

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.02.46-60>

Клинико-генетическая характеристика неврологических форм гепатолентикулярной дегенерации в Приморском крае

Овчинникова Е.В.^{1,2,3}, Гарбуз М.М.¹, Шнайдер Н.А.², Овчинникова А.А.¹, Кумейко В.В.¹, Насырова Р.Ф.²

1 – ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет
690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева Минздрава России
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

3 – ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1
690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, д. 57

Введение. Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) – дегенеративное заболевание, причиной развития которого являются нарушения метаболизма меди, обусловленные каузальными мутациями в гене *ATP7B*. Трудно переоценить важность разработки быстрых и точных подходов к диагностике данной болезни на ранних этапах. Изучение зависимости клинических проявлений ГЛД от типа мутаций в гене *ATP7B* позволяет выбрать диагностические критерии патологии.

Цель: установление у жителей Приморского края зависимости клинических проявлений ГЛД от типа каузальных мутаций в гене *ATP7B*.

Методы. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом секвенирования по Сэнгеру, нейропсихологическое – с использованием шкал МОСА, HADS.

Результаты. Установлено, что в спектре мутаций гена *ATP7B* ведущие позиции занимают две группы, одна из которых типична для пациентов ГЛД западных регионов нашей страны, другая – для представителей стран Азиатско-Тихоокеанского региона с ГЛД. Максимум (80%) приходится на четыре мутации: *p.His 1069Gln*, *Glu1064Lys*, *c.2304insC* и *Gly710Ser*. Ядро клинических проявлений представляют дефекты моторики экстрапирамидного происхождения и изменения психики, формирующие своеобразный когнитивный дефицит.

Заключение. Проведенные исследования показали, что у пациентов европейского происхождения с неврологическими формами ГЛД, проживающих на территории Приморского края, спектр мутаций гена *ATP7B* отражает специфику географического расположения данного региона. Различий в клинических проявлениях ГЛД и в показателях инструментальных и лабораторных методов обследования у больных с разными типами мутаций в гене *ATP7B* не наблюдается. Основной особенностью неврологических форм ГЛД оказывается динамика клинических проявлений патологии, свидетельствующая о формировании моторных дефектов к концу первого десятилетия жизни.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона-Коновалова, молекулярно-генетическое исследование, клинические проявления.

Для цитирования: Овчинникова Е.В., Гарбуз М.М., Шнайдер Н.А., Овчинникова А.А., Кумейко В.В., Насырова Р.Ф. Клинико-генетическая характеристика неврологических форм гепатолентикулярной дегенерации в Приморском крае. *Медицинская генетика*. 2025; 24(2): 46-60.

Автор для корреспонденции: Овчинникова Е.В.; **e-mail:** ovchinnikovaelv@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.01.2025

Принята: 10.02.2025

Clinical and genetic characteristics of hepatolenticular degeneration in Primorsky Region

Ovchinnikova E.V.^{1,2,3}, Garbuz M.M.¹, Schnayder N.A.², Ovchinnikova A.A.¹, Kumeiko V.V.¹, Nasyrova R.F.²

1 – Far Eastern Federal University
10, Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

2 – V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology
3, Bekhtereva st., St. Petersburg, 192019, Russian Federation

3 – Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1
57, Aleutskaya st., Vladivostok, 690091, Russian Federation

Background. Hepatolenticular degeneration (HLD) is a degenerative disease caused by variable causal mutations in the *ATP7B* gene. It is difficult to overestimate the importance of developing rapid and accurate approaches to diagnosing this disease at early stages. Studying the dependence of clinical manifestations of HLD on the type of mutations in the *ATP7B* gene allows us to select diagnostic criteria for the pathology.

Objective: to study manifestations of hepatolenticular degeneration (HLD) in 100 residents of Primorsky Region with genetically confirmed neurological forms of the disease.

Methods. Molecular genetic study conducted using Sanger sequencing; neuropsychological – using the MOCA, HADS scales.

Results. It was found that in the spectrum of mutations of the *ATP7B* gene, the emerging positions include two groups of mutations, one of which is typical for HLD patients in the western regions of our country, the other – for HLD representatives of the Asia-Pacific region. The maximum (80%) occurs with four mutations: *p.His1069Gln*, *Glu1064Lys*, *c.2304insC* and *Gly710Ser*. The main clinical symptoms of the diseases are motor defects of extrapyramidal origin and mental changes that form a cognitive deficit.

Conclusions. Statistical consistent signals in the manifestations of HLD in patients with different character changes. The peculiarity of HLD is the dynamics of its diseases, indicating the transformation of neurotic diseases into neuroautonomic imbalance. Its detection during genetic detection of one of the four main mutations in the homozygous state allows to correct the early diagnostics of HLD.

Keywords: hepatolenticular degeneration, Wilson disease, molecular genetic research, clinical manifestations.

For citation: Ovchinnikova E.V., Garbuz M.M., Schnayder N.A., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V., Nasyrova R.F. Clinical and genetic characteristics of hepatolenticular degeneration in Primorsky Region. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(2): 46-60. (In Russian).

Corresponding author: Ovchinnikova E.V.; **e-mail:** ovchinnikovaelv@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 22.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Введение

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) или болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) (OMIM 277900) – дегенеративное заболевание, причиной развития которого является нарушение метаболизма меди, обусловленное каузальными мутациями в гене *ATP7B* [1]. Оно относится к тем генетическим патологиям, для которых разработана патогенетическая терапия, а задержка распознавания может привести к фатальному исходу. Поэтому трудно переоценить важность разработки максимально быстрых и точных подходов к диагностике данной болезни на ранних этапах. Фенотипический полиморфизм ГЛД и многообразие мутаций в гене *ATP7B* диктуют необходимость изучения особенностей течения заболевания на разных этапах его течения в различных регионах [2]. Большая протяженность территории Российской Федерации с этническим разнообразием популяции оказывает особое влияние на клинко-генетическую гетерогенность патологических состояний, в том числе на ГЛД. Приморский край, располагаясь по соседству со странами Азиатско-Тихоокеанского и Юго-Восточного регионов, занимает особое географическое положение в нашей стране и отличается миграционной активностью населения. Давность изучения ГЛД превышает в Приморье 30-летний период. С 2020 года здесь появились возможности проведения ДНК-типирования для верификации клинических и биохимических фенотипов болезни. Их использование обеспечило возможность изучения зависимости клинических проявлений ГЛД от типа мутаций в гене

ATP7B для выбора диагностических критериев патологии на тех этапах ее развития, когда время позволяет принимать жизненно важные управленческие решения.

