



РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УСТАНОВЛЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

¹О. А. Жигальцова-Кучинская, ¹Н. Н. Силивончик, ²С. А. Лихачев,
²И. В. Плешко, ¹А. А. Ключарева, ¹Г. Д. Ситник

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Введение. Оптимизация диагностики болезни Вильсона-Коновалова (БВК) – наиболее обсуждаемая проблема.

Цель исследования. Ретроспективная оценка результатов исследования при первом возникшем клиническом подозрении о заболевании у 102 пациентов с установленной БВК.

Материал и методы. Результаты лабораторных тестов и выявления колец Кайзера-Флейшера (ККФ) при первом возникшем клиническом подозрении о заболевании у 102 пациентов с установленной БВК.

Результаты. На I этапе определенный диагноз БВК на основании сочетания низкого уровня церулоплазмина в сыворотке крови и колец ККФ установлен у 17 пациентов (16,7%; 95% ДИ 10,7-25,1), критического снижения уровня церулоплазмина – у 4 (3,9%; 05% ДИ 1,5-9,7). После II этапа, включавшего определение суточной экскреции меди с мочой, частота определенного диагноза БВК достигла 24,5% (95% ДИ 17,2-33,7). После III этапа (генотипирование на носительство мутаций АТР7В гена) – 56,9% (95% ДИ 47,2-66,1). Повышение свободной меди сыворотки крови установлено в 54,9% (95% ДИ 41,4-67,7) случаев.

Выводы. При первом возникшем клиническом подозрении на БВК первичное поэтапное офтальмологическое, лабораторное и молекулярно-генетическое исследование позволило установить диагноз БВК только в 56,9% (95% ДИ 56,9; 47,2-66,1) случаев. Достаточно высокая частота выявления повышенного уровня свободной меди в сыворотке крови (54,9%, 95% ДИ 41,4-67,7) дает основание использовать тест в силу большей доступности в сравнении с определением суточной экскреции меди с мочой при диагностике БВК.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, диагноз, медь, АТР7В.

INITIAL ASSESSMENT FINDINGS IN PATIENTS WITH CONFIRMED WILSON'S DISEASE

¹O. A. Zhigaltsova-Kuchinskaya, ¹N. N. Silivontchik, ²S. A. Likhachev,
²I. V. Pleshko, ¹A. A. Klyuchareva, ¹G. D. Sitnik

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

²National Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Background. The optimization of Wilson's disease (WD) diagnosis is one of the most disputable problem.

Objective. The retrospective study of initial assessment findings under clinical suspicion for WD in 102 patients with the confirmed diagnosis.

Material and methods. The results of laboratory tests and Kaiser-Fleischer rings (KF rings) identification under clinical suspicion for WD in 102 patients with the confirmed diagnosis.

Results. At stage I, 17 patients (16.7%; 95% CI 10.7–25.1) were defined as having clinically definitive WD based on the combination of low serum ceruloplasmin and KF rings, 4 patients (3.9%; 95% CI 1.5–9.7) – based on the drop of ceruloplasmin level. After stage II, involving 24-hour urinary copper excretion evaluation, the rate of definitive diagnosis of WD reached 24.5% (95% CI 17.2–33.7). After stage III (genotyping for carriage of ATP7B gene mutations) – 56.9% (95% CI 47.2–66.0). Serum free copper increase was found in 54.9% (95% CI 41.4–67.7) of cases.

Conclusions. Under clinical suspicion for WD, initial structured ophthalmological, laboratory and molecular-genetic assessment ensured the diagnosis of WD only in 56.9% (95% CI 56.9; 47.2–66.1). Frequent detection of serum free copper increase (54.9%, 95% CI 41.4–67.7) allows to use this test due to its greater availability as compared with 24-hour urinary copper excretion evaluation in WD diagnostics.

Keywords: Wilson disease, diagnosis, copper, ATP7B.

