

РАССМОТРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

CONSIDERATION OF A CLINICAL CASE OF WILSON-KONOVALOV DISEASE

**B. Pavlov
I. Voronin
I. Kuziev
D. Gubanov
K. Gubanova**

Summary. Wilson's disease (BV) (synonyms: Wilson-Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, hepatocerebral dystrophy) is a genetically determined disease that leads to the accumulation of copper in organs and tissues, manifested by hepatic, neurological and mental disorders. This disease is one of the most difficult to diagnose due to its long-term latent course and extensive manifestations of clinical symptoms. BVK can be clinically manifested both in childhood and adolescence, and later in life. In the absence of appropriate therapy, this disease leads to a fatal outcome. The type of inheritance of hepatocerebral dystrophy is autosomal recessive.

With early diagnosis of the disease, the prognosis is quite favorable, but diagnosis is complicated by broad and nonspecific symptoms at the beginning of the disease, as well as low vigilance of doctors.

Keywords: Wilson-Konovalov disease, hepatolenticular degeneration, copper, ceruloplasmin, extrapyramidal disorders.

Павлов Богдан Владимирович

Ассистент, ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный
Университет имени Г.Р. Державина
DewollS@yandex.ru

Воронин Игорь Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО
Тамбовский Государственный
Университет имени Г.Р. Державина
voronin_tmb@mail.ru

Кузиев Иброхимджон Джахонбекович

ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный
Университет имени Г.Р. Державина
kuzievibrohim@gmail.com

Губанов Дмитрий Сергеевич

Ассистент, ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный
Университет имени Г.Р. Державина
dmitrij.gubanov@yandex.ru

Губанова Ксения Михайловна

Ассистент, ФГБОУ ВО Тамбовский Государственный
Университет имени Г.Р. Державина
kseniya1gubanova@gmail.com

Аннотация. Болезнь Вильсона-Коновалова (в последующем БВК) (синонимы: болезнь Вильсона, гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) — генетически детерминированное заболевание, приводящее к накоплению меди в органах и тканях, проявляющееся печеночными, неврологическими и психическими расстройствами. Это заболевание является одним из наиболее трудных для диагностики из-за его длительного латентного течения и обширных проявлений клинических симптомов. Болезнь Вильсона-Коновалова может клинически проявляться как в детском и подростковом возрасте, так и в более позднем возрасте жизни. При отсутствии соответствующей терапии это заболевание приводит к летальному исходу. Тип наследования гепатоцеребральной дистрофии — аутосомно-рецессивный.

При ранней диагностике заболевания прогноз достаточно благоприятный, но диагностика осложняется широкими и неспецифическими симптомами в начале заболевания, а также низкой бдительностью врачей.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатолентикулярная дегенерация, медь, церулоплазмин, экстрапирамидные расстройства.

БВК является наиболее изученным наследственным заболеванием, связанным с появлением экстрапирамидных расстройств вследствие нарушения метаболизма белка церулоплазмينا, который синтезируется в печени и выводит медь. Наиболее типичными местами накопления меди являются головной мозг, печень, селезенка, радужная оболочка и хрусталик глаза [1].

Заболевание, вызвано мутацией гена АТР7В, который расположен на 13q14.3 и содержит 20 интронов и 21 эк-

зон при общей длине генома 80 т.п.н. Этот ген кодирует транспортирующий медь белок из группы АТФаз, который обеспечивает прохождение меди через мембраны органелл гепатоцитов, что способствует выведению меди с желчью [2–4]. Экспрессия генов наблюдается в печени, но также присутствует в плаценте, почках, головном мозге, молочных железах и легких. При отсутствии или дефиците белка, транспортирующего медь, она накапливается, главным образом, в печени. Когда ресурсы печени для накопления меди исчерпываются,

происходит ее дальнейшее накопление в головном мозге, радужной оболочке и других органах-мишенях.

