Оригинальная статья

# Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Комарова А.Д.[1], Воробьева Н.Л.[2], Джуртубаева Д.Р.[1], Потапов А.С.[1,2], Савостьянов К.В.[1]

## Внутрисемейная фенотипическая вариабельность болезни Вильсона–Коновалова у пациентов детского возраста

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

**РЕЗЮМЕ**

**Введение.** Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) — редкое генетическое заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений и прогрессирующим течением с развитием необратимых и жизнеугрожающих состояний. Изучение фенотипов БВК усложняется количеством потенциальных факторов, играющих роль в его формировании, и их возможной комбинацией. Для выявления значимости этих факторов в формировании клинической гетерогенности заболевания целесообразно проводить их анализ у сибсов, обладающих не только одинаковым генотипом, но и находящихся под воздействием сходных средовых факторов.

**Цель** — оценить особенности внутрисемейного клинического полиморфизма БВК у сибсов детского возраста и определить спектр факторов, влияющих на течение болезни.

**Материалы и методы.** В ретроспективном исследовании проанализированы данные состояния здоровья 22 сибсов из 11 семей: 1 пара монозиготных близнецов и 10 пар полных сибсов с диагнозом БВК, установленным на основании молекулярно-генетического исследования или диагностического алгоритма Leipzig, 2001 г.

**Результаты.** Одинаковый фенотип отмечен в 8 из 11 семей: в 7 семьях — H2/H2, в 1 семье — H2+N. Различный фенотип наблюдался в 3 семьях: в одной — с развитием фульминантного гепатита у одного из сибсов, в 2 других — с наличием у старшего сибса неврологических изменений (H2+N/H2). В группах пациентов с неврологическими изменениями значения среднего возраста дебюта и постановки диагноза БВК были значимо выше, чем в группе детей с отсутствием данных проявлений. Средний уровень церулоплазмина у старших детей составил 14,2 ± 10,2 мг/дл, у младших — 12,8 ± 5,7 мг/дл, в то время как медианы уровня меди в суточной моче составили 223,6 [35,8; 1301] и 45,2 [5,8; 414] мкг/сут соответственно. У пациентов, имеющих в генотипе хотя бы одну «тяжёлую» мутацию, наблюдались более низкие значения церулоплазмина ($p$ = 0,013) и высокие значения меди в суточной моче ($p$ = 0,02) по сравнению с пациентами, имеющими в генотипе 2 «мягкие» мутации.

**Заключение.** Фенотипическая вариабельность БВК у сибсов формируется преимущественно за счёт присоединения неврологических изменений и острой печёночной недостаточности, развившихся в результате поздней диагностики или воздействия внешних факторов. Генотип гена *ATP7B* и некоторые эпигенетические модификации также могут определять клиническую картину, однако для оценки их вклада требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона–Коновалова; дети; фенотип; сибсы; генетика

**Для цитирования:** Комарова А.Д., Воробьева Н.Л., Джуртубаева Д.Р., Потапов А.С., Савостьянов К.В. Внутрисемейная фенотипическая вариабельность болезни Вильсона–Коновалова у пациентов детского возраста. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2024; 5(4): 184–191. https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-184-191
https://elibrary.ru/wgrtac

**Для корреспонденции:** Комарова Алина Дмитриевна, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения ФГАУ «Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. E-mail: komarova.alina.d@yandex.ru

**Участие авторов:**

| | |
|---|---|
| Комарова А.Д. | — концепция и дизайн, статистическая обработка, написание текста; |
| Воробьева Н.Л. | — сбор и обработка материала; |
| Джуртубаева Д.Р. | — сбор и обработка материала; |
| Потапов А.С. | — концепция исследования, редактирование текста; |
| Савостьянов К.В. | — концепция исследования, редактирование текста. |

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.11.2024
Принята к печати 03.12.2024
Опубликована 31.01.2025

Оригинальная статья

Alina D. Komarova[1], Nadezhda L. Vorobyeva[2], Dzhanet R. Dzhurtubaeva[1], Aleksandr S. Potapov[1,2], Kirill V. Savostyanov[1]

# Intrafamilial phenotypic variability of the Wilson–Konovalov disease in pediatric patients

[1]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

**ABSTRACT**

**Introduction.** The Wilson–Konovalov disease (WKD) is a rare genetic disorder characterized by polymorphism of clinical manifestations and a progressive course with the development of irreversible and life-threatening conditions. The study of WKD phenotypes is complicated by the number of potential factors that play a role in its formation, their possible combination.

To identify the significance of these factors in the formation of clinical heterogeneity of the disease, it is advisable to conduct an analysis in siblings who not only have the same genotype, but are also under the influence of similar environmental factors.

**Objective.** To evaluate the features of intrafamilial clinical polymorphism of WKD in childhood siblings and determine the range of factors influencing the course of the disease.

**Materials and methods**. In a retrospective study, we analyzed the health data of twenty two sibs from 11 families: 1 pair of monozygotic twins and 10 pairs of full sibs with a diagnosis of WKD established on the basis of a molecular genetic study or the diagnostic algorithm "Leipzig, 2001".

