

УДК 616.36-002:612.6.05-07-08

UDC 616.36-002:612.6.05-07-08

СЛОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА

THE DIFFICULTIES OF THE TIMELY DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT OF WILSON'S DISEASE IN MEDICAL PRACTICE

Татарян Гурген Самвелович
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия

Tataryan Gurgen Samvelovich
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia

Прядко Екатерина Игоревна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар, Россия

Priadko Kateryna Igorevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar, Russia

Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук,
профессор
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,
professor
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Представлен клинический случай, в котором проде-
монстрированы сложные аспекты диагностики и ле-
чения болезни Вильсона. Обсуждены актуальные
вопросы патогенеза, диагностических критериев
заболевания и современной фармакотерапии.

The article presents a clinical case to demonstrate
complex aspects of diagnostics and treatment of
Wilson's disease. Current issues of pathogenesis,
diagnostic criteria of the disease and modern phar-
macotherapy are discussed.

Ключевые слова: БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА,
МЕТАБОЛИЗМ МЕДИ, ХЕЛАТНАЯ ТЕРАПИЯ

Key words: WILSON'S DISEASE, COPPER
METABOLISM, CHELATION THERAPY

Введение

Болезнь Вильсона (БВ) (болезнь Вильсона – Коновалова, гепатолен-тикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – редкое наслед-ственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением обмена меди в организме. Встречающаяся с частотой 1 на 30 000 чел. БВ связана с мутацией в гене АТР7В [1]. Основные патологические изменения происходят в печени и головном мозге. Однако поражение может охваты-вать другие системы, включая сердечно-сосудистую, почки, роговицу, су-ставы.

В норме медь, поступающая с пищей, абсорбируется в тонкой кишке, связывается с белками в печени и выводится с желчью. Однако при БВ вследствие мутации в гене АТР7В этот процесс нарушается. Указанный ген кодирует медь-транспортирующую АТФазу, которая имеет решающее значение для выведения избытка меди в желчь и ее включения в церуло-плазмин, белок, который переносит медь в кровоток. В результате наруше-ния этого процесса в клетках печени становится слишком много меди, что приводит к их повреждению и гибели. Постепенно медь проникает в си-стемный кровоток и начинает оседать в других органах, вызывая токсиче-ские эффекты [2–4].

Клиническая картина БВ очень вариабельна, симптомы обычно по-являются в возрасте от 5 до 50 лет. У пациентов могут наблюдаться пече-ночные проявления (хронический гепатит, цирроз или острая печеночная недостаточность), а также неврологические симптомы (тремор, дистония, изменения личности и когнитивные нарушения).

Сочетание печеночных и неврологических симптомов затрудняет ди-агностику, поскольку они могут быть аналогичны проявлениям других за-болеваний, что предусматривает повышенную бдительность врачей при обследовании пациентов с неуточненными заболеваниями печени или нервной системы [5–7].

Диагностика БВ обычно включает сочетание клинического обследования и лабораторных анализов. Осмотр врача-офтальмолога необходим для определения наличия колец Кайзера – Флейшера (КФ) на роговице в результате отложения меди, в то время как основными лабораторными диагностическими критериями являются низкий уровень церулоплазмина в сыворотке крови и повышенное выделение меди с мочой [4, 7].

Генетическое тестирование мутации в гене АТР7В подтверждает диагноз и помогает в выявлении членов семьи, подверженных риску. В некоторых случаях может потребоваться биопсия печени для непосредственной оценки накопленной меди.

Важным аспектом БВ является ее потенциальная обратимость при своевременной диагностике и лечении. Основной целью терапии являются выведение избыточной меди из организма и предотвращение ее дальнейшего накопления. Для этого применяют хелатирующие вещества, такие как D-пеницилламин (ДП) или триентин, которые связывают медь и выводят ее через почки [18]. Возможно использование цинка, который снижает уровень всасывания меди в кишечнике [8, 9, 18]. При отсутствии лечения заболевание неизбежно прогрессирует, что приводит к фатальным последствиям.