Данная болезнь весьма актуальна, так как согласно анализу федерального регистра орфанных заболеваний, в России в 2014 и 2015 годах было зарегистрировано всего 572 и 602 пациента с диагнозом БВ, что составило 0,39 и 0,41 на 100 000 населения соответственно (из них 16,9 % — дети) [5]. Фактическая распространенность этого заболевания выше.

Различают следующие формы БВК

- Латентная форма (около 10% случаев): клинических проявлений нет, диагноз был установлен до появления симптомов.
- Брюшная или печеночная форма (около 40 % случаев): раннее начало обычно сопровождается острой печеночной недостаточностью или признаками хронической печеночной недостаточности.
- Неврологическая форма (около 40–50 % случаев): характерны экстрапирамидные расстройства — тремор конечностей и головы, дистония, мозжечковая атаксия, паркинсонизм, нарушения почерка, дизартрия, ригидность мышц, хорей, атетоз, а также психические расстройства (депрессия, раздражительность, расторможенное поведение, психотические эпизоды).
- Смешанная форма: сочетание неврологических и печеночных проявлений [6].

Медь необходима организму в качестве кофактора и/или структурного компонента для таких ферментов, как церулоплазмин, цитохром с-оксидаза, бета-гидроксилаза допамина, супероксиддисмутаза и тирозиназа, а также медь участвует в антиоксидантной защите и метаболизме железа. Суточная необходимость в меди для взрослых составляет 1,0 мг/сут, для детей, в зависимости от возрастной группы, от 0,5 до 1,0 мг/сут. [7]. Несмотря на потребность нашего организма в меди, ее переизбыток вреден для органов и систем.

Постановка диагноза основана на клинических проявлениях, лабораторных методов обследования и генетического тестирования. В настоящее время часто используется оценочная шкала, основанная на всех методах диагностики, так называемая «Лейпцигская шкала» (представлена ниже). Наиболее точным методом диагностики является биопсия печени на содержание меди в гепатоцитах. Биопсия является золотым стандартом в окончательной постановке диагноза. Накопление меди в ЦНС сопровождается симметричным размягчением ткани головного мозга в области базальных ядер (хвостатое ядро, бледный шар, скорлупа), часто с образованием кистозных полостей, иногда с поражением таламуса, мозжечка и коры головного мозга. Гистологически обнаруживаются: отложение меди в области базальных ганглиев, кистозная дегенерация головного мозга, глиоз, гибель нейронов. Исследование биохимических показа-

Таблица 1.

Клинические проявления
Болезни Вильсона-Коновалова [8]

Органы и системы	Симптомы
Нервная система	Дистония, тремор, дизартрия, дисфагия, акинетико-ригидный синдром, хорей.
Психика	Поведенческие изменения, депрессия, тревога, психоз, неуспеваемость в школе, сексуальные нарушения
Поражение печени	Гепатомегалия, желтуха, боль в правом подреберье, астения, повышение АЛТ, АСТ, признаки острой печеночной дисфункции. Цирроз печени (компенсированный и декомпенсированный), жировой гепатоз
Поражение глаз	Кольцо Кайзера-Флейшера, катаракта
Поражение системы крови	Гемолитическая анемия, коагулопатия, тромбопения
Поражение почек	Острая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, уремия
Поражение скелетно-мышечной системы	Заболевания суставов, мышечная слабость
Другие проявления	Заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, панкреатит, гипопаратиреоз

телей крови выявляют повышение уровня печеночных трансаминаз — АЛТ и АСТ. При ультразвуковом методе исследования печени ее изменения неспецифичны, поэтому данный метод исследования не информативен при постановке диагноза. Эластометрия печени или фиброэластометрия печени также могут быть использованы для оценки цирроза печени. Во время диагностики необходимо обследование у офтальмолога, чтобы оценить зрительный аппарат на предмет выявления катаракты или колец Кайзера-Флейшера. Эти кольца представлены отложением меди на внутренней поверхности роговицы [9]. Также важным диагностическим аспектом является общий анализ крови для выявления и контроля анемии. Также важно контролировать биохимические показатели крови с прогностической целью оценки печеночной недостаточности. Также необходимо контролировать параметры коагулограммы, чтобы контролировать синтетическую способность печени. При лабораторных методах исследования также оценивается уровень содержания церулоплазмينا, патогномоничный уровень составляет менее 20 мг/дл. Уровень меди в моче будет повышен более чем на 100 мкг/дл [10;11].

