

# ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Курбатова О.В.<sup>1</sup>, Купцова Д.Г.<sup>1</sup>, Безрукавникова Л.М.<sup>2</sup>,  
Радыгина Т.В.<sup>1</sup>, Мовсисян Г.Б.<sup>1</sup>, Анушенко А.О.<sup>1</sup>, Комарова А.Д.<sup>1</sup>,  
Потапов А.С.<sup>1,3</sup>, Петричук С.В.<sup>1</sup>, Фисенко А.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Резюме.** В основе патогенеза болезни Вильсона–Коновалова (БВ) лежит нарушение экскреции меди, которое приводит к его избыточному накоплению в тканях. При БВ характерна гиперкупренилурия. Токсическое действие меди на ткань печени может проявляться в форме жировой дистрофии гепатоцитов, гепатита, фиброза и цирроза печени. Цель работы – оценить иммунный статус у детей с БВ в зависимости от стадии фиброза печени. Обследовано 53 пациента с БВ в возрасте от 6 до 18 лет. Стадию фиброза печени оценивали методом транзитной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSence, Франция). Исследование иммунного статуса лимфоцитов периферической крови выполнено на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США). В лимфоидном регионе оценивали относительное количество В-лимфоцитов (В1 и В2-популяции), НК-клеток, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, активированных Т-хелперов. Все показатели иммунного статуса пациентов были пересчитаны в процентах отклонения от возрастной нормы. Массовую концентрацию меди в суточной моче определяли атомно-абсорбционным методом с помощью спектрометра AAnalyst 800. Статистическая обработка выполнена программой Statistica10.0. Для пациентов с БВ характерно увеличение Т-хелперов, регуляторных Т-клеток, Th17-лимфоцитов и активированных Т-хелперов на фоне снижения цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток по сравнению с нормой. Количество В-клеток не зависит от стадии фиброза печени и находится на нижней границе нормы или снижено. С увеличением стадии фиброза

## Адрес для переписки:

Курбатова Ольга Владимировна  
ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ  
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1.  
Тел: 8 (499) 134-13-98.  
Факс: 8 (499) 134-70-01.  
E-mail: putintseva@mail.ru

## Address for correspondence:

Kurbatova Olga V.  
National Medical Research Center for Children's Health  
119296, Russian Federation, Moscow,  
Lomonosovsky ave., 2, bldg 1.  
Phone: 7 (499) 134-13-98.  
Fax: 7 (499) 134-70-01.  
E-mail: putintseva@mail.ru

## Образец цитирования:

О.В. Курбатова, Д.Г. Купцова, Л.М. Безрукавникова, Т.В. Радыгина, Г.Б. Мовсисян, А.О. Анушенко, А.Д. Комарова, А.С. Потапов, С.В. Петричук, А.П. Фисенко «Особенности иммунного статуса у детей с болезнью Вильсона–Коновалова при разных стадиях фиброза печени» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 453-460.  
doi: 10.46235/1028-7221-1193-FOI

© Курбатова О.В. и соавт., 2022

## For citation:

O.V. Kurbatova, D.G. Kuptsova, L.M. Bezrukavnikova, T.V. Radygina, G.B. Movsisyan, A.O. Anushenko, A.D. Komarova, A.S. Potapov, S.V. Petrichuk, A.P. Fisenko "Features of immune status in children with Wilson–Kononov disease at different stages of liver fibrosis", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 453-460.  
doi: 10.46235/1028-7221-1193-FOI

DOI: 10.46235/1028-7221-1193-FOI

печени увеличивается количество В1- и уменьшается В2-лимфоцитов. Содержание меди в моче у обследованных пациентов изменялось от 19 до 835 мкг/сут, было выше нормативных значений у 88% детей и составляло  $Me = 175$  мкг/сут (71-330). Получены корреляционные зависимости концентрации меди в моче и степени отклонения иммунного статуса ( $R = 0,63$ ): увеличивается концентрация меди в моче при увеличении количества Th17-лимфоцитов, В1-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток и при снижении количества В2-лимфоцитов. У детей с БВ при наличии кольца Кайзера–Флейшера получено достоверное снижение популяции цитотоксических Т-лимфоцитов ( $p = 0,034$ ). Показатели клеточного иммунитета у детей с БВ являются информативным инструментом для оценки степени тяжести поражения печени.