В статье рассмотрен клинический случай пациентки с БВ, в котором продемонстрированы сложные аспекты диагностики и лечения, а также обсуждены актуальные данные по патогенезу, диагностическим критериям заболевания и современной фармакотерапии.

Клинический случай

Пациентка С., 55 лет, поступила с жалобами на: периодические боли тупого характера в правом подреберье, носовые кровотечения, сниженный аппетит и общую слабость.

Из анамнеза пациентки: впервые боли в правом подреберье появились в 1986 г. Она была госпитализирована в больницу скорой медицин-

ской помощи г. Краснодара, где была диагностирована желчнокаменная болезнь и рекомендовано хирургическое лечение. От предложенной операции больная отказалась. Указанные боли периодически возникали при погрешностях в диете, однако за медицинской помощью пациентка долгое время не обращалась.

13.03.2023 – в результате острого приступа болей в правом подреберье и эпигастрии потребовалась экстренная госпитализация в хирургическое отделение ГБУЗ «Научно-исследовательский институт Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского» министерства здравоохранения Краснодарского края (ККБ № 1).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП): признаки выраженных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, стенок застойного желчного пузыря.

Компьютерная томография (КТ) ОБП: признаки цирроза печени, портальной гипертензии, острого холецистита, конкрементов желчного пузыря, конкремента в пузырном протоке размером до 9 мм.

14.03.2023 выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита.

После операции пациентка консультирована гастроэнтерологом, диагноз: Цирроз печени неуточненной этиологии. Синдром портальной гипертензии (асцит, дилатация воротной вены), гиперспленизм (тромбоцитопения, анемия), гепатоцеллюлярная недостаточность I степени (гипербилирубинемия, коагулопатия). Рекомендовано лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), диуретиками и спазмолитиками.

На пятые сутки после операции по результатам биохимического анализа крови была выявлена гипербилирубинемия: общий билирубин — 146,60 мкмоль/л (N 3,40–20,50), прямой билирубин — 83,70 мкмоль/л (N < 8,60). По данным УЗИ ОБП: дилатация желчевыводящих протоков (холедох в проксимальном отделе 8–9 мм).

Для исключения механической желтухи выполнены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) с папиллосфинктеротомией, литотрипсия и литоэкстракция. После оперативного вмешательства клиническое состояние пациентки улучшилось. При выписке она получила рекомендации для дальнейшего наблюдения и лечения у гастроэнтеролога, однако их не выполнила.

В декабре 2023 г. больная консультирована хирургом ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ККБ № 2) в связи с жалобами на тупые боли в правом подреберье, изжогу, общую слабость и носовые кровотечения, а также выпячивание в области послеоперационного рубца передней брюшной стенки. Диагноз – грыжа передней брюшной стенки без непроходимости. С учетом данных анамнеза и необходимости в проведении дообследования с целью уточнения диагноза и коррекции лечения пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое терапевтическое отделение (ГЭТО) ККБ № 2.

При поступлении состояние больной оценивали как удовлетворительное. Объективно: при опросе заметна дизартрия, проявляющаяся заторможенностью и обрывистой речью. При осмотре: иктеричность кожных покровов, пальмарная эритема и телеангиэктазии на верхней части грудной клетки. Наблюдали тремор рук и головы, который, со слов пациентки, сопровождал ее многие годы. При пальпации живота печень определяли на уровне края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Индекс массы тела – 30 кг/м² (ожирение I степени). Прием алкогольных напитков и других токсических веществ отрицала.

Пациентке проведены обследования:

– УЗИ ОБП – признаки цирроза печени, спленомегалии, портальной гипертензии, увеличения размеров и диффузных изменений поджелудочной железы, умеренной каликопиелозектазии справа, минимального количества жидкости в малом тазу.