Целью настоящего исследования стало установление у жителей Приморского края зависимости клинических проявлений ГЛД от типа каузальных мутаций в гене *ATP7B*.

Методы

Объектом исследования стали 100 жителей Приморского края европейского происхождения – гомозиготные и компауд-гетерозиготные носители мутаций в гене *ATP7B* с клиническими проявлениями ГЛД.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом секвенирования по Сэнгеру, который в настоящее время является золотым стандартом генетической диагностики ГЛД [3]. Клиническое обследование проводилось с учетом требований Лейципгской шкалы, 2001 г. [4], нейропсихологическое – с использованием шкал MOCA, HADS.

Определение неврологических форм ГЛД проводилось, согласно классификации Н.В. Коновалова (1960), с выделением 4 форм (аритмо-гиперкинетической, экстрапирамидно-корковой, дрожательной и дрожательно-ригидной) [6].

Тяжесть неврологических проявлений ГЛД оценивалась с учетом дефектов активности в повседневной жизни (АПЖ) и суммы баллов семи признаков (дизар-

трия, тремор, атаксия, ригидность/брадикинезия, хоррея/дистония, когнитивный дефицит, эпилептические припадки), которые оценивались по 3-балльной шкале: 0 баллов – отсутствие признаков; 1 – один-два признака; 2 – три-четыре признака; 3 – пять-семь признаков.

При выделении степеней тяжести клинических проявлений заболевания учитывались следующие показатели балльной оценки: легкая – 1 балл и отсутствие дефектов АПЖ; средняя степень – 2–3 балла, но дефекты АПЖ отсутствуют; тяжелая – 2–3 балла с дефектами АПЖ.

Помимо клинических показателей, информация о пациентах включала результаты биохимических исследований (показатели уровня меди в суточной моче и церулоплазмину в сыворотке крови с учетом данных «купрениловой пробы»; печеночных трансаминаз и общего билирубина с выявлением их взаимоотношений, результаты анализов крови для исключения кумс-негативной анемии), данные инструментальных методов (ЭЭГ; микроофтальмоскопии, УЗИ органов брюшной полости и почек; МРТ головного мозга с учетом выявления феноменов, специфичных для ГЛД [5]).

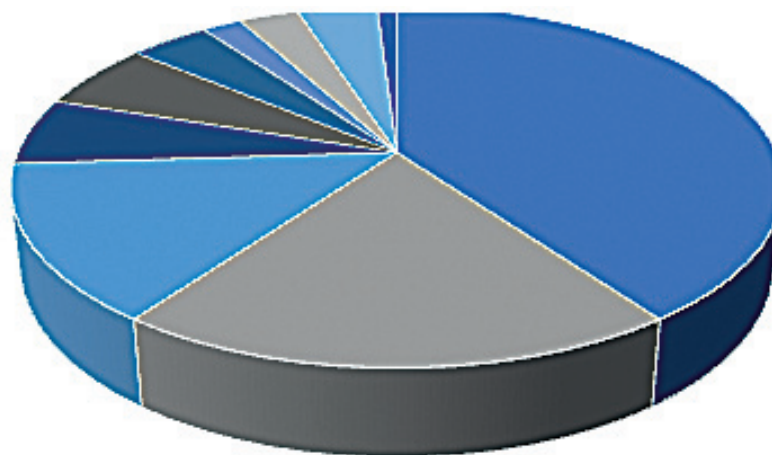
Для статистики учетных признаков использовались абсолютные значения и процентные взаимоотношения. При анализе межгрупповых различий использова-

ли параметрический t-критерий Стьюдента и Фишера, непараметрический U-критерий Манна–Уитни и метод χ^2 при известном числе степеней свободы.

Результаты

Молекулярно-генетическое обследование обнаружило значительное разнообразие в спектре мутаций гена *ATP7B* (рис. 1). Максимум (60 наблюдений) составили пациенты с мутациями в гене *ATP7B* *p.His 1069Gln* и *Glu1064Lys*, типичными для пациентов с ГЛД, проживающими в странах Восточной Европы и западных регионах нашей страны. Реже (у 40 больных) выявлялись мутации *c.2304insC*, *Gly710Ser*, характерные для больных ГЛД стран Азиатско-Тихоокеанского региона, и в единичных случаях – мутации, *p.Arg778Leu*, *C3402del-c*, *Ser744Pro*, *p.Val834Asp*, *p.Arg616Gln*, *Lys662Glu* и др., которые выявляются у больных ГЛД, проживающих преимущественно в странах Юго-Восточного региона и Ближнего Востока. В литературе они обозначены, как очень редкие.

Такие особенности спектра мутаций в гене *ATP7B* позволили выделить две группы больных для установления зависимости клинических проявлений ГЛД от типа мутаций.



- *p.His1069Gln*
- *Glu1064Lys*
- *c.2304insC*
- *p.Gly710Ser*
- *C3402 del-c*
- *p.Arg778Leu*
- *Lys662Glu*
- *Ser744Pro*
- *p.Val834Asp*
- *p.Arg616Gln*

Рис. 1. Спектр мутаций гена *ATP7B* у пациентов ГЛД европейского происхождения, проживающих в Приморском крае

Fig. 1. *ATP7B* gene mutations spectrum in patients of European origin with HLD living in Primorsky Region

Первую (основную) составили 60 пациентов с мутациями *p.His 1069Gln* и *Glu1064Lys*, вторую (группу сравнения) – 40 больных с мутациями *c.2304insC*, *Gly710Ser*; *p.Arg778Leu*, *C3402del-c*, *Ser744Pro*, *p.Val834Asp*, *p.Arg616Gln*, *Lys662Glu* и др. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в **табл. 1**.

Количество пациентов разного пола было практически равным (51 мужского и 49 женского пола). Максимум (59 пациентов) оказался в подростковом периоде (11–25 лет) и на этапе 26–60 лет, значительно меньше (17 больных) было в детском возрасте и лишь 2 – старше 60 лет. В период обследования средний возраст составил 28,1 лет, к дебюту развития патологии – 13,6 лет. Длительность задержки постановки диагноза колебалась в пределах 12,3 лет.

Тяжесть клинических проявлений у большинства обследованных (89%) ограничивалась средней и легкой степенью, что позволяло сохранять трудоспособность и продолжать обучение в образовательных учреждениях (**табл. 2**).

Ядро клинических проявлений ГЛД представляли дефекты моторики экстрапирамидного происхожде-

ния и изменения психики, которые сочетались с признаками поражения внутренних органов в результате нарушения метаболизма меди. Моторные дефекты отличались разнообразием. Преобладали сложные комплексы (49%) двигательных нарушений, когда дистонические феномены объединялись с миоклониями и хореоформными подергиваниями, неритмичным дрожанием, баллизмом и тоническим напряжением. Частота регистрации неритмичного дрожания с локализацией в отдельных конечностях, голове или в изолированных группах мышц не превышала 19%. Трансформация дрожания в дрожательно-ригидные формы ограничилась 4% (**табл. 3**).

