиническая оценка (гепатоспленомегалия, асцит и кольца Кайзера – Флейшера), оцениваются биохимические печеночные пробы, показатели метаболизма меди (церулоплазмин, 24-часовая экскреция меди в моче). На втором этапе проводится молекулярно-генетическое тестирование. Считается, что достаточно одной мутации гена АТР7В для диагностики БВК при наличии клинических признаков, тогда как у бессимптомного пациента требуется выявление 2-х мутаций. Биопсия печени для количественного определения содержания меди – третий и последний этап диагностики [13]. В настоящее время для верификации БВК стало возможным полногеномное секвенирование [6].

Лечение пациентов с БВК подбирается индивидуально с учетом тяжести органических нарушений и включает диетотерапию, медикаментозную и немедикаментозную терапию. Рекомендуются ограничить продукты с высоким содержанием меди. Препараты, способствующие выведению меди (D-пеницилламин, который остается стандартом лечения БВК, триентин), а также препараты цинка, ингибирующие кишечную абсорбцию меди, назначаются пожизненно и в адекватных дозах. При условии высокого compliance пациентов лечение дает положительный эффект уже через 6–12 месяцев [2, 5].

Соли цинка (предпочтительнее – ацетат цинка), учитывая профиль их безопасности, можно назначать детям, диагноз БВК которым установлен при проведении семейного скрининга, а также в качестве поддерживающей терапии после выведения меди энтеросорбентами до тех пор, пока уровень трансаминаз в сыворотке остается нормальным. Детей с признаками значительного поражения печени необходимо лечить препаратами, способствующими выведению меди [5].

Есть мнение о том, 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 месяцев [10].

Прогрессирование заболевания может быть очень быстрым. При наличии декомпенсированного цирроза или острой печеночной недостаточности (ОПН) возникает необходимость трансплантации печени (ТП) [8].

Клиническое наблюдение 1

Клинический случай представлен с целью повышения настороженности медицинских работников в отношении БВК у пациентов с гепатомегалией и умеренной гиперферментемией.

Пациент С., 10 лет, госпитализирован в областную детскую клиническую больницу с отечным синдромом, увеличением печени и умеренным повышением уровня аминотрансфераз в крови. Наследственный анамнез не отягощен. Впервые повышение аминотрансфераз (АЛТ 306 Ед/л, АСТ 122 Ед/л) выявлено в возрасте 6 лет при обследовании по поводу тубулоинтерстициального нефрита. В течение последующих четырех лет при лабораторном контроле трансаминазы находились в пределах 40–100 Ед/л. Дополнительное обследование и лечение не проводилось.

При осмотре выявлены отеки нижних конечностей и мошонки, асцит, увеличение печени (+2 см из-под края реберной дуги). Лабораторно зарегистрирована анемия (Hb 93 г/л), тромбоцитопения (108×10^9 /л), гипопропротеинемия (56 г/л), гипоальбуминемия (26 г/л), снижение протромбинового индекса (39,5%), умеренное повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ 61 Ед/л, АСТ 129 Ед/л) и билирубина (22 мкмоль/л), повышение содержания меди в моче – 0,163 мкг/г (норма 0,007–0,100). Заподозрена БВК.

На фоне введения альбумина и верошпирона уменьшились проявления асцита, окружность живота сократилась с 86 см до 70 см. Несмотря на это, в течение месяца состояние пациента ухудшилось, появился печеночный запах, сосудистые звездочки на нижних конечностях, тремор кистей, анизокория. При осмотре глаз с помощью щелевой лампы кольца Кайзера – Флейшера не обнаружены. Уровень билирубина повысился до 43 мкмоль/л (прямой 13,5 мкмоль/л). Эластометрия печени показала: 23,4 кПа, что соответствовало стадии фиброза F4. На основании клинических, лабораторных данных и результатов инструментального исследования установлен вероятный клинический диагноз «БВК, цирроз печени». Ребенок был переведен в федеральный медицинский центр, где диагноз БВК был подтвержден. Пациент внесен в лист ожидания трансплантации печени и обследован по программе родственной пересадки печени.