*Ключевые слова:* дети, болезнь Вильсона–Коновалова, фиброз печени, лимфоциты, проточная цитометрия

## FEATURES OF IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH WILSON–KONOVALOV DISEASE AT DIFFERENT STAGES OF LIVER FIBROSIS

Kurbatova O.V.<sup>a</sup>, Kuptsova D.G.<sup>a</sup>, Bezrukavnikova L.M.<sup>b</sup>,  
Radygina T.V.<sup>a</sup>, Movsisyan G.B.<sup>a</sup>, Anushenko A.O.<sup>a</sup>, Komarova A.D.<sup>a</sup>,  
Potapov A.S.<sup>a,c</sup>, Petrichuk S.V.<sup>a</sup>, Fisenko A.P.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> N. Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Abstract.** The pathology in Wilson–Conovalov disease (WCD) results from impaired excretion of copper, thus leading to its excessive accumulation in tissues. Hypercupreniluria is characteristic to the WCD. Toxic effects of copper on liver tissue can manifest as fatty degeneration of hepatocytes, hepatitis, fibrosis and cirrhosis. Purpose of the present work was as follows: estimation of immune status in children with WD depending on the stage of liver fibrosis. Fifty-three patients with WCD aged 6 to 18 years, were examined. The stage of liver fibrosis was assessed by transient liver elastography using FibroScan F502 (EchoSence, France). The immune status of peripheral blood lymphocytes was examined using CYTOMICS FC500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA). The relative numbers of B lymphocytes (B1 and B2 populations), NK cells, T helper cells, cytotoxic T lymphocytes, Th17 lymphocytes, regulatory T cells, activated T helper cells were assessed in the lymphoid area. All indices of the patients' immune status were recalculated for percentage of deviation from the age-dependent reference values. Mass concentration of copper in daily urine was determined by atomic absorption method using "AAAnalyst 800" spectrometer. Statistical processing was performed by Statistica10.0 program. The WCD patients are characterized by an increase of T helpers, regulatory T cells, Th17 lymphocytes and activated T helpers, along with decrease of cytotoxic T lymphocytes and NK cells against normal levels. The number of B cells did not depend on the stage of liver fibrosis and was at the lower limit of normal range, or decreased. Upon increase of the liver fibrosis stage, the number of B1 lymphocytes increases and B2 lymphocytes become decreased. The urinary copper content in the examined patients varied from 19 to 835  $\mu\text{g/day}$ , being higher than the reference values in 88% of children, with median value of 175  $\mu\text{g/day}$  (71-330). A correlation between urinary copper concentration and degree of immune status deviation was revealed ( $R = 0.63$ ): urinary copper concentration was increased when the number of Th17 lymphocytes, B1 lymphocytes and regulatory T cells became higher, and when the number of B2 lymphocytes decreased. A significant decrease in the population of cytotoxic T lymphocytes ( $p = 0.034$ ) was observed in children with WCD in the presence of Kaiser–Fleischer ring. Indexes of cellular immunity in children with WCD are an informative tool to assess the severity of liver damage.

*Keywords:* children, Wilson–Konovalov disease, liver fibrosis, lymphocytes, flow cytometry

## Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВ) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу [3, 14]. Патогенез заболевания обусловлен нарушением экскреции меди из организма, приводящим к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер). Описано почти 300 мутаций гена, кодирующего белок АТР7В, которые могут привести к нарушению метаболизма меди [8].

Для болезни Вильсона–Коновалова характерны: лейкопения, нормохромная анемия, тромбоцитопения, снижение церулоплазмينا и общей меди, гипоальбуминемия, увеличение уровней аминотрансфераз (в 1,5–50 раз), билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглобулинотранспептидазы [3, 13]. Особое внимание отводится определению меди в моче: гиперкупрурилурия у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова может достигать более 1500 мкг/сут (норма < 50 мкг/сут) [9, 13]. Токсическое действие меди на ткань печени может проявляться в форме жировой дистрофии гепатоцитов, гепатита, фиброза и цирроза печени [7, 14]. Жировая инфильтрация может быть связана с перекисным окислением липидов и повреждением митохондрий. Можно видеть инфильтрацию межклеточного пространства лимфоцитами и волокнами коллагена [7, 14].

Получены данные о нарушениях врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с различными болезнями накопления. Показано, что пациенты с болезнью Гоше, мукополисахаридозом VII типа и альфа-маннозидозом предрасположены к подавлению иммунитета, более восприимчивы к инфекциям и имеют более высокий риск развития аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [6, 15].