Независимо от типа мутации, максимум составила аритмогиперкинетическая форма (52%). Ей уступала экстрапирамидно-корковая (29%), реже регистрировались дрожательная (15%) и дрожательно-ригидная (4%). Однако такое разделение патологии на формы оказывалось весьма условным, так как в каждом случае наблюдался свой индивидуальный и неповторимый характер комплексации и моторных дефектов, и признаков патологии других органов.

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту.

Table 1. Distribution of examined patients by gender and age.

№ группы	Тип мутации гена <i>ATP7B</i>	Возраст в годах										Всего n = = 100
		До 10 n = 17		11 – 25 n = 41		26 – 40 n = 18		41 – 60 n = 22		61 и старше n = 2		
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	
I	<i>p.His 1069Gln + Glu1064Lys</i>	2	9	13	12	7	3	6	7		1	60
II	<i>c.2304insC, + Gly710Ser + редкие</i>	3	3	12	4	4	4	3	6	1		40
Всего		5	12	25	16	11	7	9	13	1	1	100

Таблица 2. Распределение больных по степени тяжести клинических проявлений ГЛД

Table 2. Distribution of patients by severity of clinical manifestations of HLD

Степень тяжести клинических проявлений	I группа, n = 60 абс. ч. (%)	II группа, n = 40 абс. ч. (%)	Всего n = 100 абс. ч. (%)
Легкая	18 (30%)	12 (30%)	30 (30%)
Средней степени	35 (58,3%)	24 (60 %)	59 (59%)
Тяжелая	7 (11,6%)	4 (10%)	11 (11%)

В структуре нейропсихологического дефекта ведущее место занимали замедленность мышления, нарушения планирования и исполнения любых видов деятельности с немотивированными невротическими реакциями, уровень которых достигал 89%, которые сопровождались вегетативно-сосудистыми пароксизмальными состояниями (у 28%) и эпилептическими приступами (у 10%). Нередко (в 24 % наблюдений) выявлялись дерматиты и аллергические реакции, эндокринно-гормональные расстройства (23%), иногда

(8%) – метаболический синдром (табл. 5). Уровень тревоги и депрессии оказывался высоким, но клинических значений не достигал. Когнитивный дефицит соответствовал его средним величинам.

Наиболее демонстративно диагноз ГЛД подтверждали данные инструментальных методов обследования (табл. 6).

По данным УЗИ, частота визуализации изменений в органах брюшной полости и почках достигала 75%. На МРТ головного мозга изменения, специфические

Таблица 3. Частота регистрации ведущих дефектов моторики у больных разных групп.

Table 3. Frequency of registration of leading motor defects in patients of different groups.

Ведущие моторные дефекты экстрапирамидного происхождения	Частота развития (абс. число, %)		Всего n = 100 (абс. число, %)
	p.His1069Gln + Glu1064Lys (первая группа)	c.204insC и p.Gly710Ser + редкие (вторая группа)	
Сложные гиперкинезы	29 (48,33%)	20 (50%)	49 (49%)
Дрожание	14 (23,33%)	5 (12,5%)	19 (19%)
Дрожательно-ригидный	3 (5%)	1 (2,5%)	4 (4%)
Всего наблюдений	60	40	100

Таблица 4. Частота регистрации неврологических форм у больных разных групп.

Table 4. Frequency of registration of neurological forms in patients of different groups.

Формы:	Частота регистрации, (абс. число, %)		Всего n = 100 абс. число (%)
	p.His1069Gln + Glu1064Lys (первая группа)	c.2304insC и p.Gly710Ser + редкие (вторая группа)	
Аритмогиперкинетическая	33 (55 %)	19 (47,5%)	52 (52%)
Экстрапирамидно-корковая	16 (26,67%)	13 (32,5%)	29 (29%)
Дрожательная	8 (13,33%)	7 (17,5%)	15 (15%)
Дрожательно-ригидная	3 (5%)	1 (2,5%)	4 (4%)
Всего наблюдений	60	40	100

для ГЛД, визуализировались в 39% наблюдений. Кольцо Кайзера–Флейшера при офтальмологическом обследовании было обнаружено в 32% случаев.

Диагностическая ценность биохимических показателей дефекта метаболизма меди оказывалась низкой из-за высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных реакций и колебаний в величинах у одного и того же пациента. Однако периодически удавалось проследить низкие показатели содержания церулоплазмينا в плазме крови в 43% наблюдений, а увеличение меди в суточной моче у 22% больных (табл. 6).

Статистически достоверных различий в показателях частоты развития различных клинических проявлений, данных инструментальных и лабораторных методов обследования у больных с разными типами мутаций гене *ATP7B* выявить не удалось.

Однако, несмотря на развитие при ГЛД сложных моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и невротических проявлений у больных обеих групп, в первой чаще регистрировались дрожательные и дрожательно-ригидные формы патологии, а во второй ярче проявлялись пароксизмальные вегетативно-сосудистые явления, чаще регистрировались эпилептические приступы и демонстративнее подтверждали патологию биохимические тесты.

На УЗИ органов брюшной полости и почек изменения чаще выявлялись у больных второй группы (72,5% по сравнению с 68,3% в первой группе), на МРТ головного мозга феномены, специфические для ГЛД, – у больных первой группы (41,6 по сравнению с 35% у больных второй группы), а кольцо Кайзера–Флейшера наблюдалось практически в равных соотношениях (31,6% и 32,5%) (рис. 2).

Кроме того, если частота обнаружения низких уровней церулоплазмينا в крови незначительно преобладала у пациентов первой группы (46,6% и 37,5%, соответственно первой и второй групп), то повышение уровней меди в суточной моче чаще наблюдалось во второй группе (в 11,6% и 37,5 % соответственно первой и второй группам).

Частота выявления патологии зависела не столько от типа мутации гена *ATP7B*, сколько от степени тяжести ГЛД.

Так, больные с тяжелым течением из-за замедленного мышления, потери способности концентрировать внимание и планировать действия быстро утрачивали способность участвовать в активной жизни. Частота изменений в органах брюшной полости (по данным УЗИ), а на МРТ головного мозга визуализация специфических для ГЛД феноменов достигала у них мак-

Таблица 5. Сравнительный анализ частоты регистрации патологических состояний, сопутствующих моторному дефекту у больных разных групп.