Суммарные баллы:

- 4 и более: диагноз установлен;
- 3: требуется дальнейшее обследование пациента для подтверждения диагноза;
- 2 и менее: диагноз сомнителен.

Таблица 2.
Диагностика — оценочная шкала Болезни Вильсона,
Лейпциг, 2001 [12]

Признак	Выраженность	Балл
Характерные клинические признаки		
Кольца Кайзера-Флейшера на роговице глаза	Есть	2
	Нет	0
Неврологические симптомы или характерные проявления при МРТ головного мозга	Тяжелые	2
	Средние	1
	Отсутствуют	0
Концентрация церулоплазмина сыворотки	Нормальная ($\geq 0,2$ г/л или ≥ 200 мг/л)	2
	0,1–0,2 г/л или 100–200 мг/л	1
	$\leq 0,1$ г/л или ≤ 100 мг/л	0
Гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса	Есть	1
	Нет	0
Другие методы исследования		
Содержание меди в печени (при отсутствии холестаза)	В 5 раз выше верхней границы нормы (≥ 4 мкмоль/г или ≥ 250 мкг/г)	2
	0,8–4 мкмоль/г или 50–250 мкг/г	1
	Нормальное ($\leq 0,8$ мкмоль/г или 50 мкг/г)	0
Экскреция меди с мочой (при отсутствии острого гепатита)	Нормальная ($\leq 0,9$ мкмоль/сут* $1,73\text{м}^2$ или ≤ 57 мкг/сут* $1,73\text{м}^2$)	0
	Выше верхней границы нормы в 2 раза и меньше	1
	Более чем в 2 раза выше верхней границы нормы	2
	Нормальная, но повышается более чем в 5 раз выше верхней границы нормы при приеме d-пенициллина	2
Молекулярно-генетическая диагностика	Мутация в 2 хромосомах	4
	Мутация в 1 хромосоме	1
	Дефектов или мутаций не выявлено	0

Родственники по прямой линии вновь выявленного больного с болезнью Вильсона должны проходить скрининг на наличие у них болезни Вильсона-Коновалова.

Лечение болезни Вильсона-Коновалова представлено немедикаментозными и лекарственными методами. Немедикаментозное представлено диетотерапией, суть которой заключается в ограничении употребления продуктов, содержащих медь. Диета также необходима при специфической терапии, устраняющей медь из организма.

Медикаментозная терапия представлена хелатной терапией медью с пенициламином и триентином [13]. Триентин наиболее предпочтителен из-за меньших побочных эффектов. Также можно использовать цинк, поскольку он конкурирует с медью в транспортировке ионов металлов. Пенициламин чаще всего дает осложнения примерно в 30 % случаев лечения. Может развиться аллергическая реакция по типу крапивницы и лихорадки. Также может произойти подострая токсическая реакция, проявляющаяся угнетением функций костного мозга, протеинурией и также вызывать преждевременное старение кожи. При использовании пенициламина также следует одновременно назначать пиридоксин в дозе 20–50 мг\сутки во избежание его дефицита.

Но, к сожалению, хроническая хелатотерапия может ухудшить симптомы заболевания, привести к циррозу печени и тогда лечение сводится к трансплантации печени. Поэтому при такой терапии все равно необходим контроль за состоянием пациента для своевременной коррекции терапии. Симптоматическая терапия также применяется при проявлении неврологических и других проявлений заболевания.

Недавнее исследование с использованием модели крысы LEC BVK предоставило пользователям дополнительные инструменты, такие как метанобактином, пептид, продуцируемый *Methylosinustrichosporium*, с редким повышенным содержанием в пище [14; 15]. Лечение этим пептидом показало высокую эффективность при внутриклеточном удалении меди. Следовательно, этот препарат может быть эффективен при острой форме заболевания.