Нарушения в иммунной системе при болезнях накопления зависят от ферментного дефекта и имеют разнонаправленный характер. Так, у детей с болезнью Гоше (накопление глюкоцереброзида) описано повышенное абсолютное количество В- и Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов (Thact) и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с контролем [15]. У пациентов с болезнью Ниманна–Пика типа С (накопление липидов) выявлены значительные нарушения регуляции врожденного иммунитета, при этом снижается количество НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов в циркуля-

ции, нарушаются процессы дегрануляции [10]. Исследование мышинной модели мукополисахаридоза I типа выявило снижение В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов по сравнению с контрольной группой животных [5]. Несмотря на явные клинические признаки нарушений у пациентов с БВ, данные о состоянии иммунного статуса у этих пациентов отсутствуют.

**Цель работы** – оценить иммунный статус у детей с болезнью Вильсона–Коновалова в зависимости от стадии фиброза печени.

## Материалы и методы

Обследовано 53 пациента с болезнью Вильсона–Коновалова, в возрасте от 6 до 18 лет Ме 14,1 (11,0–16,6). Все дети находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Оценку стадии фиброза печени проводили методом транзистентной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSense, Франция). Для диагностики степени фиброза печени использовали шкалу METAVIR: стадия F1 – плотность в интервале 5,9–7,2 кПа; стадия F2 – 7,3–9,5 кПа; стадия F3 – 9,6–12,5 кПа, стадия F4 (цирроз печени) – плотность 12,6 кПа и более [1, 11]. В зависимости от стадии фиброза дети были разделены на 4 группы: группа 1 – отсутствие фиброза печени (F0, n = 11); группа 2 – минимальные фибротические изменения печени (F1, n = 17); группа 3 – выраженный фиброз печени (F2–3, n = 14) и группа 4 – цирроз печени (F4, n = 11).

Исследование иммунного статуса лимфоцитов периферической крови, выполнено на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США). Использовали моноклональные антитела производства Beckman Coulter и Becton Dickinson (США): CD4-FITC, CD3-FITC, CD8-PE, CD19-PE, CD(16/56)-PE, CD127-PE, CD161-PE, CD3-PerCP, CD45-PerCP, CD45-PC7, CD25-PC7, CD5-PC7. Пробоподготовку образцов периферической крови проводили в соответствии со стандартизованной технологией [4]. В лимфоидном регионе CD45<sup>+</sup> оценивали следующие популяции лимфоцитов: В-лимфоциты (CD19<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>), включая В1-популяцию (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>) и В2-популяцию (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>) лимфоцитов, НК-клетки (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), Th17-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>), регуляторные

Т-клетки (CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>), активированные Т-хелперы (CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD127<sup>high</sup>). Учитывая возрастные особенности клеточного иммунитета у детей, все показатели иммунного статуса пациентов были пересчитаны в процентах отклонения от возрастной нормы.

Массовую концентрацию меди в суточной моче определяли в лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» атомно-абсорбционным методом с помощью атомно-абсорбционного спектрометра АAnalyst 800 с электротермической атомизацией пробы в графитовой печи с пиропокрытием, импульсным нагревом атомизатора и Зееман-корректором фона при длине волны 324,8 нм.

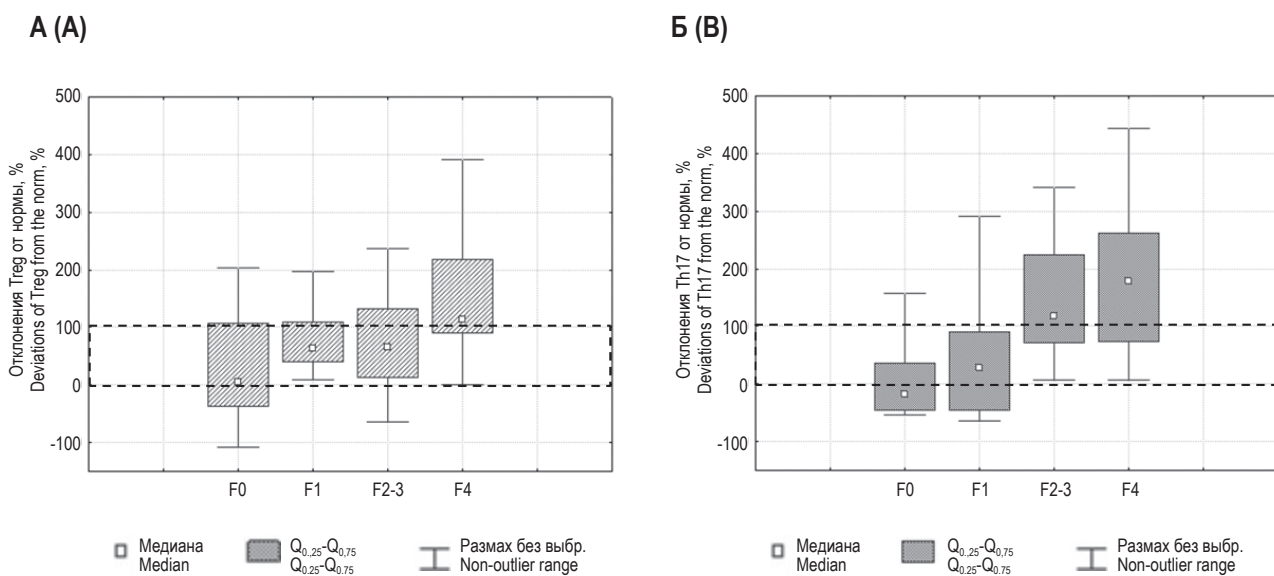
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью Statistica 10.0. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Выявлены отличия показателей иммунного статуса пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова в зависимости от стадии фиброза печени (табл. 1). У всех пациентов с БВ отмечается уве-