Table 5. Comparative analysis of the frequency of registration of pathological conditions accompanying motor defects in patients of different groups.

Показатели	Частота регистрации		Достоверность различий n=100	Всего n = 100 абс. число (%)
	Первая группа n=60 абс. число (%)	Вторая группа n=40 абс. число (%)		
Пароксизмальные вегетативно-сосудистые	14 (23,3%)	14 (30,5%)	p < 0,01	28 (28%)
Эпилептический синдром	6 (10%)	4 (10%)	p > 0,05	10 (10%)
Невротические состояния	51 (85%)	38 (95%)	p < 0,01	89 (89%)
Желтуха	4 (6,6%)	4 (10%)	p > 0,05	8 (8%)
Дерматиты и аллергии	16 (26,6%)	8 (20%)	p < 0,01	24 (24%)
Эндокринно-гормональные расстройства	13 (21,6%)	10 (25%)	p > 0,05	23 (23%)
Метаболический синдром	4 (6,6%)	4 (10%)	p > 0,05	8 (8%)

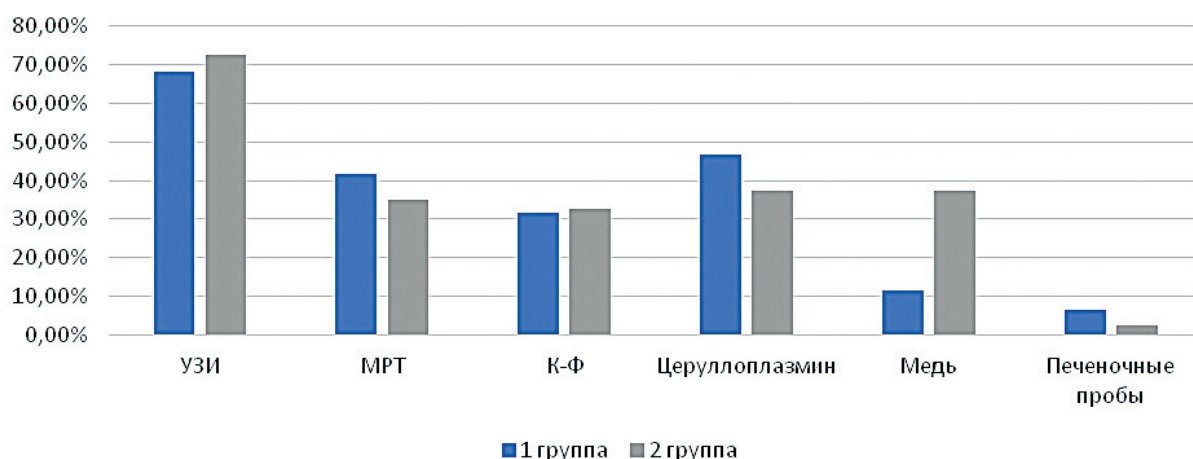


Рис. 2. Межгрупповые различия в частоте регистрации отклонений в показателях инструментальных и лабораторных методов.

Fig. 2. Intergroup differences in the frequency of recording deviations in the indicators of instrumental and laboratory methods.

Таблица 6. Сравнительный анализ частоты регистрации изменений показателей инструментальных и лабораторных исследований у больных разных групп.

Table 6. Comparative analysis of the frequency of registration of changes in the parameters of instrumental and laboratory studies in patients of different groups.

Показатели	Частота регистрации патологии у пациентов разных групп		Достоверность различий n=100	Всего n=100 абс. число (%)
	Первая группа n=60 абс. число (%)	Вторая группа n=40 абс. число (%)		
По данным УЗИ изменения в:				
печени	24 (40%)	19 (47,5%)	p < 0,01	43 (43%)
почках	6 (10%)	5 (12,5%)	p < 0,01	11 (11%)
других органах	11 (18,3%)	5 (12,5%)	p < 0,01	16 (16%)
Специфические изменения на МРТ головного мозга	25 (41,6%)	14 (35%)	p < 0,01	39 (39%)
Наличие кольца Кайзера–Флейшера	19 (31,6%)	13 (32,5%)	p > 0,05	32 (32%)
Изменения в крови (анемия, и др.)	8 (13,3%)	2 (5%)	p < 0,01	10 (10%)
Аномалии анатомии, строения ЦНС и сосудов головы (МРТ, НСГ)	10 (16,6%)	5 (12,5%)	p > 0,05	15 (15%)
Изменение печеночных трансаминаз и общего билирубина	4 (6,6%)	1 (2,5%)	p < 0,01	5 (5%)
Низкий уровень церуллоплазмина в крови	28 (46,6%)	15 (37,5%)	p < 0,01	43 (43%)
Высокие уровни меди в суточной моче	7 (11,6%)	15 (37,5%)	p < 0,01	22 (22%)

симума. И только Кольцо Кайзера–Флейшера формировалось почти с равной частотой у пациентов с разной степенью тяжести.

Динамика формирования клинических проявлений ГЛД

Ретроспективный анализ медицинской документации и изучение анамнеза показали, что большинство пациентов не имело указаний на патологию нервной системы в период новорожденности. Низкая масса тела при рождении отмечена только у 7% обследованных, а перинатальная патология ЦНС диагностирована лишь в 18% случаев (большинство из них оказалось представителями первой группы). Желтуха новорожденных зарегистрирована в 10% наблюдений с незначительным преобладанием у больных первой группы.

В детском возрасте максимум регистрации моторных дефектов приходился на период от 3 до 5 лет. Частота их выявления на этом этапе достигала 68% с некоторым преобладанием у пациентов первой группы (71,6% по сравнению с 62,5% у пациентов второй группы) (табл. 7). Однако дифференцировать дефекты движений по клиническим проявлениям на отдельные синдромы еще не удавалось. В основном они отражали сочетание дискоординации с экстрапирамидными моторными нарушениями (миоклониями в различных группах лицевой мускулатуры или шейно-плечевой зоны, дистоническими феноменами преимущественно в дистальных отделах конечностей и/или в мышцах шеи, не-

ритмичными сокращениями языкоглоточной мускулатуры и др.). Сочетаясь или следуя друг за другом, они проявлялись гримасами, нарушением произношения и фонации, глотания, неуклюжестью и неловкостью, дисграфией.

Основная масса заболевших обращалась за медицинской помощью к педиатрам и к врачам общей практики. Обращал на себя внимание высокий удельный вес дефектов поведения и задержки речевого развития. Замедленность мышления способствовала формированию когнитивного дефицита и школьной дезадаптации (табл. 7).