– Эзофагогастродуоденоскопия – варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) II степени. По результатам лабораторных исследований выявлены: тромбоцитопения – $65 \cdot 10^9/\text{л}$ (N 150–400), гипербилирубинемия – 32,8 мкмоль/л (N 1–15), гипоальбуминемия – 34 г/л (N 35–52); снижены уровни общего белка – 53,2 г/л (N 64–83), сывороточной холинэстеразы до 3903 Ед/л (N 5320–12920) и церулоплазмина – 0,1 г/л (N 0,16–0,45); протромбиновое время – 14,9 с (N 9,4–12,5), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 40,8 Ед/л (N 1–32), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 16 Ед/л (N 1–33), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 67 Ед/л (N 5–36), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 130 Ед/л (N 35–104). Исключены вирусные гепатиты. Тест связывания чисел для оценки степени печеночной энцефалопатии (ПЭ) составил 150 с (соответствует 2–3 стадиям ПЭ).

Консультация врача-офтальмолога – обнаружены кольца Кайзера – Флейшера (КФ).

Консультация врача-невролога от 16.02.2024, диагноз: БВ, дрожательная форма. Выраженный постурально-кинетический и интенционный тремор рук, горизонтальный тремор головы, дизартрия, мозжечковая атаксия.

На основании вышеуказанных исследований пациентке был выставлен диагноз: БВ (смешанная форма: абдоминальная и церебральная), цирроз печени класс В по методике Чайлда – Пью (7 баллов), синдром портальной гипертензии (ВРВП II степени, асцит, спленомегалия), гиперспленизм (тромбоцитопения), печеночная энцефалопатия (ПЭ) II–III стадии.

Назначено лечение: медь-элиминирующая терапия (пеницилламин в начальной дозировке 125–250 мг/с с постепенным ее увеличением до 1,5–2,0 г/с) в сочетании с пиридоксином – 25 мг/с, карведилол – 6,25 мг/с под контролем артериального давления (АД). Для лечения ПЭ назначены: лактулоза – 15–20 мл 1–2 раза в сутки, орнитин – 5 г 1–2 раза в сутки длительно и рифаксимин – 400 мг три раза в сутки в течение 14 дн.

Пациентке рекомендована консультация врача-генетика для родственников первой линии с целью разъяснения генетического риска, а также обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики. Пациентке назначены наблюдение и контроль эффективности проводимой терапии на амбулаторном этапе.

Обсуждение

Клинический случай пациентки С. демонстрирует сложности своевременной диагностики БВ, с которыми сталкиваются врачи разных профилей в клинической практике. У большинства пациентов с БВ поражение печени является одним из ключевых проявлений и может выражаться бессимптомным повышением биохимических показателей, развитием цирроза или острой печеночной недостаточности. Это подтверждается данными 28-летнего наблюдения за 133 пациентами с заболеванием: у 93 из них (69,9 %) преобладали печеночные проявления, у 27 (20,3%) – неврологические, а у 13 (9,7%) – другие клинические симптомы [10]. На ранних стадиях такие симптомы заболевания, как боли в правом подреберье, желтуха или гепатомегалия, могут быть неспецифичными и ошибочно интерпретированы как признаки другой патологии.

Болезнь Вильсона может характеризоваться широким спектром неврологических проявлений и нарушений: дизартрия, дистония, тремор и др. [11]. Первые признаки заболевания могут появиться одновременно с печеночной симптоматикой либо через несколько лет [12]. Многообразие клинических проявлений БВ обуславливает необходимость включения ее в дифференциальную диагностику при неуточненных заболеваниях печени или нервной системы.

С учетом сочетания цирротических изменений печени, портальной гипертензии, неврологических симптомов (тремор рук, головы) и отсутствия других факторов повреждения печени (вирусы, токсическое или алиментарное воздействие) у пациентки возникло предположение о си-

стемном заболевании. Для исключения метаболических нарушений определен уровень церулоплазмина в сыворотке крови, так как его снижение является важным маркером БВ. Выявление колец КФ окончательно подтвердило диагноз БВ, а консультация невролога позволила оценить неврологический статус пациентки.

Обычно наличие колец КФ, пониженный уровень церулоплазмина в крови (менее 10 мг/дл) и повышенная суточная экскреция меди с мочой служат основанием для постановки диагноза. Однако в некоторых ситуациях могут потребоваться дополнительное обследование, включая биопсию печени для количественного определения содержания меди в биоптатах, а также молекулярно-генетическое тестирование для выявления патогенных вариантов в гене АТР7В. В любом случае ни один диагностический тест не может подтвердить БВ со 100%-й вероятностью.