**Results.** The same phenotype was observed in 8 out of 11 families: in 7 families H2/H2, in 1 family-H2+N. A different phenotype was observed in 3 families: in one — with the development of fulminant hepatitis in one of the siblings, in the other two — with the presence of neurological changes in the older sibling (H2+N/H2). In the groups of patients with neurologic changes, the values of the mean age of onset and diagnosis of WKD were significantly higher than in the group of children without these manifestations. The mean ceruloplasmin level was 14.2 ± 10.2 mg/dL in older children and 12.8 ± 5.7 mg/dL in younger children, while the median 24-hour urine copper levels were 223.6 [35.8; 1301] μg/dL and 45.2 [5.8; 414] μg/dL, respectively. Patients with at least one "severe" mutation in the genotype had lower values of ceruloplasmin ($p = 0.013$) and high copper in daily urine ($p = 0.02$) compared to patients with two "mild" mutations in the genotype.

**Conclusion.** The phenotypic variability of WKD in sibs is formed mainly by the accession of neurologic changes and acute liver failure developed as a result of late diagnosis or environmental factors. The *ATP7B* gene genotype and some epigenetic modifications may also determine the clinical picture, but further studies are required to assess their contribution.

**Keywords:** Wilson–Konovalov disease; genetics; children; phenotype; siblings

**For citation:** Komarova A.D., Vorobyeva N.L., Dzhurtubaeva D.R., Potapov A.S., Savostyanov K.V. Intrafamily phenotypic variability of the Wilson-Konovalov disease in pediatric patients. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal).* 2024; 5(4): 184–191. (In Russ.) https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-184–191
https://elibrary.ru/wgrtac

**For correspondence:** Alina D. Komarova, e-mail: komarova.alina.d@yandex.ru

**Contribution:**
Komarova A.D. — concept and design, statistical processing, writing text;
Vorobyeva N.L. — collection and processing of material;
Dzhurtubaeva D.R. — collection and processing of material;
Potapov A.S. — research concept, text editing;
Savostyanov K.V. — research concept, text editing.
All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: November 12, 2024
Accepted: December 3, 2024
Published: January 31, 2025

## Введение

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) — мультисистемное генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся нарушением метаболизма меди в организме. Наличие мутаций в гене *ATP7B*, кодирующего одноимённый белок, приводит к нарушению гепатобилиарной экскреции меди и её накоплению в различных органах и тканях [1–3]. Широкий спектр клинических проявлений и различный возраст их манифестации во многом обусловливает сложность диагностики заболевания и, как следствие, низкую частоту его выявления (~1 : 30 000 населения), несмотря на высокую предполагаемую генетическую распространённость (~1 : 7000 населения) [4]. У детей БВК протекает преимущественно в абдоминальной форме с изолированным поражением печени в виде острого или хронического гепатита, а на поздних стадиях цирроза печени и лишь у 5–15% пациентов с поражением печени диагностируется неврологическая симптоматика [1, 2]. Большинство исследований в последние десятилетия были посвящены совершенствованию методов и алгоритмов диагностики БВК, т. к. ранняя постановка диагноза снижает риск формирования печёночной недостаточности и вовлечения в патологический процесс нервной системы, развитие которых значимо ухудшает течение и прогноз заболевания. Однако единственным методом диагностики, позволяющим поставить БВК на доклинической стадии, является молекулярно-генетическое исследование, направленное на обнаружение патогенных вариантов в гене

*ATP7B,* которых в настоящее время описано более 900 [5]. Широкое внедрение во врачебную практику генетического тестирования повлияло не только на скорость диагностики, но и стало основой для гипотезы о влиянии генотипа на фенотип заболевания. В некоторых исследованиях сообщалось о взаимосвязи мутации *c.3884C>T, (p.Ala1295Val)* с развитием абдоминальной формы заболевания, а *c.2333G>T (p.Arg778Leu)* — с неврологической формой БВК [6, 7]. В то же время патогенные варианты, значимо снижающие функциональную активность АТФазы или приводящие к её отсутствию, связывают с более тяжёлым поражением печени и ранним дебютом заболевания [8]. Отсутствие чётких генотип-фенотипических корреляций позволяет предположить, что на течение БВК также могут влиять эпигенетические факторы и окружающая среда [6–12], однако их вклад в гетерогенность заболевания до сих пор не определён. Результаты немногочисленных исследований, посвящённых изучению фенотипических особенностей БВК у членов одной семьи, имеющих не только одинаковый генотип, но и находящихся под воздействием сходных средовых факторов, значимо разнятся и представлены преимущественно клиническими наблюдениями у взрослых пациентов, симптоматика у которых отличается от детей [13–18]. Исследование особенностей клинических проявлений БВК у сибсов детского возраста будет способствовать определению потенциальных факторов, влияющих на течение и прогноз заболевания, а также может стать хорошей моделью для изучения корреляции генотипа и фенотипа при БВК.

## Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования, проведённого на базе гастроэнтерологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России проанализированы клинико-анамнестические данные 22 сибсов с БВК из 11 семей. Диагноз БВК устанавливали на основании результатов молекулярно-генетических исследований, проведённых в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, при их отсутствии или недостаточной убедительности (обнаружение только 1 патогенного варианта) использовался балльный алгоритм диагностики Leipzig, 2001г. Поиск патогенных вариантов в кодирующих и прилегающих интронных областях гена *ATP7B* осуществляли методом высокопроизводительного секвенирования с использованием панели таргетных областей генов, разработанных ранее [19] и с последующей валидацией методом секвенирования по Сэнгеру. У 4 пациентов генотипирование не было проведено ввиду отсутствия биологического материла на момент проведения исследования.