С диагнозом минимальной мозговой дисфункции (ММД) с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ) лечились 71% пациентов, с задержкой речевого развития – 42%, детскими неврозами и фобиями – 40%, нарушениями в системе «сон-бодрствование» и энурезом – 16%, сомнобулизмом – 13%. В 22% наблюдений диагностированы эпилептические пароксизмы. С аллергическими дерматитами находились на лечении 7% обследованных. У 27% из-за когнитивного дефицита и/или поведенческих нарушений обучение проводилось по индивидуальной программе (табл. 7, рис. 3). Частота выявления патологии в показателях инструментальных и лабораторных методах исследований в первые 10 лет жизни не превышала 24% (табл. 8).

К подростковому периоду моторные дефекты приобретали черты, характерные для поражения отдельных экстрапирамидных структур. При распространении дистонических феноменов на лицевую

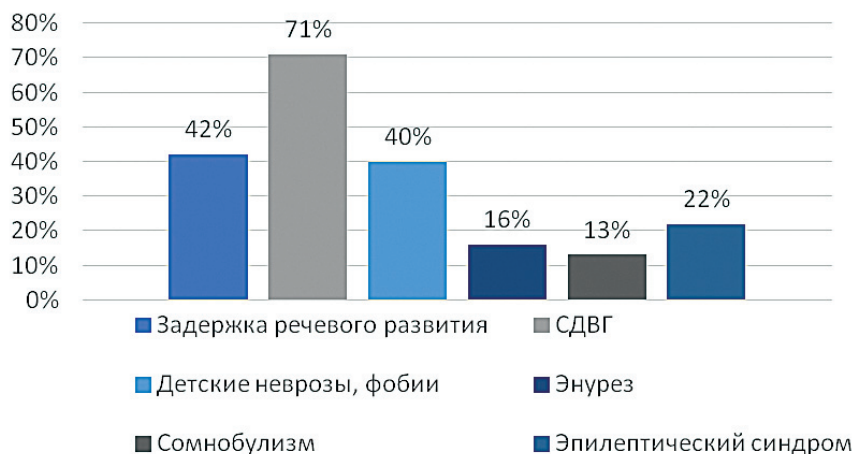


Рис. 3. Спектр и частота регистрации патологии у пациентов первых 10 лет.

Fig. 3. Spectrum and frequency of pathology registration in patients of the first 10 years

мускулатуру формировались причудливые гримасы – «*gisus sardonica*» и/ или гемифациальные спазмы; при охвате тоническими судорогами мышц шейно-плечевой зоны – спастическая кривошея; при их распространении на длинные мышцы спины – тор-

сия туловища; при усилении дрожания в руках – его взрывной характер по типу «взмаха крыла птицы» – феномен «*flopping*».

В клинике продолжали лидировать симптомы, свидетельствующие о формировании нейровегета-

Таблица 7. Сравнительный анализ частоты регистрации диагнозов у больных разных групп в первые 10 лет жизни.

Table 7. Comparative analysis of the frequency of diagnosis registration in patients of different groups in the first 10 years of life.

Показатели	Частота регистрации		Достоверность различий n=100	Всего n=100 абс. число (%)
	p,His1069Gln+ Glu1064Lys (первая группа) n=60 абс. число (%)	c,2304insC, p,Gly710Ser и редкие (вторая группа) n=40 абс. число (%)		
Низкая масса при рождении	5 (8,3%)	2 (5%)	p < 0,01	7 (7%)
Перинатальное поражение нервной системы (ПП-ЦНС)	15 (25%)	3 (7,5%)	p < 0,01	18 (18%)
Желтуха новорожденных	9 (15%)	1 (2,5%)	p < 0,01	10 (10%)
Энурез	11 (18,3%)	5 (12,5%)	p > 0,05	16 (16%)
Сомнамбулизм	8 (13,3%)	5 (12,5%)	p > 0,05	13 (13%)
Эпилептический синдром	14 (23,3%)	8 (20%)	p > 0,05	22 (22%)
ММД с задержкой речевого развития	28 (46,6%)	14 (35%)	p < 0,01	42 (42%)
ММД с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания (СДВГ)	40 (66,6%)	31 (77,5%)	71 (71%)	71 (71%)
Детские неврозы	25 (41,6%)	15 (37,5%)	p > 0,05	40 (40%)
Дефекты моторики	43 (71,6%)	25 (62,5%)	p > 0,05	68 (68%)
Когнитивный дефицит, школьная дезадаптация	23 (38,3%)	4 (10%)	p < 0,01	27 (27%)
ЖКТ дисфункции	12 (20%)	6 (15%)	p > 0,05	18 (18%)
Дерматиты и аллергии	13 (21,6%)	4 (10%)	p < 0,01	17 (17%)
Аномалии анатомического развития ЦНС и сосудов головы	6 (10%)	2 (5%)	p < 0,01	8 (8%)
Эндокринно-гормональные расстройства	7 (11,6%)	6 (15%)	p > 0,05	13 (13%)
Метаболический синдром	1 (1,6%)	–	p < 0,01	1 (1%)

тивного дисбаланса. Уровень диагностики неврологических состояний достиг 83,1%, регистрации пароксизмальных вегетативно-сосудистых состояний – 19,28%, эпилептических синдромов – 21,6%, дерматитов – 9,64%. Эндокринно-гормональные расстройства регистрировались у 24,1%; указания на развитие метаболического синдрома появились в 7,23% наблюдений (табл. 9).

К этому периоду увеличилась диагностическая ценность показателей инструментальных и лабораторных методов обследования. МРТ головного мозга позволила визуализировать изменения в базальных ганглиях, специфические для ГЛД, у 31,3% пациентов; УЗИ выявило изменения в паренхиматозных органах в 43,4% наблюдений; микроофтальмоскопия обнаружила формирование кольца Кайзера–Флейшера у 33,7% обследованных.

В показателях лабораторных тестов подтверждение дефекта метаболизма меди нашло отражение уже в 51,7% наблюдений (в 28,9% низкие уровни церуло-

плазмина в плазме крови, в 22,8% – высокие уровни меди в суточной моче) (табл. 10).

Таким образом, основной особенностью ГЛД оказывалась именно динамика клинических проявлений патологии.

Первичным и самым ярким ее проявлением становятся признаки неврологических и поведенческих расстройств. У детей до 10 лет в их структуре лидирует ММД в виде СДВГ (71%), задержки речевого развития (в 42%), детских неврозов с фобиями (у 40%), пароксизмальных проявлений неэпилептического характера (сомнамбулизм 13%, энурез – 16%). К подростковому периоду неврологические проявления трансформируются в ювенильные неврозоподобные состояния (83%). Они сочетаются с эндокринно-гормональными расстройствами (24,1%), метаболическим синдромом (7,23%), поражениями кожных покровов (8%). В дальнейшем частота развития неврологических расстройств и неврозоподобных проявлений сохраняется стабильно на высоких

Таблица 8. Сравнение частоты регистрации патологии в показателях инструментальных и лабораторных исследований у пациентов разных групп в первые 10 лет жизни.