Важно проводить комплексную диагностику, для этого критерии БВ оценивают по Лейпцигской шкале, которая основывается на всех доступных методах обследования [12, 13]. Диагноз считается установленным при наборе 4 баллов и более [12]. Наличие колец КФ, выраженной неврологической симптоматики и сниженного сывороточного уровня церулоплазмина, что в совокупности оценивается в пять баллов по Лейпцигской шкале, позволило установить диагноз БВ. После его подтверждения начинается сложный процесс лечения, предусматривающий комплексный подход. Поскольку заболевание обусловлено генетическим дефектом, полностью излечить его невозможно. Однако современные методы терапии позволяют значительно замедлить его прогрессирование и улучшить качество жизни пациента.

В лечении БВ основой является медьэлиминирующая терапия. Препаратом выбора считается ДП, который связывает медь и способствует ее выведению через почки. Хелатирующее средство снижает токсическое воздействие меди на клетки печени и другие органы. При своевременно

начатом лечении до выраженного поражения печени и нервной системы у 90 % пациентов наблюдаются улучшение функции печени и нормализация биохимических показателей в течение 2–6 мес. Неврологическая симптоматика стабилизируется у 50–60 % больных, однако этот процесс занимает больше времени – от 1 до 3 лет [5].

Терапия ДП может сопровождаться побочными эффектами. На ранних этапах лечения возможны реакции: лихорадка, кожная сыпь, лимфаденопатия, тромбоцитопения и др. [12]. Через несколько месяцев или лет терапии развиваются осложнения со стороны почек и костного мозга, включая протеинурию, гломерулонефрит [14], тяжелая тромбоцитопения или апластическая анемия. Тяжелые побочные эффекты, предусматривающие отмену препарата, отмечают у 30 % пациентов [12]. У больных с выраженными неврологическими проявлениями ДП может усугублять их состояние. В исследовании, включавшем 143 пациента с БВ, у 16 из них было зафиксировано ухудшение неврологической симптоматики в среднем через 2–3 мес после начала лечения [15]. Назначение ДП предполагает параллельное применение пиридоксина, так как лекарственный препарат является антагонистом витамина В6.

При отмене ДП или его непереносимости назначают альтернативный хелатор меди – триентин, который также является высокоэффективным средством [18]. Этот препарат может быть рекомендован как средство для начального лечения пациентов с БВ и выраженной тромбоцитопенией или нейтропенией. Триентин редко вызывает ухудшение неврологических симптомов в процессе терапии [16]. По эффективности он не уступает ДП. В ретроспективном исследовании, включающем 380 пациентов с БВ, было показано, что ДП и триентин гарантируют сопоставимые результаты лечения. Однако ДП сопровождается более высокой частотой побочных эффектов [17].

Для лечения БВ также могут быть использованы препараты цинка [18]. Несмотря на то, что хелатирующие препараты и цинка эффективны в лечении БВ, предпочтение отдают ДП и триентину. В ретроспективном исследовании, включавшем 288 пациентов с БВ, подтверждаются данные, согласно которым для предотвращения прогрессирующего заболевания печени хелатирующая терапия более эффективна, чем прием цинка [17].

Механизм действия цинка связан с препятствием всасывания меди из рациона, способствуя ее выведению через кишечник. Он отличается от механизма действия хелаторов, которые активно связывают медь в крови и способствуют ее выведению с мочой. В результате цинк является менее эффективным средством для быстрого снижения уровня меди у пациентов с тяжелой ее перегрузкой или острыми симптомами [4]. Препараты цинка чаще используют пациентами с бессимптомной формой БВ или в качестве поддерживающей терапии в связи с меньшими побочными эффектами, чем у ДП или триентина [5, 18, 19].

Кроме хелатов, учитывая наличие у пациентки выраженной ПЭ, были назначены препараты, которые способствуют связыванию аммиака (лактолоза и орнитин) и подавляют аммониепродуцирующую флору (рифаксимин) [20]. Для профилактики кровотечений из ВРВП назначен альфа- и бета-адреноблокатор – карведилол, который способствует уменьшению сердечного выброса и расширяет периферические сосуды. Это приводит к сокращению притока крови к портальной системе и снижению риска кровотечения из ВРВП [20].