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН выполнена ортотопическая трансплантация правой доли печени от родственного донора. В раннем послеоперационном периоде наблюдался эпизод острого отторжения печеночного трансплантата. Пациенту подобран индивидуальный трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, кортикостероиды).

В настоящее время пациенту 21 год, учится на автомеханика, водит автомобиль. Сохраняется хорошее самочувствие. Неврологический статус

без особенностей. Постоянно получает такролимус 7 мг.

Таким образом, клинический случай демонстрирует типичное для БВК начало в виде умеренного повышения активности трансаминаз в возрасте 6 лет, которое было обнаружено случайно. Дальнейшее обследование для установления причины гиперферментемии не проведено. Следует отметить, что согласно рекомендациям ESPGHAN БВК следует исключать у всех детей старше 1 года с любыми признаками заболевания печени, даже при бессимптомном повышении сывороточных трансаминаз [5].

Интервал между первыми проявлениями болезни и ее диагностикой обычно составляет от 6 месяцев до 3 лет [12, 14], в представленном случае этот интервал оказался достаточно продолжительным и составил 4 года с момента первого эпизода гиперферментемии. Симптомы болезни у пациента появились в возрасте 10 лет уже на стадии цирроза печени. А. Roujois и F. Woimant проанализировали истории болезни 107 пациентов гепатологического центра, получавших лечение по поводу БВК, и выяснили, что на момент установления диагноза две трети имели цирроз печени [12].

Обращает на себя внимание наличие тубулоинтерстициального нефрита в анамнезе у пациента, который был зарегистрирован в возрасте 6 лет. Дисфункция почечных канальцев могла быть внепеченочным проявлением БВК, что упоминается в работах P. Socha et al. [5]. Внепеченочные проявления БВК у детей могут включать нефролитиаз, нефрокальциноз, вторичную IgA-нефропатию, кардиомиопатию, аритмию, гипопаратиреоз, панкреатит, липомы кожи, остеопороз, артропатию [15].

Печеночная энцефалопатия у детей с декомпенсированным циррозом печени и печеночной недостаточностью на фоне БВК не корректируется препаратами, способствующими выведению меди, эти пациенты нуждаются в трансплантации печени [5], которая и была выполнена пациенту. Цель трансплантации печени при БВК — купирование печеночной недостаточности и метаболического дефекта.

Следует отметить, что после трансплантации печени у пациента отмечен регресс неврологических симптомов. На уменьшение психоневрологических симптомов у пациентов с БВК, перенесших трансплантацию печени, указывают и другие авторы [10], хотя показания к трансплантации печени у пациентов с выраженными неврологическими проявлениями до сих пор обсуждаются [5].

Ортопическая трансплантация печени является стандартом лечения тяжелой печеночной недостаточности и цирроза печени при БВК, демонстрирует хорошие результаты с выживаемостью пациентов при проведении трансплантации на фоне декомпенсированного цирроза — 83 % через 5 лет, 80 % через 10 лет [1]. Трансплантация печени способствует восстановлению функции гена

АТР7В, приводит к нормализации трансаминаз и содержания меди [10].

В представленном клиническом случае трансплантация печени была выполнена пациенту в возрасте 11 лет. Авторы систематического обзора, посвященного трансплантации печени у детей с БВК, указывают, что средний возраст трансплантации печени у пациентов с БВК составил 12,6 года [16]. Поскольку трансплантация печени устраняет метаболический дефект, после трансплантации не требуется назначения препаратов, способствующих выведению меди или ингибирующих кишечную абсорбцию меди [16].

Клиническое наблюдение 2

Второй клинический случай демонстрирует неблагоприятный вариант течения БВК. Клинические проявления поражения печени при БВК могут включать широкий спектр — от бессимптомных случаев до цирроза печени и ОПН. Природа разнообразия вариантов течения БВК не ясна. Сочетание генетических, эпигенетических, гормональных и средовых факторов может играть важную роль [14, 17].