Автор, ответственный за переписку

Краснов Аркадий Олегович – канд. мед. наук,
Государственное автономное учреждение здравоохранения
«Кузбасская клиническая больница скорой помощи им.
М. А. Подгорбунского»;
e-mail: aokrasnov@mail.ru

Corresponding author:

Krasnov Arkady Olegovich – PhD (Medicine); State
Autonomous Healthcare Institution «Kuzbass Clinical Emergency
Hospital named after M. A. Podgorbunsky»;
e-mail: aokrasnov@mail.ru

Для цитирования: Результаты первичного обследования пациентов с установленной болезнью Вильсона-Коновалова / О. А. Жигальцова-Кучинская, Н. Н. Силивончик, С. А. Лихачев, И. В. Плешко, А. А. Ключарева, Г. Д. Ситник // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 2. С. 161-167. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-161-167>

For citation: Zhigaltsova-Kuchinskaya OA, Silivontchik N N, Likhachev SA, Pleshko IV, Klyuchareva AA, Sitnik GD. Primary examination results of patients with established Wilson disease. *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(2):161-167. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-161-167>

Введение

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефицитом транспортера АТР7В, обеспечивающего инкорпорацию меди в церулоплазмин, трансмембранный транспорт и выведение с желчью меди, что приводит к избыточному накоплению в печени, мозге, роговице глаза и других органах с последующим их повреждением [1]. Вызвана гомозиготными или компаундными гетерозиготными мутациями гена АТР7В, описано более 800 мутаций, ассоциированных с БВК. Манifestирует заболевание широким спектром симптомов со стороны печени (от отклонения лабораторных тестов до клинических проявлений цирроза печени, его осложнений и острой печёночной недостаточности), неврологических нарушений, может протекать и бессимптомно [2, 3, 4].

В последние годы наблюдается интерес к проблеме БВК, что подтверждается количеством публикаций в ведущих мировых журналах. Результаты популяционных и генетических исследований свидетельствуют о том, что БВК уже не может рассматриваться как редкое заболевание [5-10].

Возможности фармакотерапии хелатирующими средствами и солями цинка, способными изменить естественное течение заболевания, с одной стороны, и риск потенциально фатального прогноза, с другой, требуют подозревать БВК у всех пациентов с необъяснимыми биохимическими отклонениями со стороны печени или неврологическими симптомами. Несмотря на наличие руководящих принципов диагностики и лечения пациентов с БВК [11, 12], в том числе в нашей стране [13-16], на практике возникает ряд вопросов, на которые найти ответы удается не всегда, что подчеркивают исследователи разных стран [1, 17-19]. Таким образом, оптимизация диагностики БВК и в 2021 г. – наиболее обсуждаемая проблема.

Цель исследования – ретроспективная оценка результатов исследования при первом возникшем клиническом подозрении на наличие БВК.

Материал и методы

Изучены результаты первоначального поэтапного лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического исследования 102 пациентов с установленной БВК. Основанием для исследования были отклонения лабораторных печёночных тестов, неврологические или пси-