Также можно рассмотреть медицинскую реабилитацию при признаках поражения нервной системы. Она включает в себя лечебную физкультуру с целью восстановления поза-статических функций, восстановление при дизартрии — проведение логопедических процедур. К сожалению, проведено мало исследований для оценки эффективности данного вида лечения, но такой метод поддержки не стоит исключать при наличии у пациента неврологических осложнений.

При своевременно начатом лечении пациент может прожить достаточно долго, но все равно необходимо контролировать уровень содержания меди и церулоплазмина, а также наблюдение у терапевта и невролога для своевременного выявления прогрессирования заболевания и коррекции терапии.

Цель данного исследования состоит в анализе доступных источников литературы по болезни Вильсона-Коновалова и изучении клинического случая пациентки с этим заболеванием. Основной целью является повышение осведомленности врачей о данном заболевании для ранней диагностики и терапии.

Материал и методы: в рамках исследования был проведен анализ амбулаторных карт, результатов опроса и физикального осмотра пациентки 17 лет. Данные были подвергнуты детальному анализу и использованы для подтверждения диагноза и изучения клинического случая болезни Вильсона-Коновалова.

Результаты: Пациентка возраста 17 лет, родилась 24 марта 2002 г. Госпитализирована 16.08.2019 в гастроэнтерологическое отделение в экстренном, порядке в связи с ухудшением состояния с подозрением на цирроз печени.

Жалобы пациентки. Резкие боли в правом подреберье. Желтушность, тошнота, рвота, снижение аппетита тремор в руках, ухудшение памяти, головные боли, раздражительность, неустойчивость в ходьбе, тремор головы, предплечья и конечностей, боязнь света, смены строения.

Анамнез жизни: Место рождения — Донецкая область. г. Донецк. Образование: среднее. Бытовые условия: Нормальные. Наследственный анамнез: родители пациента являются двоюродными братом и сестрой. У младшего брата и матери — рассеянный склероз. Вредные привычки: Отрицает. Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 1 типа, гипертоническая болезнь П ст., риск ССО 3. Эпидемиологический анамнез: Туберкулез, венерические заболевания, ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты, тиф — отрицает.

По результатам проведенной работы — опроса, анализа амбулаторных карт и физикального осмотра — удалось оценить динамическую картину заболевания. В ходе сбора анамнеза пациентки стало известно, что ее мать вступила в сексуальную связь с двоюродным братом, после которой родился ребенок. До 3 месяцев ребенок был здоров. На 3 месяце мать отметила чрезмерную плаксивость ребенка. При осмотре педиатр, опираясь на физикальное обследование, предположил проблемы с пищеварительной системой ребёнка, именно вздутие живота. Проведенное лечение улучшило состояние ребенка. До 5 месяцев развитие младенца соответствовало норме, никаких жалоб зафиксировано не было. На 5 месяце жизни ребенок вновь стал плаксивым, у него открылась рвота. Мать также обратила внимание на изменившийся взгляд ребенка. После тщательного осмотра, было установлено косоглазие. Характерных проявлений болезни Вильсона-Коновалова на данном этапе жизни пациента выявлено не было. Специфические изменения, характерные для болезни были выявлены на 6 году, когда у ребенка при осмотре офтальмологом были обнаружены кольца Кайзера-Флейшера. Осмотр других специалистов выявил характерную для болезни Вильсона-Коновалова симптоматику, такие как — тяжёлое поражение печени, проявляющееся гепатопатией; дистонические