личение количества Т-хелперов по сравнению с нормативными показателями, вне зависимости от стадии фиброза печени. Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов снижается при увеличении стадии фиброза печени, в большей степени при стадии F4. Отмечается снижение количества НК-клеток при F0-, F1- и F4-стадиях фиброза, на стадии F2-3 НК-клетки находятся в пределах возрастной нормы (табл. 1). Количество В-клеток не зависит от стадии фиброза печени и находится на нижней границе нормы или снижено, при этом наблюдается изменение соотношения В1- и В2-субпопуляций: увеличение количества В1 и снижение количества В2 с увеличением стадии фиброза печени.

Анализ количества малых популяций лимфоцитов у детей с БВ показал достоверное увеличение регуляторных Т-клеток с увеличением стадии фиброза и достигает максимальных значений при циррозе печени ( $p_{F0-F4} = 0,003$ ; рис. 1А). Получено достоверное увеличение количества Th17-лимфоцитов при увеличении стадии фиброза печени с Me -17 (-46–36) при стадии F0 до Me 177 (72–261) при стадии F4 ( $p_{F0-F4} = 0,004$ ; рис. 1Б). У 72% пациентов при циррозе печени количество Th17-лимфоцитов превышает воз-



**Рисунок 1. Отклонения показателей Th17 и Treg от возрастной нормы у детей с болезнью Вильсона–Коновалова в зависимости от стадии фиброза печени**

**Примечание.** Пунктиром выделен диапазон нормы для количества клеток Th17 и Treg.

Figure 1. Deviations of Th17 and Treg values from the age norm in children with Wilson–Konovalov disease, depending on the stage of liver fibrosis

Note. The dotted line highlights the norm range for the number of Th17 and Treg cells.

**ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ОСНОВНЫХ И МАЛЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С БВ (% ОТКЛОНЕНИЙ ОТ ВОЗРАСТНОЙ НОРМЫ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>))**

TABLE 1. INDICATORS OF MAJOR AND SMALL POPULATIONS OF LYMPHOCYTES IN CHILDREN WITH WD (% OF DEVIATIONS FROM THE AGE NORM, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>))

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 F0 (n = 11)	Группа 2 Group 2 F1 (n = 17)	Группа 3 Group 3 F2-3 (n = 14)	Группа 4 Group 4 F4 (n = 11)
CD4 (% CD45)	151 (85–174)	179 (163–239)	135 (24–205)	153 (31–260)
CD8 (% CD45)	15 (-73 – -66)	-11 (-46–41)	-10 (-63–45)	-56 (-70–75)
NK (% CD45)	-18 (-42 – -8)	-31 (-51–16)	19 (-31–59)	-22 (-35–5)
CD19 (% CD45)	6 (-24–77)	1 (-33–22)	-5 (-16–35)	16 (-12–73)
B1 (% CD19)	7 (-25–114)	0 (-37–90)	77 (37–98)	97 (-47–126)
B2 (% CD19)	95 (-15–125)	102 (10–140)	24 (2–65)	3 (-28–150)