хические симптомы неясного происхождения, а также принадлежность к семье пациента с БВК в качестве sibsa в связи с высокой претестовой вероятностью, позволяющей отнести пациента к целевой группе для организации поэтапного обследования с выполнением скрининговых и уточняющих тестов, при необходимости – молекулярно-генетического исследования. У детей и подростков диагностический поиск проводился в контексте установления этиологии заболевания печени. Возраст появления первых клинических симптомов, которые могли быть проявлением БВК, – от 3 до 49 лет; 95% доверительный интервал (ДИ) среднего возраста дебюта 21,7-26,7 года. Из 102 пациентов у 17 признаки заболевания возникли в возрасте от 3 до 15 лет, у 13 – в 16-18 лет. В дебюте заболевания 31% пациентов имели лабораторные признаки снижения объема функциональной ткани печени. Период времени от момента появления первых симптомов, которые могли быть проявлением БВК, до установления диагноза у 40 пациентов составлял менее 1 года, у 23 – 1-2 года, у 12 – 3-4 года, у 16 – 5-10 лет, у 11 – более 10 лет (максимально 24 года). Оценка результатов исследования проводилась с позиции принятия решения по диагнозу в соответствии с диагностической шкалой БВК (8th International Meeting on Wilson's Disease, Leipzig, 2001) [12]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Результаты обработаны методами непараметрической статистики – медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, 25 и 75 квартили (P25 и P75), абсолютные значения и относительные величины (%) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При сравнительном анализе качественного (бинарного) признака двух независимых выборок использовали двусторонний тест точного критерия Фишера χ^2 . Вероятность справедливости нулевой гипотезы признавалась при значениях $P > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты I этапа – скрининговые исследования, включающие определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови и колец Кайзера-Флейшера (ККФ), представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, классическое сочетание ККФ и низкого уровня церулоплазмينا сыворотки крови наблюдалось только у 17 пациентов, в том числе у одного – с критическим уровнем церулоплазмينا. Стоит

Таблица 1. – Результаты скрининговых тестов у пациентов с БВК (n=102)

Table 1. – Results of screening tests in patients with WD (n=102)

Результаты скрининговых тестов	n	%	95% ДИ
Наличие ККФ (все случаи)	42	41,2	31,5-50,9
Низкий уровень церулоплазмина (все случаи)	52	51,0	41,1-60,8
Критически низкий уровень церулоплазмина (менее 5 мг/л)	5	4,9	0,6-9,2
Наличие ККФ + низкий уровень церулоплазмина (включая случаи критически низкого уровня)	17	16,7	9,3-24,0
Отсутствие ККФ и нормальный уровень церулоплазмина	32	31,3	22,2-40,5

отметить, что у 32 (31,3%; 95% ДИ 22,2-40,5%) из 102 пациентов с установленным впоследствии диагнозом БВК при первичном исследовании ни один из двух базовых скрининговых тестов не был положительным. Скрининговое исследование позволило принять решение по диагнозу в соответствии с диагностической шкалой БВК (8th International Meeting on Wilson's Disease, Leipzig, 2001) (табл. 2).

Таким образом, на I этапе на основании скрининговых тестов определен диагноз БВК выставлен у 21 пациента (20,6%; 95% ДИ 12,8-28,6) – по сочетанию снижения уровня церулоплазмина и наличию ККФ или по критическому снижению уровня церулоплазмина. Остальные пациенты (n=81) ввиду высокого клинического подозрения на наличие БВК, а также 21 – с определенным диагнозом БВК были направлены на следующий этап для выполнения уточняющего теста суточной экскреции меди с мочой.

Таблица 2. – Варианты заключений по результатам скринингового исследования у пациентов с БВК

Table 2. – Options for conclusions based on the results of a screening study in patients with WD

Результаты скринингового исследования	Диагноз БВК определенный n (%; 95% ДИ)	Диагноз БВК возможный n (%; 95% ДИ)	Диагноз БВК очень маловероятный n (%; 95% ДИ)
	≥4 балла	3 балла	≤2 балла
ККФ + сниженный уровень церулоплазмина	17 (9,3-24,0)		
Критически низкий уровень церулоплазмина	4 (0,01-0,1)		
ККФ + нормальный уровень церулоплазмина		25 (12,6-28,6)	
Отсутствие ККФ + сниженный, но не критический уровень церулоплазмина		31 (22,2-40,5)	
Отсутствие ККФ + нормальный уровень церулоплазмина			25 (22,2-40,5)
Итого	21 (20,6; 12,8-28,6)	56 (52,0; 42,1-61,8)	25 (31,4; 22,2-40,5)

Как показал анализ, на II этапе только у части пациентов (у 37 из 102; 36,3%, 95% ДИ 27,6-45,9) экскреция меди оказалась повышенной (превышала диагностический уровень 0,1 мг), в том числе у 10 из 17 – с положительными результатами обоих скрининговых тестов и, наоборот, у 7 из 32 пациентов с нормальным уровнем церулоплазмина и без ККФ базальная суточная экскреция меди с мочой была повышена (табл. 3).