атаки (внезапное приступообразное повышение мышечного тонуса на фоне общей мышечной слабости, провоцируемое звуком, ярким светом, попыткой активно выполнить какое-либо движение), двигательные нарушения (тремор, произвольные движения); псевдобульбарный синдром (произвольный смех). Дальнейшее лечение осуществлялось в стационаре. Далее в возрасте 13 лет под влиянием гормональной перестройки состояние девочки ухудшилось: выявлен ряд симптомов, которые указывали на прогрессирование заболевания: острый (фульминантный) гепатит; невротическое поведение характеризующиеся неадекватной, болезненной манерой действий с сохранной критикой к происходящему (в отличии от психоза), также характеризующаяся навязчивыми, повторяющимися поступками, возникающими для достижения неудовлетворенных потребностей; гемолитическая анемия, дерматологические проявления «голубые ногтевые лунки», патология скелета: ранний остеопороз, артрит (воспаление суставов). Наиболее значительные отклонения были выявлены в возрасте 16 лет. Патология со стороны почек: аминокацидурия (выделение аминокислот с мочой), мочекаменная болезнь с болевым синдромом; со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит с присоединением сахарного диабета 1 типа, цирроз печени характерный с отложением меди в гепатоцитах; поражение глаз: появление колец Кайзера-Флейшера с характерным изменением цвета периферии роговицы на оттенки зелёного цвета; со стороны нервной системы и психики: изменения личности (перепады настроения с последующим обеднением эмоций, остановка в обучении и утрата имеющихся навыков и способностей, целей, интересов и мотивации, несостоятельность в удовлетворении своих потребностей с последующей утратой интереса к ним), мигреноподобные головные боли, была нарушена речь, замедленная реакция, заторможенная реакция на вопросы.

Анамнез заболевания: считает себя больной официально с 6-ти лет. Находилась под наблюдением участкового невролога, эндокринолога, гастроэнтеролога и окулиста. После осмотра окулиста, было выявлено кольца Кайзера-Флейшера, в возрасте 6 лет, после чего диагноз был подтвержден в течение недели. Ухудшение началось с 13 лет с октября 2015 года в период пубертатного созревания: усилился тремор рук, появился тремор в ногах и голове, нестабильность АД, ухудшение памяти.

Постоянная терапия: Проноран 100 мг в качестве терапии болезни Паркинсона (без эффекта), леркамен 10 мг, бисопролол 5 мг, сермион 5 мг.

Результаты гистологического исследования пациентки, проведённые посмертно, представили собой картину острой печеночной недостаточности. Визуализируются: некроз гепатоцитов, застой желчи, признаки фиброза печени.

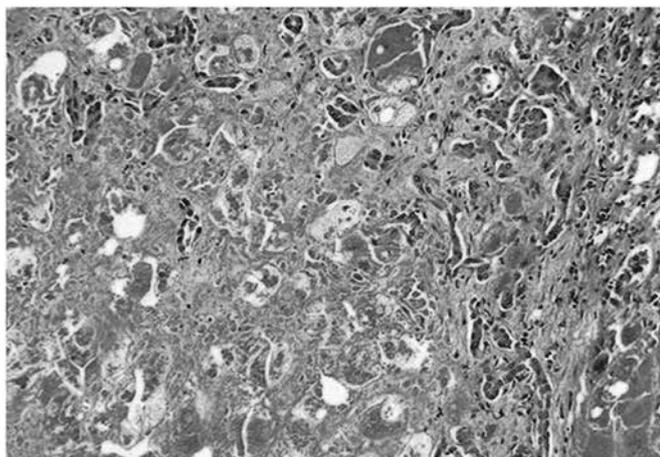


Рис. 1. Гистологическая картина печени: некроз гепатоцитов, застой желчи, признаки фиброза печени. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 40$

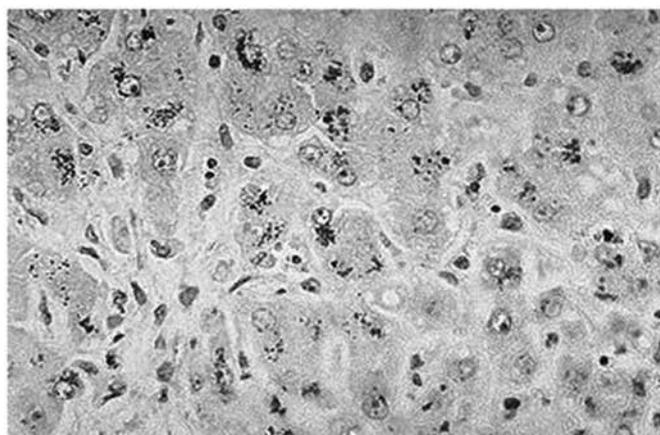


Рис. 2. Гистологическая картина спинного мозга. Окраска по методу Ниссля, увеличение $\times 40$