Анализ включал следующие клинико-лабораторные критерии: возраст дебюта и постановки диагноза БВК, уровень церулоплазмина в крови, суточная экскреция меди с мочой. Степень фиброза печени определялась с помощью непрямой фиброэластометрии и шкалы METAVIR. Фенотипы заболевания представлены в соответствии с критериями международной исследовательской группой по БВК [20]:

- H1 — острая печёночная недостаточность (острая желтуха у ранее условно здорового человека, вызванная заболеванием, похожим на гепатит, протекающая с или без гемолитической Кумбс-негативной анемией);
- H2 — хронический гепатит, протекающий как бессимптомно, так и с признаками печёночной недостаточности;
- N1 — неврологическая симптоматика, сочетающаяся с хроническим поражением печени.

***Статистический анализ.*** Оценку количественных показателей на предмет нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, отображены в виде средних арифметических и стандартных отклонений, при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и квартального интервала. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и процентных долей. Для сравнения двух групп по нормально распределённому количественному показателю применялся t-критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий), при ином распределении — U-критерий Манна–Уитни. При сравнении двух групп по категориальным показателям использовали критерий $\chi^2$. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием статистической программы «IBM SPSS Statistics v. 26.0» («IBM Software»).

## Результаты

Диагноз БВК впервые установлен у старших сибсов в 8 (73%) из 11 семей, в 3 (27%) других — у младших сибсов, при этом в 2 из них это было связано с лёгким течением заболевания без признаков клинической активности у старшего ребёнка. В группе детей старшего возраста заболевание протекало преимущественно в абдоминальной форме (8/11; 73%), и только у 3 (27%) диагностирована смешанная форма. Средний возраст дебюта заболевания составил 94,8 ± 40,7 мес, а возраст постановки диагноза — 108,4 ± 37,6 мес. Среди младших сибсов также отмечалось превалирование изолированного поражения печени (10/11; 91%), смешанная форма установлена только у 1 (9%) ребёнка. У 2 детей БВК была диагностирована на доклинической стадии после внутрисемейного молекулярно-генетического скрининга, однако, несмотря на проводимое лечение, позже у них также развилась печёночная симптоматика. Средний возраст дебюта заболевания в данной группе составил 66,0 ± 29,9 мес, а возраст постановки диагноза — 68,0 ± 37,7 мес. Медиана длительности периода диагностики от манифестации БВК до постанов-

ки диагноза у старших сибсов составила 9 [0; 63] мес, у младших — 3 [0; 31] мес.

Одинаковый фенотип отмечен в 8 (73%) из 11 семей. В 7 семьях он проявлялся хроническим гепатитом у обоих сибсов (H2/H2), а в 1 — помимо поражения печени, у обоих детей обнаружены признаки накопления меди в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии, однако неврологическая симптоматика (тремор, полинейропатия, снижение интеллекта) отмечалась лишь у младшего ребёнка в семье.

Отличные друг от друга фенотипы БВК наблюдались в 3 (27%) из 11 семей. В 2 семьях это было обусловлено наличием у старшего сибса неврологической симптоматики (слюнотечение, дизартрия, тремор) или характерных изменений в головном мозге (H2+N/H2), в 1 семье — развитием у одного из монозиготных близнецов фульминантного гепатита (H1/H2). Клиническая гетерогенность также определялась степенью фиброза печени: в 6 из 7 семьей у младших детей фиброз печени отсутствовал, в то время как у старших изменения варьировали от F1 до F4 по шкале METAVIR (**табл. 1**). Чаще всего цирроз печени наблюдался у пациентов со смешанной формой (4/4, 100%) в сравнении с печёночной (2/18, 11%), что являлось статически значимым ($p = 0{,}002$).

В группах пациентов с неврологическим изменениями и цирротической трансформацией печени значения среднего возраста дебюта и постановки диагноза БВК были значимо выше, чем в группе детей с отсутствием данных проявлений (**табл. 2**), что может свидетельствовать о влиянии длительности периода естественного накопления меди на формирование фенотипа и степень тяжести печёночного повреждения. Нами не выявлено значимых различий между частотой развития смешанной формы БВК в зависимости от пола пациентов ($p = 1{,}000$).

Средний уровень церулоплазмина у старших детей составил 14,2 ± 10,2 мг/дл, у младших — 12,8 ± 5,7 мг/дл, в то время как медианы уровня меди в суточной моче составили 223,6 [35,8; 1301] и 45,2 [5,8; 414] мкг/сут, что может указывать на гипотетическую связь данного параметра с возрастом пациентов на момент постановки диагноза.

Молекулярно-генетическое исследование в полном объёме проведено в 7 из 11 семей, в 2 семьях — только младшим детям. Сибсы, не имеющие генетических данных, из дальнейшего анализа были исключены. По результатам генетического тестирования у всех детей было обнаружено по 2 патогенных варианта в гене *ATP7B*: у 12 (75%) из 16 пациентов — в компаунд-ге-