Таблица 3. – Результаты исследования суточной экскреции меди с мочой у пациентов при разных результатах скрининговых тестов

Table 3. – Results of a study of daily urinary copper excretion in patients with different results of screening tests

Результаты скрининговых тестов	n	Число пациентов с повышенным уровнем экскреции меди с мочой
ККФ + сниженный уровень церулоплазмина	17	10
Критически низкий уровень церулоплазмина	4	2
ККФ + нормальный уровень церулоплазмина	25	6
Отсутствие ККФ + сниженный, но не критически низкий уровень церулоплазмина	31	12
Отсутствие ККФ + нормальный уровень церулоплазмина	25	7

В таблице 4 представлены результаты исследования базальной суточной экскреции меди с мочой в селективных по результатам скринингового исследования I этапа группах, сформированных в зависимости от заключений о диагнозе БВК.

Таблица 4. – Результаты исследования суточной экскреции меди с мочой у пациентов с разными результатами скрининговых тестов I этапа
Table 4. – Results of a study of daily urinary copper excretion in patients with different results of stage I screening tests

Результаты скрининговых тестов I этапа	n	Число пациентов с повышенной экскрецией меди с мочой
		абс.
Диагноз определен	21	12
Диагноз возможный	56	18
Диагноз болезни не подтвержден	25	7

Таким образом, на II этапе с использованием определения суточной экскреции меди с мочой дополнительно подтвержден диагноз у 18 из 56 пациентов с возможным диагнозом и у 7 из 25 – с маловероятным. Вместе с тем по результатам I этапа у 12 пациентов экскреция меди не превышала норму. Всего при скрининговом исследовании в сочетании с определением суточной экскреции меди с мочой диагноз БВК установлен у 46 (45,1%, 95% ДИ 36,8-53,4) из 102 пациентов. В остальных 56 случаях для подтверждения диагноза потребовались молекулярно-генетический анализ и/или повторные исследования.

Таблица 5. – Характеристика результатов лабораторного исследования у пациентов с БВК

Table 5. – Characteristics of laboratory test results in patients with WD

Число положительных тестов	Варианты результатов лабораторного и офтальмологического исследования	Количество пациентов (n=102)		
		абс.	%	95% ДИ
1	ККФ	19	18,6	12,3-27,3
	Снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови	16	15,7	9,9-23,9
	Повышенная суточная экскреция меди с мочой	7	6,9	3,4-13,5
2	ККФ + снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови	7	6,9	3,4-13,5
	ККФ + повышенная суточная экскреция меди с мочой	6	5,9	2,7-12,2
	Снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови + повышенная суточная экскреция меди с мочой	12	11,8	6,9-19,5
3	ККФ + снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови + повышенная суточная экскреция меди с мочой	10	9,8	5,4-17,1
0	Результаты всех тестов отрицательные	25	24,5	17,2-33,7

Таблица 6. – Характеристика генотипов у обследованных пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова

Table 6. – Characterization of genotypes in the examined patients with WD

Генотипы гена АТР7В	Вид	n	%
H1069Q/H1069Q	Гомозиготы H1069Q	17	35
H1069Q/N	Гетерозиготы H1069Q	19	40
H1069Q/?	Компаундгетерозиготы	2	4
T1086A/?	Компаундгетерозиготы	2	4
?/?	Гомозиготы	8	17

В значительной части случаев первичного обследования пациенты не имели всего набора базовых для БВК клинико-лабораторных показателей (частота позитивных результатов разных тестов и их комбинаций представлена в табл. 5).

Ни один из тестов и даже их сочетаний при отрицательных результатах не стал в достаточной степени исключающим БВК, что значительно снижало возможность установления диагноза при однократном обследовании.