Больной Л., 8 лет, третий ребенок в семье, из двойни. Заболевание началось остро с появления боли в верхней половине живота, вялости, снижения аппетита. На второй день болезни родители заметили темную окраску мочи. На четвертый день отмечена желтушность склер, появилась повторная рвота. Впервые родители обратились за медицинской помощью на шестой день болезни. Осмотрен участковым педиатром, назначено лабораторное обследование. На седьмой день болезни больной был экстренно госпитализирован в инфекционное отделение городской больницы с жалобами на слабость, тошноту, боли в правом подреберье.

При поступлении в стационар отмечались симптомы интоксикации, иктеричности кожи и склер, сознание ясное. Лабораторно выявлена гипербилирубинемия (310 мкмоль/л), прямой билирубин — 217 мкмоль/л, гиперферментемия (АЛТ 224 Ед/л, АСТ 473 ЕД/л). Назначена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации (кристаллоиды), урсодезоксихолевая кислота и лактулоза. Несмотря на это, в динамике состояние пациента ухудшилось, отмечено нарастание интоксикации, появился геморрагический синдром в виде кожной сыпи.

На 10-й день болезни переведен в отделение реанимации, тяжесть состояния была обусловлена симптомами интоксикации (вялый, адинамичный, аппетит снижен) без гемодинамических и дыхательных нарушений. Уровень сознания по шкале комы Глазго — 15 баллов. При поступлении в отделение реанимации сохранялась желтушность кожи, иктеричность склер, экхимозы в месте инъекций, гепатомегалия (+4 см из-под края реберной дуги), край печени при пальпации мягкий. Лабораторно: гиперлактатемия 7,15 ммоль/л; рН 7,456.

В течение нескольких дней — ухудшение состояния, нарастание желтухи, (билирубин общий — 440 мкмоль/л, прямой — 216 мкмоль/л), гиперферментемия (АЛТ 607 ЕД/л, АСТ 479 ЕД/л), гипокоагуляции (протромбин по Квику — менее 3 %, МНО — 19,2 (0,97–1,3), антитромбин III — 16 % (96–126 %), появление признаков печеночной энцефалопатии — сопор, уровень сознания по шкале комы Глазго 9–10 баллов, сокращение размеров печени. Продолжена дезинтоксикационная и патогенетическая терапия, в том числе аминокислоты для парентерального питания, протромплекс и антитромбин III.

На 15-й день болезни состояние ухудшилось до крайне тяжелого, угнетение сознания до комы 1 ст. (шкала комы Глазго 8–9 баллов). Выполнена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Отмечено нарушение микроциркуляции — симптом белого пятна 4 с, падение артериального давления до 90 и 33 мм рт. ст., что потребовало инфузии дофамина. Усилился геморрагический синдром.

Была проведена телемедицинская консультация с НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. Отмечено, что в настоящее время транспортировка пациента представляется крайне рискованной. Рекомендован в кратчайшие сроки подбор потенциальных родственных доноров фрагмента печени.

Для уточнения генеза fulminантного гепатита с ОПН обследован на наличие серологических маркеров вирусных гепатитов А, В, С и других гепатотропных вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы герпеса 1, 2, 6 типа). Маркеры вирусов не обнаружены. Аутоиммунный гепатит и дефицит альфа-1-антитрипсина — исключены (уровень альфа-1-антитрипсина нормальный). Данных за острое отравление тяжелыми металлами и лекарственными препаратами не было (анамнестически и лабораторно). Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови было снижено — 19,5 мг/дл (20–60 мг/дл), содержание меди в суточной моче повышено — 97 мкг/сут. (3–50 мкг/сут.), что позволило предположить вероятный диагноз БВК.

На 20-й день болезни по результатам ультразвукового обследования в брюшной полости выявлено 3070 мл асцитической жидкости. Выполнен лапароцентез, получено 600 мл трансудата, установлен дренаж. Отмечено снижение функции почек — СКФ 55,7 мл/мин., нарастание геморрагического синдрома в виде распространенных экхимозов, кровоточивости слизистой оболочки ротовой полости, транзиторной макрогематурии. На 22-й день болезни — асистолия, проведенные реанимационные мероприятия эффекта не дали, была зафиксирована смерть пациента.