***Таблица 1.*** **Клинико-генетические характеристики 22 братьев и сестёр с БВК в 11 семьях**

***Table 1.*** **Clinical and genetic characteristics in 22 siblings with Wilson–Konovalov disease (WKD) in 11 families**

| Семьи<br>Families | Сибсы<br>Sibs | Пол<br>Gender | Возраст дебюта БВК, мес<br>Age at the debut, mo | Возраст постановки БВК, мес<br>Age at making a diagnosisof WKD, mo | Нуклеотидный вариант 1<br>Nucleotide variant 1 | Нуклеотидный вариант 2<br>Nucleotide variant 2 | Фенотип БВК<br>WKD phenotype | Степень фиброза печени<br>Liver fibrosis grade (METAVIR) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1<br>2 | М \| B<br>М \| B | 60<br>68 | 123<br>76 | *c.3207C>A*<br>*c.3207C>A* | *c.3402del*<br>*c.3402del* | H2<br>H2 | F2<br>F0 |
| 2 | 1*<br>2 | Д \| G<br>Д \| G | 37<br>60 | 72<br>75 | *c.3190G>A*<br>*c.3190G>A* | *c.3036insC*<br>*c.3036insC* | H2<br>H2 | F0<br>F0 |
| 3 | 1*<br>2 | М \| B<br>Д \| G | 41<br>119 | 72<br>128 | *c.3207C>A*<br>*c.3207C>A* | *c.2304dup*<br>*c.2304dup* | H2<br>H2 | F0<br>F1 |
| 4 | 1<br>2 | Д \| G<br>М \| B | 42<br>33 | 45<br>1 | *c.3207C>A*<br>*c.3207C>A* | *c.3459G>A*<br>*c.3459G>A* | H2<br>H2 | F1<br>F0 |
| 5 | 1<br>2 | Д \| G<br>Д \| G | 67<br>62 | 78<br>64 | *c.3207C>A*<br>*c.3207C>A* | –<br>– | H2<br>H2 | F0<br>F0 |
| 6 | 1<br>2 | М \| B<br>Д \| G | 67<br>39 | 77<br>7 | *c.3207C>A*<br>*c.3207C>A* | *c.3207C>A*<br>*c.3207C>A* | H2<br>H2 | F0<br>F0 |
| 7 | 1<br>2 | М \| B<br>Д \| G | 84<br>68 | 110<br>68 | *c.2304dup*<br>*c.2304dup* | *c.3556+1G>T*<br>*c.3556+1G>T* | H2<br>H2 | F3<br>F0 |
| 8 | 1*<br>2 | Д \| G<br>М \| B | 107<br>124 | 110<br>124 | –<br>– | –<br>– | H2+N<br>H2+N | F4<br>F4 |
| 9# | 1<br>2 | М \| B<br>М \| B | 103<br>115 | 105<br>115 | *c.2304dup*<br>*c.2304dup* | *c.2121+3A>G*<br>*c.2121+3A>G* | H2<br>H1 | F2<br>F4 |
| 10 | 1<br>2 | Д \| G<br>Д \| G | 177<br>115 | 183<br>120 | –<br>*c.2128G>A* | –<br>*c.2128G>A* | H2+N<br>H2 | F4<br>F0 |
| 11 | 1<br>2 | М \| B<br>М \| B | 128<br>56 | 135<br>57 | –<br>*c.3533C>G* | –<br>*c.3533C>G* | H2+N<br>H2 | F4<br>F0 |

*Примечание.* * — Семьи, где первым диагностирован младший ребенок, # — монозиготные близнецы.
*Note.* * — Families where the youngest child was diagnosed first, # – monozygotic twins. B – boy; G – girl.

***Таблица 2.*** **Возрастные параметры у пациентов с различными формами БВК и степенью фиброза печени**

***Table 2.*** **Age parameters in patients with different forms of WKD and stage of liver fibrosis**

| Показатели<br>Indices | Группа детей с БВК<br>Group of WKD children ($n = 22$) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | неврологическая симптоматика<br>neurological symptoms | | $p$ | цирроз печени<br>liver cirrhosis | | $p$ |
| | есть \| present ($n = 4$) | нет \| nil ($n = 18$) | | есть \| present ($n = 6$) | нет \| nil ($n = 16$) | |
| Возраст дебюта БВК, мес<br>Age at the WKD debut, mo | 134 ± 30<br>(86.1–181.8) | 66.8 ± 30.8<br>(51.5–82.1) | 0.001 | 122.5 ± 30.9<br>(90.0–154.9) | 62.7 ± 29.7<br>(46.9–78.6) | < 0.001 |
| Возраст постановки БВК, мес<br>Age at making a diagnosisof WKD, mo | 138 ± 31.6<br>(87.5–188.4) | 79.3 ± 32.7<br>(63.0–95.6) | 0.004 | 129.6 ± 27<br>(100.4–158.8) | 75.1 ± 32.3<br>(57.8–92.3) | 0.002 |

*Примечание*. Данные представлены средними, стандартными отклонениями (95% ДИ).
*Note.* Data is presented by means, standard deviations (95% CI).