Обследование в стационаре: общего анализа крови: наблюдается понижение нейтрофилов (42,6 %) и повышение лимфоцитов (49,3 %). Биохимический анализ крови: наблюдается повышение общего уровня АЛТ (67,0 Ед/л), АСТ (84,0 Ед/л), общего билирубина (35,6 мкмоль/л), прямого билирубина (7,55 мкмоль/л), глюкозы (15,49 моль/л), ГГТП (99 Е/л) и меди в сыворотке (1891,0 мкг/л), а также снижение церулоплазмينا (15,42 мг/дл).

При исследовании суточной мочи наблюдается повышение меди (508 мкг/сут).

Далее рассмотрена серия исследований головного мозга пациентки. МРТ головного мозга от 5.12.2018 г. — МРТ — картина представлена симметричным повышением сигнала от задней ножки внутренней капсулы, среднего мозга, моста, от средних мозжечковых ножек и от спиноталамических трактов, наиболее вероятно, соответствует синдрому осмотической демиелинизации. МР-признаки воспалительных изменений придаточных пазух носа.

При МРТ исследовании 12.11.2019 г. сразу наблюдалось уменьшение объема головного мозга. Специфичным, но более редко встречающимся симптомом при данном заболевании на МРТ снимке является картина, напоминающая «лицо большой панды\ гигантской панды».

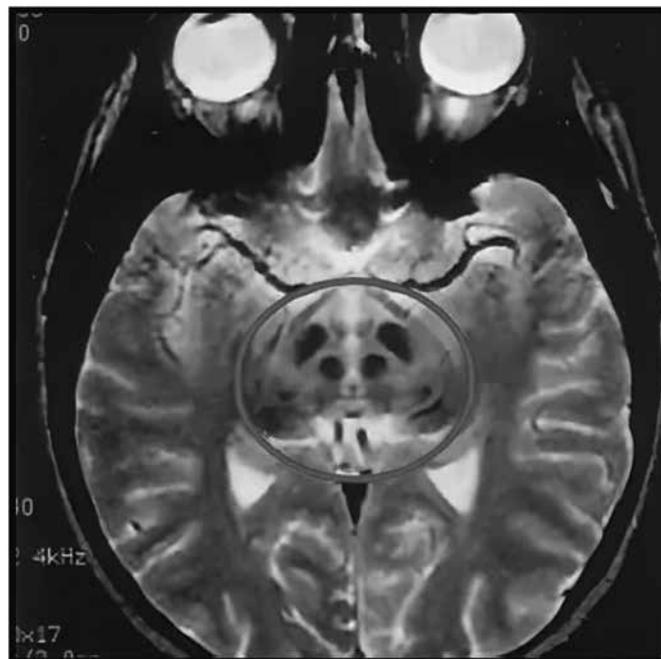


Рис. 3. При КТ от 10.02.2020 года в головном мозге наблюдалось увеличение желудочков, атрофия коры и ствола мозга

Обсуждение: В данном клиническом случае мы видим прогрессирование заболевания без этиотропной терапии. Пациентка получала лечение от экстрапирамидных нарушений, которого не давало положительного эффекта, и лечение сопутствующей патологии. Несмотря на выявление заболевания в возрасте 6 лет, в 17 лет пациентка была госпитализирована с печеночными, неврологическими и психическими нарушениями. По мимо указанных нарушений у пациентки имелась гипертоническая болезнь и сахарный диабет 1 типа. Также у пациентки имеется не благоприятный генетический фон, отец и мать пациентки, которые являются двоюродными братом и сестрой, что также увеличило вероятность наследования данной патологии. При оценке исследований головного мозга в динамике мы видим ухудшение состояния головного мозга. К сожалению, пациентка скончалась без специфического лечения.