Особенностью данного клинического случая были острая манифестация и быстрое прогрессирование с fulminантным течением. По данным метаанализа S.M. Vandriel et al., ОПН может

быть первым проявлением БВК. Удельный вес БВК в этиологии ОПН составляет 3 %. В случае манифестации БВК с развитием ОПН требуется проведение экстренной трансплантации печени. Благоприятный исход в представленном метаанализе составил лишь 11 % [18].

Расшифровка этиологии ОПН представляет значительные трудности. ОПН при БВК клинически не отличима от других случаев ОПН. Лабораторные маркеры, свидетельствующие о нарушении обмена меди, могут иметь как ложноположительный, так и ложноотрицательный характер, чувствительность коэффициентов, полученных при расчете соотношения биохимических показателей у детей, невысока. Так, чувствительность соотношения щелочной фосфатазы к общему билирумину при БВК менее 4,0 (в нашем наблюдении составила 2,4) и АСТ/АЛТ более 2,2 (в нашем наблюдении — 2,1) составляет только 71 % [18]. Тем не менее практически двукратное повышение уровня меди в суточной моче позволяет предполагать БВК как причину ОПН у пациента.

По данным метаанализа, в который была включена большая когорта детей (256 человек, 52 исследования), медиана возраста манифестации ОПН при БВК составляет 13,4 года. Доля девочек была больше, чем мальчиков, в большинстве случаев, 60 % мальчиков были постпубертатного возраста, тогда как в нашем клиническом случае мальчик был препубертатного возраста.

Основными предикторами неблагоприятного исхода ОПН при БВК являются сочетание печеночной энцефалопатии с коагулопатией, маркером которой является Международное нормализованное отношение (МНО) [18]. В представленном клиническом случае обращала на себя внимание прогрессирующая коагулопатия с высоким уровнем МНО (19,2, реф.: 0,97–1,3). Пациенты с МНО > 2,0 при ОПН на фоне БВК имели более чем в 7 раз более высокую вероятность смерти [18].

Признаки печеночной энцефалопатии в представленном клиническом случае были отмечены уже на 14-й день болезни в виде нарушения сознания (9–10 баллов по шкале комы Глазго). Пациенты с печеночной энцефалопатией вследствие БВК обычно имеют 100 % летальность [18]. Терапевтические стратегии при благоприятном исходе включают использование экстракорпоральных методов лечения, в том числе плазмафереза в сочетании с D-пеницилламином, а также систему рециркуляции молекулярного адсорбента (MARS). Выживаемость пациентов с ОПН на фоне БВК после трансплантации печени составляет от 80 до 90 %, что значительно выше, чем на фоне консервативной терапии [18].

В нашем случае быстрое прогрессирование заболевания, fulminантный характер ОПН, невозможность транспортировки пациента в крайне тяжелом состоянии в центр трансплантологии не позволили выполнить трансплантацию печени для предотвращения неблагоприятного исхода.

Заключение

Ранняя диагностика и терапия БВК увеличивают шансы благоприятного исхода заболевания. Без сомнения, повышение настороженности врачей в отношении БВК необходимо для предотвращения тяжелых органических поражений и летального исхода у детей.

Учитывая постепенное начало болезни, отсутствие специфических симптомов, относительную редкость заболевания, своевременность диагностики БВК представляет трудность, что ведет к выявлению БВК уже на стадии цирроза печени и выраженных неврологических нарушений и значимо ухудшает прогноз заболевания.

Разбор клинических случаев пациентов с БВК может представлять интерес для практикующих врачей с целью актуализации знаний по данной проблеме.

Представленные клинические случаи подтвержденной и вероятной БВК демонстрируют возможные варианты клинического течения и исходов заболевания.

Ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для предотвращения прогрессирования заболевания, развития цирроза или печеночной недостаточности.