Дополнением к фармакологическим препаратам, важным аспектом терапии является соблюдение диеты. Пациентам рекомендовано избегать продуктов, богатых медью, таких как орехи, шоколад, морепродукты и печень. Эти меры необходимы для предотвращения дальнейшего накопления меди в организме и улучшения общего состояния пациента [5, 18]. Для пациентов с терминальным заболеванием печени, не отвечающим на меди-

каментозную терапию, или с острой печеночной недостаточностью, показана трансплантация органа.

Существуют новые методы лечения, которые включают современные возможности хелатной терапии (например, метанобактин) и специфические вмешательства, направленные на нормализацию аномального АТР7В или коррекцию генетической аномалии (например, р38 и JNK). Конечной целью методов лечения являются полное излечение от БВ и отказ от фармако- и диетотерапии [21]. Однако методы находятся на стадии клинических исследований или разработки [21] и пока не внедрены в клиническую практику в Российской Федерации.

Регулярные обследования и мониторинг уровня меди в организме являются неотъемлемой частью терапии. Это позволяет своевременно выявлять возможные осложнения и корректировать лечение. В результате значительно улучшаются прогноз и качество жизни пациентов. В целях динамического наблюдения и комплексного ведения пациентов с БВ необходим мультидисциплинарный подход с участием специалистов по показаниям: врача-терапевта, генетика, невролога, офтальмолога, гастроэнтеролога, нефролога, гематолога и др. Для контроля эффективности терапии рекомендованы выполнение общего и биохимического анализа крови с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, уровня общего и прямого билирубина, коагулограммы, а также исследование уровня липопротеинов, креатинина, мочевины в сыворотке крови и меди в моче. Контроль терапии необходимо проводить дважды в месяц в течение первого года лечения, с последующим переходом на ежегодный мониторинг. Регулярные УЗИ ОБП и почек с интервалом 6–12 мес, а также эластометрия печени каждые 1–2 года необходимы для оценки степени поражения и фиброзирования гепатобилиарной системы в период ремиссии наряду с обязательным ежегодным осмотром офтальмолога и проведением биомикроскопии глаза, электро- и эхокардиографии, динамическим выполнением магнитно-

резонансной томографии головного мозга с целью выявления патологических изменений. Это неотъемлемая часть контроля течения и эффективности лечения БВ и осложнений у пациентки [18].

Точная и своевременная диагностика БВ важна для проведения скрининга родственников первой степени родства больного, что было рекомендовано пациентке. Оценка может быть основана на анализе генотипа АТР7В, комплексном клиническом и биохимическом исследовании [21].

Вывод

Несмотря на серьезность БВ и ее многогранную клиническую картину, современная медицина предлагает возможности для контроля и эффективного лечения этого заболевания. Соблюдение медицинских рекомендаций, включая диету, медикаментозное лечение и регулярное наблюдение, позволяет пациентам вести полноценную жизнь и предотвращать прогрессирование болезни. Повышение осведомленности медицинских работников и продолжение исследований имеют решающее значение для точной диагностики и улучшения результатов терапии людей, страдающих генетическим заболеванием.