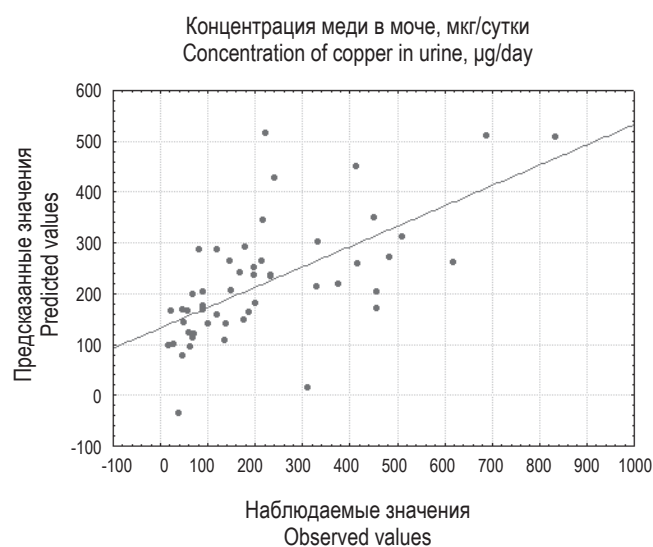
растную норму, при этом количество активированных Т-хелперов повышено у 82% пациентов с БВ ( $p_{F0-F4} = 0,017$ ).

Полученные данные изменений иммунного статуса с зависимости от стадии фиброза печени при БВ у детей согласуются с результатами исследований при других метаболических заболеваниях с поражением печени [2, 5, 6, 10, 15].

Содержание меди в моче у обследованных пациентов изменялось от 19 до 835 мкг/сут, было выше нормативных значений у 88% детей и составляло  $Me = 175 (71–330)$  мкг/сут. Достоверных отличий от стадии фиброза не выявлено, наибольший разброс отмечался при циррозе печени.

Получены корреляционные зависимости концентрации меди в моче и степени отклонения иммунного статуса ( $R = 0,63$ ). Полученное уравнение регрессии показало увеличение концентрации меди в моче при увеличении количества Th17-лимфоцитов, B1-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток и при снижении количества B2-лимфоцитов (рис. 2).

Одним из диагностических показателей БВ является накопление меди в десцеметовой мембране роговой оболочки глаза в виде колец Кайзера–Флейшера [3, 12]. Нами проанализи-



**Рисунок 2. Множественная корреляционная зависимость содержания меди в моче от показателей иммунного статуса у детей с БВ**

Figure 2. Multiple correlation dependence of copper content in urine on indicators of immune status in children with Wilson-Konovalov diseases

рованы показатели клеточного иммунитета в зависимости от наличия или отсутствия кольца Кайзера–Флейшера. У детей с БВ при наличии кольца получено достоверное снижение популяции CD8-лимфоцитов ниже возрастной нормы ( $p = 0,034$ ). При наличии кольца отклонения от нормы составило Me: -54 (-70–-11), при отсутствии Me: 17 (-26–67). Выявлена тенденция к увеличению количества малых популяций CD4-клеток (Th17, Thact, Treg) у детей с БВ при наличии кольца Кайзера–Флейшера.

## Заключение

Показатели клеточного иммунитета у детей с болезнью Вильсона–Коновалова являются информативным инструментом для оценки степени тяжести поражения печени. Увеличение степени повреждения печени сопровождается увеличением количества Th17-лимфоцитов, активированных Т-хелперов и регуляторных Т-клеток на фоне снижения содержания цитотоксических Т-лимфоцитов.