Практикующим врачам необходимо учитывать особенности манифестации и течения заболевания, поэтому скрининг на БВК следует проводить у детей старше 1 года, имеющих необъяснимое повышение сывороточных трансаминаз, проявлений ОПН, хронического гепатита, цирроза печени, неврологических нарушений неустановленной этиологии, Кумбс-негативной гемолитической анемии [1].

Литература / References

1. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации. 2021. [Copper Metabolism Disorders (Wilson's Disease): Clinical Guidelines. 2021 (In Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/376_2
2. Рейзис А.Р. Болезнь Вильсона — Коновалова у детей. Доктор.Ру. 2020;19(10):52–6. [Reizis A.R. Wilson-Konovalov disease in children. *Doctor.Ru*. 2020;19(10):52–6 (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-52-56
3. 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 Russ.)].
4. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
5. Socha P., Janczyk W., Dhawan A., Baumann U., D'Antiga L., Tanner S., 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
6. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Панфилова В.Н., Комарова О.Н., Скворцова Т.А., Филлин А.В., Туманова Е.Л. 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., Komarova O.N., Skvortsova T.A., Filin A.V., Tumanova E.L. Experimental and clinical gastroenterology. 2017;7(143):192–9 (In Russ.)].
7. 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 Russ.)].
8. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
9. Воложанина Л.Г., Петухова И.В., Щербина Е.А., Шляева 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 Russ.)].
10. Aggarwal A., Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(4):534–42. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000837
11. Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Филимонов М.И., Розина Т.П., Готов О.С., Асанов А.Ю. Болезнь Вильсона — Коновалова: внутрисемейный клинический полиморфизм Педиатрия. *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017;96(6):215–6. [Tuluzanovskaya I.G., Zhuchenko N.A., Balashova M.S., Filimonov M.I., Rozina T.P., Glotov O.S., Asanov A.Yu. Wilson – Konovalov disease: familial clinical polymorphism Pediatrics. *Journal them. G.N. Speransky*. 2017;96(6):215–6 (In Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-215-216
12. Poujois A., Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512–20. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
13. Saroli Palumbo C., Schilsky M.L. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(2):65. DOI: 10.21037/atm.2018.12.53
14. Balijepalli C., Yan K., Gullapalli L., Barakat S., Chevrou-Severac H., Druyts E. Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):105–13. DOI: 10.36469/jheor.2021.29987
15. Shimamura Y., Maeda T., Gocho Y., Ogawa Y., Tsuji K., Takizawa H. Immunoglobulin A nephropathy secondary to Wilson's disease: a case report and literature review. *CEN Case Rep*. 2019;8(1):61–66. DOI: 10.1007/s13730-018-0365-7.
16. Garoufalia Z., Prodromidou A., Machairas N., Kostakis I.D., Stamopoulos P., Zavras N., et al. Liver Transplantation for Wilson's Disease in Non-adult Patients: A Systematic Review. *Transplant Proc*. 2019;51(2):443–5. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.017
17. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P., Ferenci P., Lutsenko S., Medici V., et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3
18. Vandriel S.M., Ayoub M.D., Ricciuto A., Hansen B.E., Ling S.C., Ng V.L., et al. Pediatric Wilson Disease Presenting as Acute Liver Failure: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(3):90–6. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002777

Сведения об авторах

Самодова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ovsamodova@mail.ru; 163000; 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Смирнова Галина Павловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sovas2008@mail.ru; 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-0438>

Кригер Екатерина Анатольевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kate-krieger@mail.ru; 163000, Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Information about the authors

Olga V. Samodova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Infectious Diseases Department, Northern State Medical University.

Contact information: ovsamodova@mail.ru; 163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

Galina P. Smirnova — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Pediatric Department, Northern State Medical University.

Contact information: sovas2008@mail.ru; 163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2018-0438>

Ekaterina A. Krieger* — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Infectious Diseases Department, Northern State Medical University.

Contact information: kate-krieger@mail.ru; 163000, Arkhangelsk, Troitzkiy ave., 51
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Поступила: 09.04.2022 Принята: 15.11.2022 Опубликована: 27.02.2023
Submitted: 09.04.2022 Accepted: 15.11.2022 Published: 27.02.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author