Вывод: на данном примере мы видим, насколько важно вовремя начинать специфическую терапию. А также повышать осведомленность врачей о данном заболевании для наиболее ранней диагностики и начале своевременной терапии, так как такие больные в первую очередь попадают в поле зрения врачей терапевтов и врачей общей практики, а также врачей педиатров.

Также при выявлении заболевания в юношеском или подростковом возрасте необходимо повышать приверженность пациентов к лечению и как можно более

широкому объяснению родителям ребенка что при должном лечении и наблюдении их ребенок проживет долгую жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знания о редких заболеваниях и орфанных препаратах / [Электронный ресурс] // Orphanet website: [сайт]. — URL: https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=134
2. Гернер Е.А., Назаров В.Д., Федорова Т.Ф. и др. Клинико-лабораторная и молекулярно-генетическая диагностика болезни Вильсона-Коновалова. Российский неврологический журнал. 2019;24(3):10–18. doi: 10.30629/2658–7947–2019–24–3–10–18.
3. Chang I.J., Hahn S.H. The genetics of Wilson disease // *Handb. Clin. Neurol.* 2017. № 142. P. 19–34.
4. Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Поляков А.В. с.3207С>А Мутация гена АТР7В — наиболее частая причина гепатолентикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения // *Мед. генетика.* 2018. № 4. С. 25–30.
5. Красильникова, Е. Ю., Соколов, А.А. Анализ ситуации в сфере оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в период 2013–2015 годов. [Текст] / Е.Ю. Красильникова, А.А. Соколов // *Проблемы стандартизации в здравоохранение.* — 2016. — № . — С. 3–4.
6. Ткаченко М.К., Миронова Е.В., Козлов Ю.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2021, т. 31, № 2, с. 77–84.
7. Баранов А.А., Самсонов М.А. Организация питания и потребности в энергии и пищевых веществах. МР 2.3.1.0253–21.: Медицина, 2012.
8. Lucena-Valera A., Perez-Palacios D., Muñoz-Hernandez R., Romero-Gómez M., Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend // *World journal of hepatology.* 2021. V. 13. №6. P. 634
9. Багиров М.М., Чернобровкин А.Л., Сарвела Г.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона. *Клиническая медицина,* 2019, № 1, с. 21–26.
10. Болезнь Вильсона у детей: диагностика, течение и прогноз: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: код специальности 14.01.08 — педиатрия / Четкина Татьяна Сергеевна. — 2011 г. Шифр: Д2011-1738
11. Болезнь Вильсона у детей / под ред. А.Н. Суркова [и др.]. — М.: НМИЦ Б79 здоровья детей, 2019. — 84 с. — (Информационные материалы / Федеральное гос. авт. учреждение «Нац. мед. исслед. центр здоровья детей» М-ва здравоохранения Российской Федерации). ISBN 978-5-6043946-4-9
12. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Вильсона у детей
13. Оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечения пациентов, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими заболеваниями. болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация); научная статья, Номер: 5–6, 2015 год Страницы: 30–35
14. Jaber F.L., Sharma Y., Gupta S. Demonstrating potential of cell therapy for Wilson's disease with the Long-Evans cinnamon rat model // *Hepatocyte Transplantation: Methods and Protocols.* 2017. P. 161–178.
15. Павлов Б.В., Соколова А.И., Свиридова Д.И. Рассмотрение клинического случая болезни Вильсона-Коновалова [Текст] / Павлов Б.В., Соколова АИ., Свиридова Д.И. // *Алмазовский-молодежный-медицинский-форум.* — 2021. — № . — С. 407.

© Павлов Богдан Владимирович (DewollS@yandex.ru); Воронин Игорь Михайлович (voronin_tmb@mail.ru); Кузиев Иброхимджон Джахонбекович (kuzievibrohim@gmail.com); Губанов Дмитрий Сергеевич (dmitrij.gubanov@yandex.ru); Губанова Ксения Михайловна (kseniya1gubanova@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»