## Список литературы / References

1. Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Куликов К.А., Потапов А.С., Бессонов Е.Е. Валидация показателей транзиентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей // Лечащий врач, 2020. № 8. С. 57-60. [Kulebina E.A., Surkov A.N., Kulikov K.A., Potapov A.S., Bessonov E.E. Validation of transient elastography cut-points for assessing the stage of liver fibrosis in children. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2020, no. 8, pp. 57-60. (In Russ.)]
2. Курбатова О.В., Мирошкина Л.В., Сурков А.Н., Полякова С.И., Измайлова Т.Д., Семенова Г.Ф., Самохина И.В., Капустина Е.Ю., Духова З.Н., Потапов А.С., Петричук С.В. Особенности т-клеточного звена иммунитета у детей с гликогеновой болезнью // Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8, № 3. С. 331-334. [Kurbatova O.V., Miroshkina L.V., Surkov A.N., Polyakova S.I., Izmailova T.D., Semenova G.F., Samokhina I.V., Kapustina E.Yu., Dukhova Z.N., Potapov A.S., Petrichuk S.V. Characteristics of the T-cell immunity in children with glycogen storage disease. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2014, Vol. 8, no. 3, pp. 331-334. (In Russ.)]
3. Фисенко А.П., Сурков А.Н., Потапов А.С. Болезнь Вильсона у детей. М.: НМИЦ здоровья детей, 2019. 84 с. [Fisenko A.P., Surkov A.N., Potapov A.S. Wilson's disease in children]. Moscow: National Medical Research Center of Children's Health, 2019. 84 p.
4. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Медицинская иммунология, 2007. Т. 9, № 4-5. С. 373-378. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Flow cytometry as a modern analytical tool in biology and medicine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, Vol. 9, no. 4-5, pp. 373-378. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-.
5. Archer L.D., Langford-Smith K.J., Critchley W.R., Bigger B.W., Fildes J.E. Characterisation of the T cell and dendritic cell repertoire in a murine model of mucopolysaccharidosis I (MPS I). *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2013, Vol. 36, no. 2, pp. 257-262.
6. Castaneda J.A., Lim M.J., Cooper J.D., Pearce D.A. Immune system irregularities in lysosomal storage disorders. *Acta Neuropathol.*, 2008, Vol. 115, no. 2, pp. 159-174.
7. Gerosa C., Fanni D., Congiu T., Piras M., Cau F., Moi M., Faa G. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis. *J. Inorg. Biochem.*, 2019, Vol. 193, pp. 106-111.
8. Lu Z.K., Cheng J., Li S.M., Lin Y.T., Zhang W., Li X.Z., Sheng H.Y., Mao X.J., Mei H.F., Zheng R.D., Liang C.L., Jiang M.Y., Huang Y.L., Liu L., Zeng C.H. Phenotypes and ATP7B gene variants in 316 children with Wilson disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2022, Vol. 60, no. 4, pp. 317-322. (In Chinese)
9. Ngwanou D.H., Couchonnal E., Parant F., Belmalih A., Guillaud O., Dumortier J., Bost M., Lachaux A. Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable copper in children with Wilson Disease under chelation therapy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2022. doi: 10.1097/MPG.0000000000003531.
10. Platt N., Speak A.O., Colaco A., Gray J., Smith D.A., Williams I.M., Wallom K.L., Platt F.M. Immune dysfunction in Niemann-Pick disease type C. *J. Neurochem.*, 2016, Vol. 136, no. 1, pp. 74-80.
11. Przybyłkowski A., Szeligowska J., Januszewicz M., Raszeja-Wyszomirska J., Szczepankiewicz B., Nehring P., Górnicka B., Litwin T., Członkowska A. Evaluation of liver fibrosis in patients with Wilson's disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2021, Vol. 33, no. 4, pp. 535-540.
12. Ryan A., Nevitt S.J., Tuohy O., Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database System. Rev.*, 2019, Vol. 11, CD012267. doi: 10.1002/14651858.CD012267.pub2.

13. Salman H.M., Amin M., Syed J., Sarfraz Z., Sarfraz A., Sarfraz M., Farfán Bajaña M.J., Felix M., Cherrez-Ojeda I. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2022, Vol. 36, e24191. doi: 10.1002/jcla.24191.
14. Shribman S., Poujois A., Bandmann O., Czlonkowska A., Warner T.T. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*, 2021, Vol. 92, no. 10, pp. 1053-1061.
15. Zahran A.M., Eltayeb A.A., Elsayh K.I., Saad K., Ahmad F.A., Ibrahim A. Activated and memory T lymphocytes in children with gaucher disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2017, Vol. 65, no. 3, pp. 263-269.

---

**Авторы:**

**Курбатова О.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Купцова Д.Г.** — младший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Безрукавникова Л.М.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», Москва, Россия

**Радыгина Т.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Мовсисян Г.Б.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Kurbatova O.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Kuptsova D.G.**, Junior Research Associate, Clinical Laboratory Doctor, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Bezrukavnikova L.M.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Medicobiological Research, N. Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russian Federation

**Radygina T.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Movsisyan G.B.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Rare Hereditary Diseases, Clinical Gastroenterologist, Gastroenterology Department with Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Анушенко А.О.** — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Комарова А.Д.** — врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Потапов А.С.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Петричук С.В.** — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Фисенко А.П.** — д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Anushenko A.O.**, Clinical Gastroenterologist, Gastroenterology Department with the Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Komarova A.D.**, Paediatrician, Gastroenterology Department with the Hepatological Group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Potapov A.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Scientific Foundations of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Head, Gastroenterology Department with Hepatology Group, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Petrichuk S.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Fisenko A.P.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Поступила 15.07.2022  
Принята к печати 28.07.2022

Received 15.07.2022  
Accepted 28.07.2022