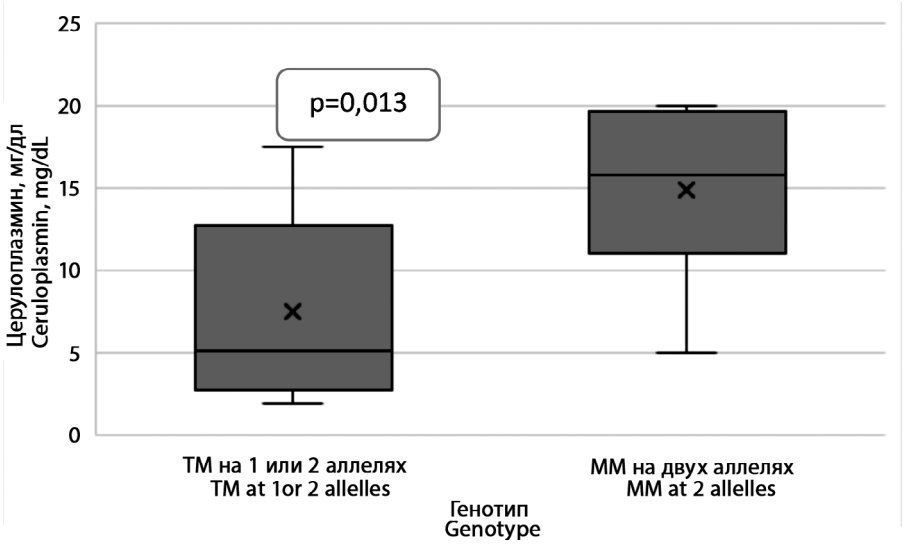


***Рис. 1.*** **Средние значения уровня церулоплазмина у пациентов с разным генотипом.**

***Fig. 1.*** **Mean values of ceruloplasmin levels in patients with different genotypes.**

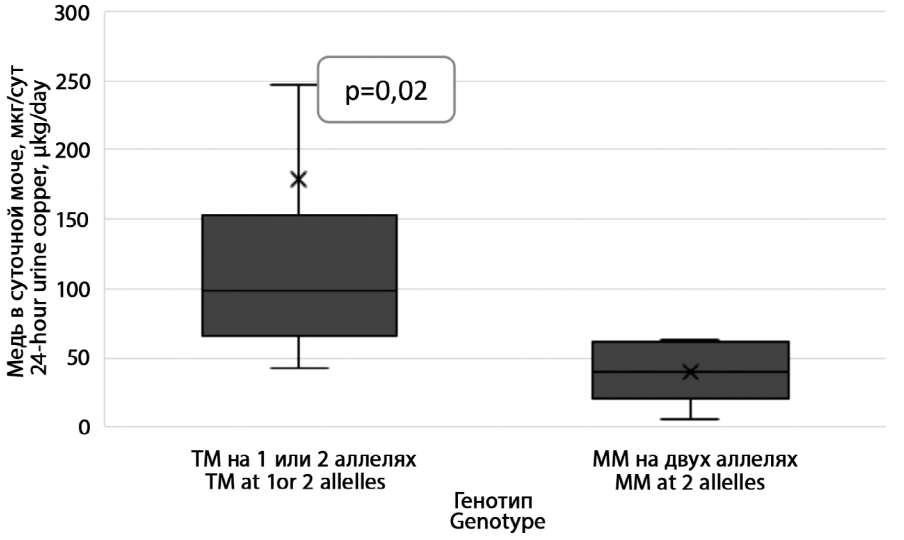


***Рис. 2.*** **Медиана уровня меди в суточной моче у пациентов с разным генотипом.**

***Fig. 2.*** **Median copper levels in 24-hour urine in patients with different genotypes.**

терозиготном состоянии, у 4 (25%) — в гомозиготном. Всего обнаружено 9 вариантов из них 4 миссенс-мутации (ММ), 3 мутации со сдвигом рамки считывания (ТМ) и 2 мутации сайта сплайсинга. У пациентов, имеющих мутации, приводящие к преждевременной терминации белка (тяжёлую мутацию — ТМ) хотя бы на одном аллеле, наблюдались более низкие значения церулоплазмина (7,5 ± 5,5 мг/дл) и высокие показатели меди в суточной моче 98,5 [43; 856] мкг/сут по сравнению с пациентами, имеющими 2 миссенс (мягкие) му-

тации, формирующие генотип, — 14,8 ± 5,5 мг/дл и 40,5 [5,8; 62,9] мкг/сут (**рис. 1, 2**). Возраст дебюта заболевания при этом был сопоставим в обоих группах.

## Обсуждение

БВК — редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и различным возрастом их манифестации [1]. В 40–60% случаев БВК у детей протекает бессимптомно в форме хронического гепатита, однако его течение впоследствии может осложниться формированием цирроза печени с нарушением функции органа, а также и развитием необратимых неврологических изменений [1–3]. По нашим данным, у 81% сибсов заболевание протекало с изолированным поражением печени различной степени тяжести и лишь у 19% диагностированы неврологические изменения, сочетающиеся с хроническим гепатитом. Хотя по результатам исследований, посвящённых изучению связей генотипа и фенотипа у пациентов с БВК, чётких корреляций не было выявлено [6, 7, 9], данные зарубежных авторов свидетельствуют о высоком уровне внутрисемейной конкордантности как клинических, так и биохимических проявлений у сибсов [13, 14], что позволяет предположить, что сходные факторы оказывают сильное влияние на течение заболевания. В нашей выборке пациентов в большинстве семей (8/11; 73%) отмечался одинаковый фенотип, в то время как дискордантность клинических проявлений отмечалась у 3 (27%) пар сибсов и определялась наличием у одного из детей неврологической симптоматики или фульминантного гепатита. Интересно, что разнообразие характеризовалось не только различными формами БВК, но и степенью фиброза печени (6/11; 54%).