Молекулярно-генетическое исследование (генотипирование на носительство мутаций АТР7В гена – III этап) выполнено 48 пациентам, из них 12 – с негативными и 36 – с положительными результатами биохимического и офтальмологического исследования (табл. 6).

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование позволило подтвердить диагноз БВК еще у 12 пациентов с негативными результатами биохимического и/или офтальмологического исследования.

Гомозиготное состояние по основной мутации H1069Q установлено в 35% случаев, гетерозиготное – в 40%. В двух случаях (4%) аллель H1069Q присутствовал в гетерозиготном состоянии, вариант второго патологического аллеля неизвестен. В четырех случаях пациенты были компаунд-гетерозиготами: у двух пациентов выявлено гетерозиготное носительство H1069Q, у двух – редкой мутации T1086A, вариант мутации во втором аллеле не установлен. Представленность различных мутаций АТР7В имеет этнические особенности, что, возможно, опре-

деляет разнообразие манифестации и течения БВК [5-9]. По данным К. У. Вильчука и соавт. (2008), в Беларуси H1069Q присутствует в 63% мутантных аллелей, в том числе в 57% случаев – при наличии печёночных проявлений [13].

Сводные результаты первичного поэтапного обследования пациентов с БВК (без учета исследования меди в сыворотке крови) демонстрируют частоту установления диагноза при первичном обследовании пациентов с клиническим подозрением на БВК – 56,9% (95% ДИ 47,2-66,1) (табл. 7).

Таблица 7. – Установление диагноза БВК на разных этапах первичного обследования

Table 7. – Establishing the diagnosis of WD at various stages of the initial examination

Этапы диагностики, тесты	Количество пациентов с установленным диагнозом БВК, n (%; 95% ДИ)
I этап (скрининговые тесты)	
Сочетание низкого уровня церулоплазмينا и наличия ККФ	17 (16,7; 10,7-25,1)
Критическое снижение уровня церулоплазмينا	4 (3,9; 1,5-9,7)
II этап (подтверждающие тесты)	
Суточная экскреция меди с мочой >0,1 мг/сут	25 (24,5; 1,54-9,7)
III этап (молекулярно-генетическое исследование)	
Обнаружение мутаций гена АТР7В	12
Всего	58 (56,9; 47,2-66,1)

Исследование меди в сыворотке крови не является рутинным тестом, но как тест технический, используется для определения не связанной с церулоплазмином (свободной) меди при контроле лечения (в данном исследовании в качестве диагностического тест не использовался). Анализ публикаций последних лет показывает интерес к данным параметрам в контексте диагностики БВК [1]. Обычно при БВК повышается уровень свободной меди и снижается – связанной (пропорционально уменьшению церулоплазмينا в сыворотке крови). Количество (свободной) меди в сыворотке крови здорового человека мало, не превышает 0,3 мкг%, при БВК обычно более 10 мкг% (у лиц с клиническими проявлениями более 20 мкг%) [1]. В нашем исследовании общая медь была определена у 61, свободная – у 51 пациента (табл. 8).

Концентрации как общей, так и свободной меди широко колебались, а максимальные значения свободной меди были высокими, хотя верхний квартиль не превышал 28,4 мкг % (P75). Повышение концентрации свободной меди установлено у 28 (54,9%, 95% ДИ 41,4-67,7; n=51), что превышало, хотя и статистически не значи-

Таблица 8. – Концентрация меди сыворотки крови у пациентов с БВК при первом обследовании

Table 8. – Serum copper concentration in patients with WD at the first examination

Виды меди сыворотки крови	n	Min	Max	Me	P25	P75
Общая медь, мкг %	61	0,61	180,0	18,4	37,2	81,6
Свободная медь, мкг %	51	0	157,3	18,4	0	28,4

мо, частоту других показателей обмена железа, прежде всего суточной экскреции меди с мочой ($\chi^2=1,87$, $p=0,17$). Исследователи считают важным определение только свободной меди, поскольку общая медь сыворотки крови в основном отражает количество меди, связанной с церулоплазмином, а свободная медь указывает на увеличение концентрации не связанной с церулоплазмином меди. При этом ввиду нарушенной инкорпорации меди в молекулу церулоплазмينا может быть обнаружен низкий уровень общей меди в сыворотке крови, даже несмотря на то, что концентрация свободной меди (связанная с альбумином медь или медь, не связанная с церулоплазмином) может быть повышена [1].