Table 8. Comparison of the frequency of pathology registration in the indicators of instrumental and laboratory studies in patients of different groups in the first 10 years of life.

Показатели	Частота регистрации		Достоверность различий n=100	Всего n=100 абс. число (%)
	p,His1069Gln+ Glu1064Lys (первая группа) n=60 абс. число (%)	c,2304insC, p,Gly710Ser и редкие (вторая группа) n=40 абс. число (%)		
По данным УЗИ изменения в: печени	7 (11,6%)	8 (20%)	p < 0,01	15 (15%)
почках	2 (3,3%)	1 (2,5%)	p > 0,05	3 (3%)
других органах	3 (5%)	3 (7,5%)	p > 0,05	6 (6%)
Специфические для ГЛД изменения на МРТ головного мозга	6 (10%)	2 (5%)	p < 0,01	8 (8%)
Наличие кольца Кайзера–Флейшера	8 (13,35%)	4 (10%)	p > 0,05	12 (12%)
Изменение печеночных трансаминаз и общего билирубина	6 (10%)	3 (7,5%)	p > 0,05	9 (9%)
Низкий уровень церулоплазмина в крови	4 (6,6%)	4 (10%)	p > 0,05	8 (8%)
Высокие уровни меди в суточной моче: исходные	2 (3,3%)	2 (5%)	p > 0,05	4 (4%)
при лечении	56 (93,3%)	37 (92,5%)	p > 0,05	93 (93%)

уровнях (57%), развитие эндокринно-гормональных дисфункций удерживается в пределах 18%, метаболических синдромов – 8%, дерматитов и аллергических реакций – 10%. Эпилептические приступы регистрируются на всех этапах развития патологии (у детей до 10 лет в 22 % случаев, в подростковом периоде – в 21,6%, в дальнейшем – в 19% наблюдений). Выявление при УЗИ изменений в органах брюшной полости и почках увеличивается к подростковому периоду в 1,8 раза (до 43.37%), а к моменту обследования – в 3,1 раза (до 75%).

На МРТ головного мозга визуализация феноменов, специфических для ГЛД, уже у подростков достигает 31,3%, увеличиваясь к моменту обследования до 39% (в 1,24 раза).

Кольцо Кайзера–Флейшера, успевая сформироваться у 12% больных детей, к подростковому периоду выявляется уже в 33,7% случаев (2,8 раза чаще, чем у детей) и удерживалось на этом уровне в дальнейшем.

Что касается *показателей биохимических тестов*, подтверждающих нарушение метаболизма меди, то, несмотря на отсутствие надежности в оценке их

исходных данных, по мере формирования патологии их диагностическая ценность возрастает. Так, если в детском возрасте частота их выявления ограничилась 8% и 4%, (низкий уровень церулоплазмينا в плазме крови и высокий уровень меди в суточной моче соответственно), то к подростковому периоду эти величины возросли в 3,6 раза (до 28,9%) и в 5,5 раз (до 22,4%) соответственно тем же показателям, а к периоду генетического обследования они сохранились на том же уровне или продолжали возрастать на фоне проводимой терапии (частота выявления низких уровней церулоплазмينا в крови увеличилась еще в 1,5 раза, то есть до 43%, хотя их уровни оставались достаточно высокими, практически соответствовали нижним границам референсных значений). Изменения печеночных трансаминаз чаще выявлялись в детском и подростковом периодах жизни (9% и 14,4%, соответственно детскому и подростковому периодам жизни). В таких условиях самым надежным тестом подтверждения клиники ГЛД становилась купрениловая проба, которая в 100% наблюдений оказалась положительной.

Таблица 9. Сравнение частоты регистрации патологии у 83 обследуемых разных групп на этапе 11–25 лет.

Table 9. Comparison of the frequency of pathology registration in 83 subjects of different groups at the stage of 11–25 years.

Показатели	Частота регистрации		Достоверность различий n=83	Всего n=83 абс. число (%)
	p, His1069Gln + Glu1064Lys (первая группа) n=49 абс. число (%)	c, 2304insC, p, Gly710Ser и редкие (вторая группа) n=34 абс. число (%)		
Пароксизмальные вегетативно-сосудистые	8 (16,32%)	8 (23,52%)	p < 0,01	16 (19,38%)
Эпилептический синдром	11 (22,4%)	7 (20,5%)	p > 0,05	18 (21,6%)
Неврозоподобные состояния	46 (93,8%)	23 (67,6%)	69 (83,1%)	69 (83,1%)
Желтуха	3 (6,1%)	3 (8,82%)	p > 0,05	6 (7,23%)
Аномалии анатомического строения ЦНС	3 (6,1%)	3 (8,82%)	p > 0,05	6 (7,23%)
Дерматиты и аллергии	5 (10,2%)	3 (8,82%)	p > 0,05	8 (9,64%)
Эндокринно-гормональные расстройства	11 (22,44%)	9 (26,4%)	p > 0,05	20 (24,1%)
Метаболический синдром	3 (6,1%)	3 (8,82%)	p > 0,05	6 (7,23%)

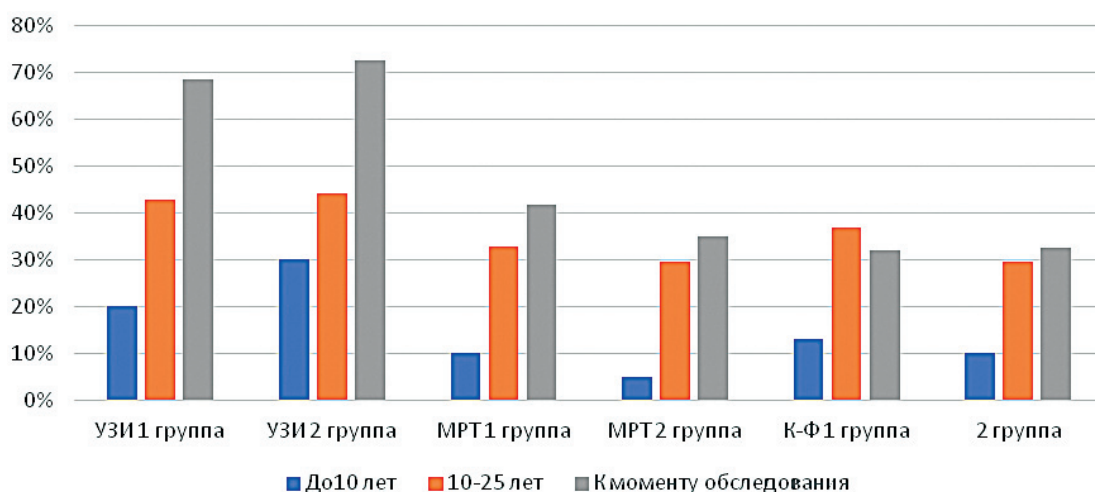


Рис. 4. Динамика показателей инструментальных методов обследований у больных разных групп.