Такое внутрисемейное разнообразие может быть обусловлено индивидуальными различиями в печёночном метаболизме меди, толерантности к её токсичности и механизмах аллельного доминирования [21–24]. Однако, согласно данным литературы, наибольшее влияние на формирование неврологических осложнений и цирроза печени оказывает длительность периода естественного накопления меди [18, 20, 24]. Результаты наших наблюдений согласуются с этим положением и дают основание полагать, что возраст диагностики БВК является одним из основных факторов, влияющих на фенотип. Хотя возраст манифестации БВК у пациентов со смешанной формой также был выше, чем в группе детей с изолированным поражением печени, рассматривать его в качестве фактора, влияющего на её развитие, очень сложно, т.к. часто первые признаки, например, повышение аминотрансфераз или ультразвуковые изменения печени, могут быть пропущены на амбулаторном этапе обследования в раннем детстве.

Одна из причин, по которой симптомы БВК могут пропускаться у детей раннего возраста, заключается в том, что стандартных критериев диагностики (низкий уровень церулоплазмина, наличие колец Кайзера–Флейшера и высокие значения суточной экскреции меди с мочой) может быть недостаточно для постановки диагноза. Согласно данным литературы, наиболее зависимым от возраста тестом является суточная экскреция меди с мочой [25], и полученное нами отличие медиан уровней меди в суточной моче у старших и младших детей может служить косвенным подтверждением этого наблюдения.

В то же время, по результатам исследования G. Gromadzka и соавт., наличие у пациентов нонсенс-мутаций или мутаций со сдвигом рамки считывания, которые обычно связывают с полной потерей нормальной структуры и функции белка, обусловливало более низкие значения церулоплазмина, высокие уровни меди в моче и более ранний дебют БВК среди взрослых пациентов [8]. По нашим данным, средний уровень церулоплазмина также был ниже, а суточной меди в моче — выше в группе пациентов, имеющих ТМ хотя бы на одном аллеле, по сравнению с пациентами с генотипом ММ/ММ. Несмотря на различия в лабораторных показателях, возраст дебюта БВК в обеих группах был сопоставимым, что можно объяснить как ограниченной выборкой пациентов и их возрастом, так и зависимостью манифестации БВК от экзогенных или других эндогенных факторов. Мутации, приводящие к преждевременной терминации трансляции, могут быть связаны с тяжестью клинических проявлений при БВК, однако для получения более достоверных результатов необходимо проведение подобного анализа на большей выборке пациентов.

Предположение, что возраст играет наиболее важную роль в формировании фенотипической вариабельности БВК, опровергается клиническими наблюдениями, описывающими течение заболевания у монозиготных близнецов [26, 27]. В нашем исследовании в одной из таких семей у первого из двойни БВК протекала с острой печёночной недостаточностью (Н1), развившейся в результате присоединения кишечной инфекции к уже имеющемуся циррозу печени, в то время как у второго ребёнка заболевание характеризовалось хроническим гепатитом низкой степени активности с минимальным фиброзом печени. Клиническая гетерогенность БВК у данных близнецов, обладающих идентичным генотипом гена *ATP7B*, в первую очередь определялась факторами внешнего воздействия. Примечательно, что различия заключались не только в форме гепатита, но и в степени фиброза печени. Данные о генетических различиях у близнецов при других заболеваниях подчеркивают, что клинические проявления и их тяжесть могут формироваться под воздействием как внешних, так и внутренних факторов, в том числе эпигенетических [28, 29]. Незначительные изменения в генетической структуре, такие как нарушение механизмов регуляции и экспрессии генов, могут объяснять различия в степени тяжести печёночного повреждения между нашими двумя сибсами. Дальнейшее изучение генетической изменчивости у монозиготных близнецов с БВК, демонстрирующих фенотипическое

разнообразие, может способствовать идентификации предикторов тяжести течения БВК.