Таким образом, проведенное при первом возникшем клиническом подозрении исследование 102 пациентов, основанное на актуальных руководствах, позволило установить диагноз БВК у 58 (56,9%; 95% ДИ 47,2-66,1) и не дало результата у 43,1% (95% ДИ 34,0-52,8). Вместе с тем диагноз БВК у пациентов был поставлен при последующих исследованиях благодаря целенаправленному поиску. Период времени от момента появления первых симптомов, которые могли быть проявлением БВК, до установления диагноза у большинства пациентов был достаточно длительным, что обусловлено рядом причин: неопределенностью симптоматики, организационными трудностями выполнения специальных тестов, их негативными результатами (табл. 9).

Таблица 9. – Сроки от начала клинических проявлений до установления диагноза БВК

Table 9. – Timeframe from the onset of clinical manifestations to the establishment of the diagnosis of WD

Сроки	Пациенты, n=98	
	абс.	%
менее 6 месяцев	10	10
6-11 месяцев	30	31
1-2 года	23	24
3-4 года	12	12
5-10 лет	12	12
более 10 лет (максимально – 24 года)	11	11

Проведенный ретроспективный анализ результатов первичного поэтапного офтальмологического, лабораторного и молекулярно-генетического исследования в большой группе пациентов (n=102) при высокой претестовой вероятности БВК позволил оценить частоту положительных результатов каждого теста и их комбинаций. Полученные данные имеют значительный научный и практический интерес, так как расширяют познания в отношении формирования и диагностики БВК.

Выводы

1. При первом возникшем клиническом подозрении на БВК первичное поэтапное офтальмо-

логическое, лабораторное и молекулярно-генетическое исследование позволило установить диагноз БВК только в 56,9% (95 % ДИ 56,9; 47,2-66,1) случаев.

2. Ни офтальмологический (кольца Кайзера-Флейшера), ни один из лабораторных тестов (церулоплазмин сыворотки крови, суточная экскреция меди с мочой) при отрицательных их результатах не является исключающим БВК.

3. Достаточно высокая частота повышенного уровня свободной меди в сыворотке крови (54,9%, 95% ДИ 41,4-67,7; n=51) дает основание использовать тест в диагностике БВК в силу большей доступности в сравнении с определением суточной экскреции меди с мочой.