Список литературы

1. *Huster D.* Wilson Disease / *D. Huster* // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2010. – № 24(5):531–9. Doi: 10.1016/j.Bpg.2010.07.014. PMID: 20955957.
2. *Bartee M. Y.* / Hepatic Copper-Transporting ATPase ATP7B: Function and Inactivation at the Molecular and Cellular Level / *M. Y. Bartee, S. Lutsenko* // Biometals. – 2007. – № 20(3–4):627–37. Doi: 10.1007/S10534-006-9074-3.
3. Wilson's Disease: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms / *F. Wu, J. Wang, C. Pu et al.* // Int J Mol Sci. – 2015. – № 20; 16(3): 6419–31. Doi: 10.3390/Ijms16036419.
4. *Immergluck J.* Wilson Disease / *J. Immergluck, A. C. Anilkumar* // StatPearls [Internet], StatPearls Publishing. – 2024. Доступно по ссылке: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441990/>.
5. *Członkowska A.* Wilson Disease / *A. Członkowska, T. Litwin, P. Dusek* // Nat Rev Dis Primers. – 2018. – № 6; 4(1):21. Doi: 10.1038/S41572-018-0018-3.
6. *Guindi M.* Wilson Disease / *M. Guindi* // Semin Diagn Pathol. – 2019. – № 36(6):415–422. Doi: 10.1053/j.Semdp.2019.07.008.
7. Wilson's Disease: A Review of What We Have Learned / *K. I. Rodriguez-Castro, F. J. Hevia-Urrutia, G. C. Sturniolo* // World J Hepatol. – 2015. – № 18; 7(29):2859–70. Doi: 10.4254/Wjh.v7.129.2859.
8. *Seetharaman J.* Chelation Therapy in Liver Diseases of Childhood: Current Status and Response / *J. Seetharaman, M. S. Sarma* // World J Hepatol. – 2021. – № Nov.13(11):1552–1567. Doi: 10.4254/Wjh.V13.I11.1552.
9. Wilson Disease: A Summary of the Updated AASLD Practice Guidance / *N. Alkhoury, P. Gonzalez-Peralta Regino, V. Medici* // Hepatology Communications. – 2023. – № 7(6):E0150, Doi: 10.1097/HC9.0000000000000150.
10. Comprehensive Analysis on Clinical Features of Wilson's Disease: An Experience over 28 Years with 133 Cases / *L. J. Lin, D. X. Wang, N. Ding* // Neurological Research. – 2013. – № 36 (2): 157–163. <https://doi.org/10.1179/1743132813Y.00000000262>.
11. *Lorincz M. T.* Neurologic Wilson's Disease / *M. T. Lorincz* // Ann N Y Acad. Sci. – 2010. – № 1184:173–87. Doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x.
12. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease / European Association for Study of Liver // J Hepatol. – 2012. – № 56(3):671–85. Doi: 10.1016/j.Jhep.2011.11.007.
13. Diagnosis and Phenotypic Classification of Wilson Disease / *P. Ferenci, K. Caca, G. Loudianos* // Liver Int. – 2003. – № 23(3):139–42. – Doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x.
14. Penicillamine and Nephrotic Syndrome / *G. S. Habib, W. Saliba, M. Nashashibi, Z. Armali* // Eur J Intern Med. – 2006. – № 17(5): 343–8. Doi: 10.1016/j.Ejim.2006.03.001.
15. Early Neurological Worsening in Patients with Wilson's Disease / *T. Litwin, T. K. Dzieżyc, M. Karliński et al.* // J Neurol Sci. – 2015. – № 355 (1–2):162–7. Doi: 10.1016/j.Jns.2015.06.010.
16. 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 / *M. L. Schilsky, E. A. Roberts, J. M. Bronstein et al.* // Hepatology. – 2023. – № 77(4):1428–1455. Doi: 10.1002/Hep.32805.

17. Efficacy and Safety of Oral Chelators in Treatment of Patients with Wilson Disease / *K. H. Weiss, F. Thurik, D. N. Gotthardt et al.* // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013. – № 11(8):1028–35.E1-2. Doi: 10.1016/j.Cgh.2013.03.012.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона) : клинические рекомендации: / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. [https:// Cr. Minzdrav.Gov.Ru/View-Cr/376_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/376_3).
19. The Role of Zinc in the Treatment of Wilson’s Disease / *A. Avan, A. Czlonkowska, S. Gaskin* // Int J Mol Sci. – 2022. – № 23(16):9316. Doi: 10.3390/Ijms23169316.
20. Клинические рекомендации: цирроз и фиброз печени / Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021 год / [https:// Cr. Minzdrav. Gov. Ru/Preview-Cr/715_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_1).
21. *Roberts E. A.* Current and Emerging Issues in Wilson’s Disease / *E. A. Roberts, M. L. Schilsky* // N Engl J Med. – 2023. – № 389(10): 922–938. – Doi: 10.1056/NEJMra1903585.