## Заключение

Таким образом, представленная серия клинических наблюдений демонстрирует, что у сибсов с БВК, обладающих идентичным генотипом *ATP7B* и находящихся в схожих средовых условиях, фенотипическая вариабельность формируется преимущественно за счёт присоединения неврологических изменений, развившихся в результате поздней диагностики, или острой печёночной недостаточности вследствие воздействия внешних фактов. Генотип гена *ATP7B* и некоторые эпигенетические модификации также могут определять клиническую картину, однако для оценки их вклада требуются дальнейшие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chanpong A., Dhawan A. Wilson disease in children and young adults, State of the art. *Saudi J. Gastroenterol.* 2022; 28(1): 21–31. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_501_21
2. Socha P., Janczyk W., Dhawan A., Baumann U., D'Antiga L., Tanner S., et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66(2): 334–44. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787
3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *J. Hepatol.* 2012; 56(3): 671–85. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007
4. Ovchinnikova E.V., Garbuz M.M., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V. Epidemiology of Wilson's disease and pathogenic variants of the ATP7B gene leading to diversified protein disfunctions. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(4): 2402. https://doi.org/10.3390/ijms25042402
5. The Human Gene Mutation Database of the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Available at: https://hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7B
6. Li M., Ma J., Wang W., Yang X., Luo K. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype–phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 339. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01911-5
7. 115例肝豆状核变性患者的基因型-表型关系和遗传学研究. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2024; 32(6): 558–62. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20240416-00208 (in Chinese)
8. Gromadzka G., Schmidt H.H., Genschel J., Bochow B., Rodo M., Tarnacka B., et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin. Genet.* 2005; 68(6): 524–32. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00528.x
9. Couchonnal E., Bouchard S., Sandahl T.D., Pagan C., Lion-François L., Guillaud O., et al. ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort. *Eur. J. Med. Genet.* 2021; 64(10): 104305. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104305
10. Zhang S., Yang W., Li X., Pei P., Dong T., Yang Y., et al. Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11(1): 13. https://doi.org/10.1186/s40035-022-00287-0
11. Ferenci P. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as disease modifier – A déjà-vu in Wilson disease? *J. Hepatol.* 2011; 55(4): 753–5. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.025
12. Schiefermeier M. The impact of apolipoprotein E genotypes on age at onset of symptoms and phenotypic expression in Wilson's disease. *Brain*. 2000; 123(3): 585–90. https://doi.org/10.1093/brain/123.3.585
13. Chabik G., Litwin T., Członkowska A. Concordance rates of Wilson's disease phenotype among siblings. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37(1): 131–5. https://doi.org/10.1007/s10545-013-9625-z
14. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1315: 1–5. https://doi.org/10.1111/nyas.12340
15. Yahata S., Yung S., Mandai M., Nagahara T., Kuzume D., Sakaeda H., et al. Phenotypes and chronic organ damage may be different among siblings with Wilson's disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5(1): 27–30. https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00064
16. Розина Т.П., Игнатова Т.М., Соловьева О.В. Болезнь Вильсона–Коновалова у 3 сестер: радикальное изменение прогноза при своевременной диагностике. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 80–4. https://elibrary.ru/svpgqx
17. Bekele N., Ewnetu F., Hailu T., Tegegne Z., Tadesse A. Wilson's disease: diagnosis of Wilson's disease in Ethiopian young sisters. *Clin. Case Rep.* 2020; 2020: 7650170. https://doi.org/10.1155/2020/7650170
18. Yahata S., Yung S., Mandai M., Nagahara T., Kuzume D., Sakaeda H., et al. Phenotypes and chronic organ damage may be different among siblings with Wilson's disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5(1): 27–30. https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00064
19. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов*. М.: Полиграфист и издатель; 2022. https://elibrary.ru/rduzgh
20. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003; 23(3): 139–42. https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
21. Ferenci P., Stremmel W., Członkowska A., Szalay F., Viveiros A., Stättermayer A.F., et al. Age, sex, but not ATP7B genotype effectively influences the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology.* 2018; 67(2): 453–62. https://doi.org/10.1002/hep.30280
22. Takeshita Y., Shimizu N., Yamaguchi Y., et al. Two families with Wilson disease in which siblings showed different phenotypes. *J. Hum. Genet.* 2002; 47(8): 543–7. https://doi.org/10.1007/s100380200082
23. Medici V., Weiss K.H. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2017: 35–41. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63625-6.00004-5
24. Cai L., Huang X., Ye Y., Yang D., Xie L., Fu D., et al. Role of gender and age in features of Wilson's disease. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1176946. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1176946
25. Dong Y., Wang R.M., Yang G.M., Yu H., Xu W.Q., Xie J.J., et al. Role for biochemical assays and Kayser-Fleischer rings in diagnosis of Wilson's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19(3): 590–6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.044
26. Kegley K.M., Sellers M.A., Ferber M.J., Johnson M.W., Joelson D.W., Shrestha R. Fulminant Wilson's disease requiring liver transplantation in one monozygotic twin despite identical genetic mutation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10(5): 1325–9. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03071.x
27. Samadzadeh S., Kruschel T., Novak M., Kallenbach M., Hefter H. Different response behavior to therapeutic approaches in homozygotic Wilson's disease twins with clinical phenotypic variability: case report and literature review. *Genes*. 2022; 13(7): 1217. https://doi.org/10.3390/genes13071217
28. Bruder C.E.G., Piotrowski A., Gijsbers A.A.C.J., Andersson R., Erickson S., Diaz de Ståhl T., et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82(3): 763–71. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.011
29. Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102(30): 10604-9. https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102

## REFERENCES

1. Chanpong A., Dhawan A. Wilson disease in children and young adults, State of the art. *Saudi J. Gastroenterol.* 2022; 28(1): 21–31. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_501_21
2. Socha P., Janczyk W., Dhawan A., Baumann U., D'Antiga L., Tanner S., et al. Wilson's disease in children: a position paper by the hepatology committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66(2): 334–44. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787
3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *J. Hepatol.* 2012; 56(3): 671–85. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007
4. Ovchinnikova E.V., Garbuz M.M., Ovchinnikova A.A., Kumeiko V.V. Epidemiology of Wilson's disease and pathogenic variants of the ATP7B gene leading to diversified protein disfunctions. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(4): 2402. https://doi.org/10.3390/ijms25042402