References

- Lucena-Valera A, Perez-Palacios D, Muñoz-Hernandez R, Romero-Gómez M, Ampuero J. Wilson's disease: Revisiting an old friend. *World J Hepatol.* 2021;13(6):634-649. doi: 10.4254/wjh.v13.i6.634.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- Dong Y, Wang RM, Yang GM, Yu H, Xu WQ, Xie JJ, Zhang Y, Chen YC, Ni W, Wu ZY. Role for Biochemical Assays and Kayser-Fleischer Rings in Diagnosis of Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):590-596. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.044.
- Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):534-542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837.
- Choe EJ, Choi JW, Kang M, Lee YK, Jeon HH, Park BK, Won SY, Cho YS, Seo JH, Lee CK, Chung JB. A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016. *Sci Rep.* 2020;10(1):14041. doi: 10.1038/s41598-020-70976-1.
- Moreno-Marro S, Barrachina-Bonet L, Páramo-Rodríguez L, Alonso-Ferreira V, Guardiola-Villarrog S, Vicente E, García-López M, Palomar-Rodríguez J, Zoni AC, Zurriaga Ó, Cavero-Carbonell C. [Wilson's disease in Spain: validation of sources of information used by the Rare Diseases Registries]. *Gac Sanit.* 2021;35(6):551-558. doi: 10.1016/j.gaceta.2020.07.011. (Spanish).
- Sipilä JOT, Hietala M, Kytö V, Kaasinen V. Wilson's Disease in Finland: A Nationwide Population-Based Study. *Mov Disord.* 2020;35(12):2323-2327. doi: 10.1002/mds.28207.
- Tampaki M, Gatselis NK, Savvanis S, Koullias E, Saitis A, Gabeta S, Deutsch M, Manesis E, Dalekos GN, Koskinas J. Wilson disease: 30-year data on epidemiology, clinical presentation, treatment modalities and disease outcomes from two tertiary Greek centers. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(12):1545-1552. doi: 10.1097/MEG.0000000000001670.
- Yamaguchi H, Nagase H, Tokumoto S, Tomioka K, Nishiyama M, Takeda H, Ninchoji T, Nagano C, Iijima K, Nozu K. Prevalence of Wilson disease based on genome databases in Japan. *Pediatr Int.* 2021;63(8):918-922. doi: 10.1111/ped.14565.
- Harada M. Diagnosis for Wilson disease: this disease may not be a rare disease. *J Gastroenterol.* 2021;56(1):114-115. doi: 10.1007/s00535-020-01752-1.
- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology.* 2003;37(6):1475-92. doi: 10.1053/jhep.2003.50252.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56(3):671-85. doi: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
- Vilchuk KU, Gusina NB, Dubovik SV, Budejko ES, inventors; Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr "Mat i ditja", assignee. Biohimicheskaja i molekularno-geneticheskaja diagnostika bolezni Konovalova-Vilsona. Instrukcija po primeneniju BY № 100-1006. 23.05.2008. Minsk; 2008. 11 p. (Russian).
- Lihachev SA, Pleshko IV, inventors; Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr nevrologii i neirohirurgii, assignee. Metod klinicheskoi diagnostiki i nabljudenija pacientov s boleznju Vilsona-Konovalova, chlenov ih semej. Instrukcija po primeneniju BY № 215-1212. 20.12.12. Minsk; 2012. 8 p. (Russian).
- Silivonchik NN, Gusina NB, Rumjanceva NV, Zhigalcova OA, Adamenko EI, Danilenko NG, Kushnerevich EI, Sivickaja LN, Jagovdik-Telezhnaja EN, inventors; Belorusskaja medicinskaja akademija posleddiplomnogo obrazovanija; Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr "Mat i ditja"; Institut genetiki i citologii NAN Belarusi; Belorusskij gosudarstvennyj medicinskij universitet, assignee. Algoritmy diagnostiki, lechenie i monitoring nasledstvennyh zabolevanij pecheni. Instrukcija po primeneniju BY № 093-0612. 12.06.2013. Minsk; 2012. 12 p. (Russian).
- Gorgun JuV, Marahovskij JuH, Pimanov SI, Silivonchik NN, Portjanko AS, Fedoruk AM; Ministerstvo zdravoochranenija Respubliki Belarus. Diagnostika i lechenie pacientov s zabolevanijami organov pishchevarenija. Klinicheskij protokol BY № 90. 21.07.2016. Minsk; 2016. 212 p. (Russian).
- Di Dato F, Iorio R. Wilson disease: Many guidelines but still many unsolved doubts. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):139-140. doi: 10.1016/j.dld.2020.11.002.
- Moini M, To U, Schilsky ML. Recent advances in Wilson disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:21. doi: 10.21037/tgh-2020-02.
- García-Villarreal L, Hernández-Ortega A, Sánchez-Monteagudo A, Peña-Quintana L, Ramírez-Lorenzo T, Riaño M, Moreno-Pérez R, Monescillo A, González-Santana D, Quiñones I, Sánchez-Villegas A, Olmo-Quintana V, Garay-Sánchez P, Espinós C, González JM, Tugores A. Wilson disease: revision of diagnostic criteria in a clinical series with great genetic homogeneity. *J Gastroenterol.* 2021;56(1):78-89. doi: 10.1007/s00535-020-01745-0.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Жигальцова-Кучинская Ольга Александровна, Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6887-4917