Fig. 4. Dynamics of instrumental examination indicators in patients of different groups.

Таблица 10. Сравнение частоты регистрации показателей патологии по данным инструментальных и лабораторных методов исследования у 83 пациентов разных групп на этапе 11–25 лет.

Table 10. Comparison of the frequency of recording pathology indicators according to instrumental and laboratory methods in 83 patients of different groups at the stage of 11–25 years.

Показатели	Частота регистрации		Достоверность различий n=83	Всего n = 83 абс. число (%)
	p,His1069Gln + Glu1064Lys (первая группа) абс. число (%)	c,2304insC, p,Gly710Ser и редкие (вторая группа) абс. число (%)		
По данным УЗИ изменения в: печени почках смешанные	13 (26,5%) 4 (8,16%) 4 (8,16%)	11 (32,3%) 3 (8,82%) 1 (2,94%)	p > 0,05 p > 0,05 p < 0,01	24 (28,9%) 7 (8,4%) 5 (6,02%)
Специфические, изменения на МРТ головного мозга	16 (32,6%)	10 (29,4%)	p > 0,05	26 (31,3%)
Наличие кольца Кайзера–Флейшера	18 (36,7%)	10 (29,4%)	p > 0,05	28 (33,7%)
Изменения в крови (анемия и др.)	9 (18,3%)	3 (8,82%)	p < 0,01	12 (14,5%)
Изменение печеночных трансаминаз	4 (8,1%)	8 (23,5%)	p < 0,01	12 (14,4%)
Низкие уровни церулоплазмينا в крови	15 (30,6%)	9 (26,4%)	p > 0,05	24 (28,9%)
Высокие уровни меди в суточной моче	9 (18,3%)	10 (29,4%)	p < 0,01	19 (22,8%)

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что у пациентов европейского происхождения с неврологическими формами ГЛД, проживающих на территории Приморского края, спектр мутаций гена *ATP7B* отражает специфику географического расположения данного региона. Так, с одной стороны, у них преобладают мутации *p.His 1069Gln* и *Glu1064Lys* в гомозиготном состоянии, типичные для пациентов ГЛД в Восточной Европе и западных регионах нашей страны. Их доля достигает 60%, что соответствует данным Г.М. Баязутдиновой с соавт. (2019), М.С. Балашовой с соавт. (2016) и др., которые обнаружили в западных регионах страны у представителей с ГЛД частоту выявления мутации 1069 в 38% наблюдений, в том числе в 60% – в гомозиготном состоянии [7, 8]. С другой стороны, 21% спектра занимают мутации *c.2304insC* и *Gly710Ser*, характерные для больных из Гонконга и Тайваня [9], и мутация *p.Arg778Leu*, широко распространенная в других странах Восточной Азии [10], Китае [9], Японии [11], на севере Индии (19%) [12] и в Корее, которая признана страной с самой высокой встречаемостью (37,9%) данной мутации [13]. Одновременно в единичных случаях выявляются мутации, характерные для больных ГЛД из Бразилии, Пакистана, Саудовской Аравии (*p.Arg779Leu*, *C3402del-c*, *Ser744Pro*, *p.Val834Asp*, *p.Arg616Gln*, *Lys662Glu* и др.) [14].

При этом, в Приморском крае, несмотря на широкую палитру, в спектре мутаций гена *ATP7B* у пациентов с ГЛД доминируют четыре: *p.His 1069Gln*, *Glu1064Lys*, *c.2304insC* и *Gly710Ser*. Они занимают 80% спектра.

Ядро клинических проявлений неврологических форм ГЛД представляют дефекты моторики экстрапирамидного происхождения и изменения психики, формирующие когнитивный дефицит, которые сочетаются с признаками поражения внутренних органов.

Моторные дефекты отличаются разнообразием, и не удается их представить в виде отдельных паттернов типа тиков дрожания, дистонии, хореи. Преобладают сложные комплексы (49%), в каждом конкретном случае наблюдался свой неповторимый индивидуальный ритм мышечных подергиваний и их комплексации, что согласуется с наблюдениями А. Роужоис с соавт. и Członkowska A. с соавт. [15, 16]. В структуре нейропсихологического дефекта ведущее место занимают замедленность мышления, на-

рушения планирования и исполнения любых видов деятельности.

Наиболее демонстративно дефект метаболизма меди отражают данные инструментальных методов обследования: УЗИ органов брюшной полости и почек, МРТ головного мозга и микроофтальмоскопия.

Исходные биохимические показатели, подтверждающие дефект метаболизма меди, оказываются ненадежными диагностическими тестами из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных реакций и колебаний их уровней в каждом конкретном случае.

Основной особенностью ГЛД оказывается *динамика клинических проявлений патологии*.

Ее учет свидетельствует о том, что самым ранним и ярким проявлением патологии являются различные когнитивные и поведенческие нарушения, к которым в пубертатном периоде присоединяются гормонально-эндокринные нарушения. Разнообразные эмоциональные и/или психические расстройства, которые проявляются на фоне замедленного мышления маскируют моторный дефект и становятся основной причиной задержки постановки диагноза ГЛД, вынуждая больных обращаться к врачам общей практики, психиатрам и психологам, что подтверждает исследования [17, 18].

У больных с разными типами мутации гена *ATP7B* не удается выявить статистически достоверных различий, как в выраженности и частоте регистрации различных клинических проявлений, так и в показателях инструментальных методов исследования. Это согласуется с мнением разных авторов [2, 19], которым также не удалось обнаружить четкой зависимости клинических проявлений ГЛД от типа мутации. Эти исследования стали основой предположения о том, что различия клиники ГЛД зависят не столько от типа мутации в гене *ATP7B*, сколько от динамики проявлений патологии, возраста, пола заболевшего и от факторов, провоцирующих тяжесть патологии, что совпадает с мнением Ferenci P. с соавт. [20]. Поэтому существует мнение о том, что ГЛД «все еще не додиагностирована» и требует новых подходов к оценке проявлений и диагностике.

Литература

1. Scheiber I.F., Bruha R., Dusek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:43-55.
2. Chen C, Shen B., Xiao J.J. et al. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(13):1826-30. doi: 10.4103/0366-6999.159361.

3. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94(3):441-8. doi: 10.1016/0022-2836(75)90213-2.
4. 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.
5. Akhan O., Akpinar E., Karcaaltincaba M. et al. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease. *Eur J Radiol.* 2009;69(1):147-55. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.09.029.
6. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. –М.: Медгиз, 1960. –555 с.
7. Баязутдинова Г.М., Шагина О.М., Карунас А.С. и др. Спектр мутаций в гене АТР7В у российских больных с болезнью Вильсона-Коновалова. *Генетика.* 2019;55(12):1431-1439. DOI: 10.1134/S0016675819120026
8. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В. и др. Клиническая ценность секвенирования гена АТР7В в диагностике болезни Вильсона-Коновалова. *Медицинская генетика.* 2016;15(7):14-16.
9. Cheng N., Wang H., Wu W. et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease. *Clin Genet.* 2017;92(1):69-79. doi: 10.1111/cge.12951.
10. Gomes A., Dedoussis G.V. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol.* 2016;43(1):1-8. doi: 10.3109/03014460.2015.1051492.
11. Chang I.J., Hahn S.H. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:19-34. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
12. Kumar S., Thapa B., Kaur G., Prasad R. Analysis of most common mutations R778G, R778L, R778W, I1102T and H1069Q in Indian Wilson disease patients: correlation between genotype/phenotype/copper ATPase activity. *Mol Cell Biochem.* 2007;294(1-2):1-10. doi: 10.1007/s11010-005-9028-z.
13. Jang J.H., Lee T., Bang S. et al Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet.* 2017;62(9):815-818. doi: 10.1038/jhg.2017.49.
14. Naveed A.K., Majeed A., Mansoor S. Spectrum of ATP7B gene mutations in Pakistani Wilson Disease patients: A Novel Mutation Is Associated with Severe Hepatic and Neurological Complication. *International Journal of Biology.* 2010;2(1):117 – 122.
15. Poujois A., Woimant F., Samson S. et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(1):57-63. doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.011.
16. Członkowska A., Dzieżyc-Jaworska K., Kłysz B. et al. Difficulties in diagnosis and treatment of Wilson disease—a case series of five patients. *Ann Transl Med.* 2019;7(Suppl 2):S73. doi: 10.21037/atm.2019.02.37.
17. Litwin T., Dusek P., Szafranski T. et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(7):199-211. doi: 10.1177/2045125318759461.
18. Balijepalli C., Yan K., Gullapalli L. et al. Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(2):105-113. doi: 10.36469/jheor.2021.29987.
19. Usta J., Wehbeh A., Rida K. et al. Phenotype-genotype correlation in Wilson disease in a large Lebanese family: association of c.2299insC with hepatic and of p. Ala1003Thr with neurologic phenotype. *PLoS One.* 2014;9(11):e109727. doi: 10.1371/journal.pone.0109727.
20. Ferenci P., Stremmel W., Członkowska A. et al. Age and Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson Disease. *Hepatology.* 2019;69(4):1464-1476. doi: 10.1002/hep.30280.

References

1. Scheiber I.F., Bruha R., Dusek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:43-55.
2. Chen C, Shen B., Xiao J.J. et al. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(13):1826-30. doi: 10.4103/0366-6999.159361.
3. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 1975;94(3):441-8. doi: 10.1016/0022-2836(75)90213-2.
4. 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.
5. Akhan O., Akpinar E., Karcaaltincaba M. et al. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease. *Eur J Radiol.* 2009;69(1):147-55. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.09.029.
6. Konovalov N.V. Gepatotserebral'naya distrofiya [Hepatocerebral dystrophy]. – M.: Medgiz, 1960. –555 p. (In Russ.)
7. Bayazutdinova G.M., Shchagina O.A., Karunas A.S. et al. Spectrum of Mutations in the ATP7B Gene in Russian Patients with Wilson's Disease. *Russ J Genet.* 2019; 55(12), 1528–1535. Doi:10.1134/S1022795419120020/
8. Balashova M.S., Solov'eva O.V., Fastovets S.V., et al. Klinicheskaya tsennost' sekvenirovaniya gena ATR7V v diagnostike bolezni Vil'sona-Konovalova [The clinical value of ATP7B sequencing in the diagnosis of Wilson's disease]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics].* 2016;15(7):14-16. (In Russ.)
9. Cheng N., Wang H., Wu W. et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease. *Clin Genet.* 2017;92(1):69-79. doi: 10.1111/cge.12951.
10. Gomes A., Dedoussis G.V. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol.* 2016;43(1):1-8. doi: 10.3109/03014460.2015.1051492.
11. Chang I.J., Hahn S.H. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017;142:19-34. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
12. Kumar S., Thapa B., Kaur G., Prasad R. Analysis of most common mutations R778G, R778L, R778W, I1102T and H1069Q in Indian Wilson disease patients: correlation between genotype/phenotype/copper ATPase activity. *Mol Cell Biochem.* 2007;294(1-2):1-10. doi: 10.1007/s11010-005-9028-z.
13. Jang J.H., Lee T., Bang S. et al Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet.* 2017;62(9):815-818. doi: 10.1038/jhg.2017.49.

14. Naveed A.K., Majeed A., Mansoor S. Spectrum of ATP7B gene mutations in Pakistani Wilson Disease patients: A Novel Mutation Is Associated with Severe Hepatic and Neurological Complication. *International Journal of Biology*. 2010;2(1):117 – 122.
15. Poujois A., Woimant F., Samson S. et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(1):57-63. doi: 10.1016/j.clinre.2017.05.011.
16. . Członkowska A., Dzieżyc-Jaworska K., Kłysz B. et al. Difficulties in diagnosis and treatment of Wilson disease—a case series of five patients. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S73. doi: 10.21037/atm.2019.02.37.
17. Litwin T., Dusek P., Szafranski T. et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(7):199-211. doi: 10.1177/2045125318759461.
18. Balijepalli C., Yan K., Gullapalli L. et al. Quality of Life in Wilson's Disease: A Systematic Literature Review. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(2):105-113. doi: 10.36469/jheor.2021.29987.
19. Usta J., Wehbeh A., Rida K. et al. Phenotype-genotype correlation in Wilson disease in a large Lebanese family: association of c.2299insC with hepatic and of p. Ala1003Thr with neurologic phenotype. *PLoS One*. 2014;9(11):e109727. doi: 10.1371/journal.pone.0109727.
20. Ferenci P., Stremmel W., Członkowska A. et al. Age and Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson Disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1464-1476. doi: 10.1002/hep.30280.