5. The Human Gene Mutation Database of the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Available at: https://hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=ATP7B
6. Li M., Ma J., Wang W., Yang X., Luo K. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype–phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 339. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01911-5
7. Genotype-phenotype relationship and genetics study of 115 cases with Wilson's disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2024; 32(6): 558–62. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20240416-00208 (in Chinese)
8. Gromadzka G., Schmidt H.H., Genschel J., Bochow B., Rodo M., Tarnacka B., et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin. Genet.* 2005; 68(6): 524–32. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00528.x
9. Couchonnal E., Bouchard S., Sandahl T.D., Pagan C., Lion-François L., Guillaud O., et al. ATP7B variant spectrum in a French pediatric Wilson disease cohort. *Eur. J. Med. Genet.* 2021; 64(10): 104305. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104305
10. Zhang S., Yang W., Li X., Pei P., Dong T., Yang Y., et al. Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China. *Transl. Neurodegener.* 2022; 11(1): 13. https://doi.org/10.1186/s40035-022-00287-0
11. Ferenci P. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as disease modifier – A déjà-vu in Wilson disease? *J. Hepatol.* 2011; 55(4): 753–5. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.025
12. Schiefermeier M. The impact of apolipoprotein E genotypes on age at onset of symptoms and phenotypic expression in Wilson's disease. *Brain*. 2000; 123(3): 585–90. https://doi.org/10.1093/brain/123.3.585
13. Chabik G., Litwin T., Członkowska A. Concordance rates of Wilson's disease phenotype among siblings. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; 37(1): 131–5. https://doi.org/10.1007/s10545-013-9625-z
14. Ferenci P. Phenotype-genotype correlations in patients with Wilson's disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014; 1315: 1–5. https://doi.org/10.1111/nyas.12340
15. Yahata S., Yung S., Mandai M., Nagahara T., Kuzume D., Sakaeda H., et al. Phenotypes and chronic organ damage may be different among siblings with Wilson's disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5(1): 27–30. https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00064
16. Rozina T.P., Ignatova T.M., Solovyeva O.V. Wilson–Konovalov disease in 3 sisters: A radical change in prognosis if timely diagnosed. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 86(4): 80–4. https://elibrary.ru/svpgqx (in Russian)
17. Bekele N., Ewnetu F., Hailu T., Tegegne Z., Tadesse A. Wilson's disease: diagnosis of Wilson's disease in Ethiopian young sisters. *Clin. Case Rep*. 2020; 2020: 7650170. https://doi.org/10.1155/2020/7650170
18. Yahata S., Yung S., Mandai M., Nagahara T., Kuzume D., Sakaeda H., et al. Phenotypes and chronic organ damage may be different among siblings with Wilson's disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2017; 5(1): 27–30. https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00064
19. Savost'yanov K.V. *Modern Algorithms for the Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennye algoritmy geneticheskoi diagnostiki redkikh nasledstvennykh boleznei u rossiiskikh patsientov]*. Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. https://elibrary.ru/rduzgh
20. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003; 23(3): 139–42. https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
21. Ferenci P., Stremmel W., Członkowska A., Szalay F., Viveiros A., Stättermayer A.F., et al. Age, sex, but not ATP7B genotype effectively influences the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology*. 2018; 67(2): 453–62. https://doi.org/10.1002/hep.30280
22. Takeshita Y., Shimizu N., Yamaguchi Y., et al. Two families with Wilson disease in which siblings showed different phenotypes. *J. Hum. Genet.* 2002; 47(8): 543–7. https://doi.org/10.1007/s100380200082
23. Medici V., Weiss K.H. Genetic and environmental modifiers of Wilson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2017: 35–41. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63625-6.00004-5
24. Cai L., Huang X., Ye Y., Yang D., Xie L., Fu D., et al. Role of gender and age in features of Wilson's disease. *Front. Neurol.* 2023; 14: 1176946. https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1176946
25. Dong Y., Wang R.M., Yang G.M., Yu H., Xu W.Q., Xie J.J., et al. Role for biochemical assays and Kayser–Fleischer rings in diagnosis of Wilson's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19(3): 590–6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.044
26. Kegley K.M., Sellers M.A., Ferber M.J., Johnson M.W., Joelson D.W., Shrestha R. Fulminant Wilson's disease requiring liver transplantation in one monozygotic twin despite identical genetic mutation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10(5): 1325–9. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03071.x
27. Samadzadeh S., Kruschel T., Novak M., Kallenbach M., Hefter H. Different response behavior to therapeutic approaches in homozygotic Wilson's disease twins with clinical phenotypic variability: case report and literature review. *Genes*. 2022; 13(7): 1217. https://doi.org/10.3390/genes13071217
28. Bruder C.E.G., Piotrowski A., Gijsbers A.A.C.J., Andersson R., Erickson S., Diaz de Ståhl T., et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82(3): 763–71. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.011
29. Fraga M.F., Ballestar E., Paz M.F., Ropero S., Setien F., Ballestar M.L., et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102(30): 10604-9. https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102

**Сведения об авторах:**

**Комарова Алина Дмитриевна,** врач-педиатр гастроэнтерологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. E-mail: komarova.alina.d@yandex.ru

**Потапов Александр Сергеевич,** доктор мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,119991, Москва, Россия; проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета, 119991, Москва, Россия

**Савостьянов Кирилл Викторович,** доктор биол. наук, зав. лаб. медицинской геномики, начальник медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

**Воробьева Надежда Леонидовна,** студентка педиатрического факультета Сеченовского Университета, 119991, Москва, Россия

**Джуртубаева Джанет Руслановна,** клинический ординатор первого года ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

**Information about the authors**

**Alina D. Komarova,** pediatrician of the Gastroenterological department of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: komarova.alina.d@yandex.ru https://orcid.org/0000-0001-9064-6443

**Aleksandr S. Potapov,** DSc. (Medicine), Head of the Gastroenterological department, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, https://orcid.org/0000-0003-4905-2373

**Kirill V. Savostyanov,** DSc. (Medicine), Head of the Medical genomics Lab, Head of the Medical Genetic Center, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, https://orcid.org/0000-0003-4885-4171

**Nadezhda L. Vorobyeva,** student, Pediatric faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

**Dzhanet R. Dzhurtubaeva,** 1-year resident doctor of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, https://orcid.org/0000-0002-9159-9658