Силивончик Наталья Николаевна, д-р мед. наук, проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8070-7385

Лихачев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, проф., Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии; e-mail: sergeiikhachev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6019-042X

Плешко Инесса Валентиновна, канд. мед. наук, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии; e-mail: inessavpcom@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6473-050X

Ключарева Анна Александровна, д-р мед. наук, проф., Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6420-289X

Ситник Геннадий Демьянович, канд. мед. наук, доц., Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: sitnik103@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Zhigaltsova-Kuchinskaya Olga, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6887-4917

Silivontchik Natalia, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8070-7385

Likhachev Sergey, PhD, MD (Medicine), Professor; National Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery; e-mail: sergeiikhachev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6019-042X

Pliashko Inesa, PhD (Medicine); National Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery; e-mail: inessavpcom@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6473-050X

Klyuchareva Anna, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: aklyuchareva@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6420-289X

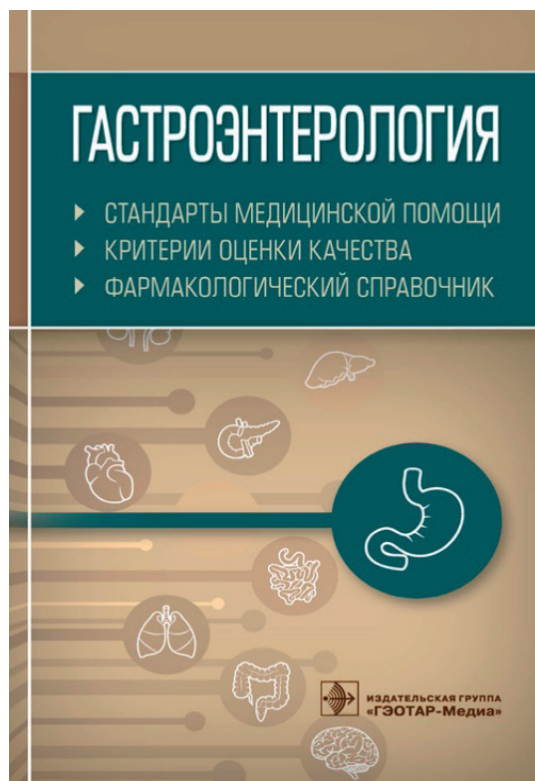
Sitnik Hennadij, PhD (Medicine), Associate Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: sitnic103@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Поступила: 28.09.2021

Принята к печати: 20.10.2021

Received: 28.09.2021

Accepted: 20.10.2021



Гастроэнтерология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества. Фармакологический справочник. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 472 с. – ISBN 978-5-9704-6412-0.

Статья 37 Федерального закона № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” содержит норму об организации и оказании медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе клинических рекомендаций (критериев оценки качества) и с учетом стандартов медицинской помощи.

В справочнике собраны все актуальные стандарты и порядки оказания медицинской помощи взрослому населению и детям по профилю “гастроэнтерология”. Стандарты сгруппированы по условиям оказания медицинской помощи, что облегчает поиск нужной информации. В издание включены выдержки из приказа по критериям оценки качества медицинской помощи и профессиональный стандарт врача-гастроэнтеролога. В конце книги дан краткий справочник лекарственных средств, указанных в стандартах медицинской помощи. Для удобства поиска все лекарства распределены по группам в соответствии с анатомо-терапевтико-химической классификацией.

Издание предназначено врачам-гастроэнтерологам, терапевтам, педиатрам, врачам общей практики, онкологам, колопроктологам, клиническим фармакологам, организаторам здравоохранения, работникам фондов ОМС и страховых компаний, а также специалистам, ответственным за контроль качества и безопасности медицинской деятельности.