

Д.К. Черневский^{1, 2}, А.Е. Лаврова¹, Е.Ю. Коновалова¹, Е.Ю. Борисова¹, Н.А. Дорошук²,
О.С. Грознова^{3, 4}

¹ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация

² «Эвоген», Москва, Российская Федерация

³ Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни»,
Москва, Российская Федерация

⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Вильсона, вызванная ранее не описанным гомозиготным нуклеотидным вариантом гена *ATP7B*: клинические случаи

Контактная информация:

Черневский Денис Константинович, врач-генетик Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета, врач-генетик ООО «Эвоген»

Адрес: 603950, БОКС-470, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: +7 (831) 439-09-43, e-mail: dk_ch@mail.ru

Статья поступила: 11.01.2024, принята к печати: 16.04.2024

Обоснование. Болезнь Вильсона — тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными, неврологическими и психиатрическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях. **Описание клинического случая.** Описан вариант неопределенного клинического значения с.2111C>T (p.T704I, chr13:52534294G>A (HG19)) гена *ATP7B* в семье, в которой родители являются двоюродными сибсами. Из четырех детей старшая дочь погибла в возрасте 11 лет в связи с циррозом печени, у двоих детей генетически подтверждена болезнь Вильсона (клинически — абдоминальная форма), у младшего сына вариант выявлен в гетерозиготном состоянии (без клинических проявлений). Обнаруженный вариант гена *ATP7B* ранее был выявлен еще у 3 пациентов с болезнью Вильсона, но в компаунд-гетерозиготном состоянии с известным патогенным генетическим вариантом. **Заключение.** Вариант с.2111C>T (p.T704I) гена *ATP7B* можно рассматривать как вероятно патогенный. Необходимы дальнейшие исследования его функционального значения в патогенезе болезни Вильсона.

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона, семейный случай, ген *ATP7B*, цирроз, полногеномное секвенирование

Для цитирования: Черневский Д.К., Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю., Борисова Е.Ю., Дорошук Н.А., Грознова О.С. Болезнь Вильсона, вызванная ранее не описанным гомозиготным нуклеотидным вариантом гена *ATP7B*: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(2):104–110. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2725>

Denis K. Chernevskiy^{1, 2}, Alla E. Lavrova¹, Ekaterina Yu. Konovalova¹, Elena Yu. Borisova¹, Natalia A. Doroshchuk²,
Olga S. Groznova^{3, 4}

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Evogen, Moscow, Russian Federation

³ Charity Fund for Medical and Social Genetic Aid Projects “Life Genome”, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Wilson’s Disease Caused by Previously Undescribed Homozygous Nucleotide Variant of the *ATP7B* Gene: Clinical Cases

Wilson’s disease is severe autosomal recessive disease manifested primarily by hepatic, neurological, and psychiatric disorders due to excessive copper deposition in organs and tissues. **Clinical case description.** The variant with uncertain clinical value of the *ATP7B* gene, c.2111C>T (p.T704I, chr13:52534294G>A (HG19)), was described in the family where parents are cousins. The eldest daughter out of four children died at the age of 11 due to liver cirrhosis. Wilson’s disease was genetically confirmed in two children (clinically — abdominal form). The younger son was diagnosed heterozygous state of the disease (without any clinical manifestations). The revealed variant of the *ATP7B* gene was previously identified in 3 more patients with Wilson’s disease, however, in a compound heterozygous state with known pathogenic genetic variant. **Conclusion.** c.2111C>T (p.T704I) variant of the *ATP7B* gene can be considered as probably pathogenic. Further research is required to evaluate its functional significance in Wilson’s disease pathogenesis.

Keywords: children, Wilson’s disease, familial case, *ATP7B* gene, cirrhosis, whole-genome sequencing

For citation: Chernevskiy Denis K., Lavrova Alla E., Konovalova Ekaterina Yu., Borisova Elena Yu., Doroshchuk Natalia A., Groznova Olga S. Wilson’s Disease Caused by Previously Undescribed Homozygous Nucleotide Variant of the *ATP7B* Gene: Clinical Cases. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(2):104–110. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2725>

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Вильсона (болезнь Вильсона – Коновалова, гепатocereбральная дегенерация, OMIM #277900) — редкое, тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся преимущественно печеночными и неврологическими нарушениями вследствие чрезмерного отложения меди в органах и тканях. Впервые данная патология была описана S.A.K. Wilson в 1912 г. [1]. Причинами болезни Вильсона являются биаллельные патогенные варианты гена *ATP7B*, кодирующего одноименный белок-транспортёр меди [2]. К августу 2023 г. в базе WilsonGen (www.clingen.igib.res.in/WilsonGen/) описано 1440 патогенных и 660 вероятно патогенных вариантов гена *ATP7B*. Описаны частые мутации — наиболее распространенные патогенные варианты, выявляемые у большинства пациентов [3, 4].

Болезнь Вильсона дебютирует в возрасте от 3 до 70 лет [2]. Основными клиническим проявлениям являются поражения печени и нервной системы [5]. При этом тяжесть симптомов болезни Вильсона варьирует в широком диапазоне — от легких нарушений (бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз) до тяжелых прогрессирующих состояний (цирроз печени, печеночная недостаточность, выраженные неврологические нарушения) с летальным исходом [6, 7]. Наряду с симптомами диагностически значимым являются снижение концентрации церулоплазмينا и меди в плазме крови, а также повышение концентрации меди в суточной моче [8]. С 2001 г. значения этих показателей учитываются в так называемой Лейпцигской шкале [9] — балльной системе, рекомендованной к использованию как российскими [8], так и зарубежными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с болезнью Вильсона [10]. Вместе с тем наиболее информативным диагностическим методом явля-

ется генетическое тестирование, позволяющее в большинстве случаев выявить патогенные варианты гена *ATP7B* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. С целью выявления патогенных вариантов гена *ATP7B*, как правило, проводят поиск частых мутаций, исследование панели генов или секвенирование экзона, однако описаны случаи обнаружения причины болезни Вильсона в глубоких интронных областях (участки генома, которые находятся далеко от белок-кодирующих экзонов), выявить которые возможно только при исследовании всего генома [11, 12].

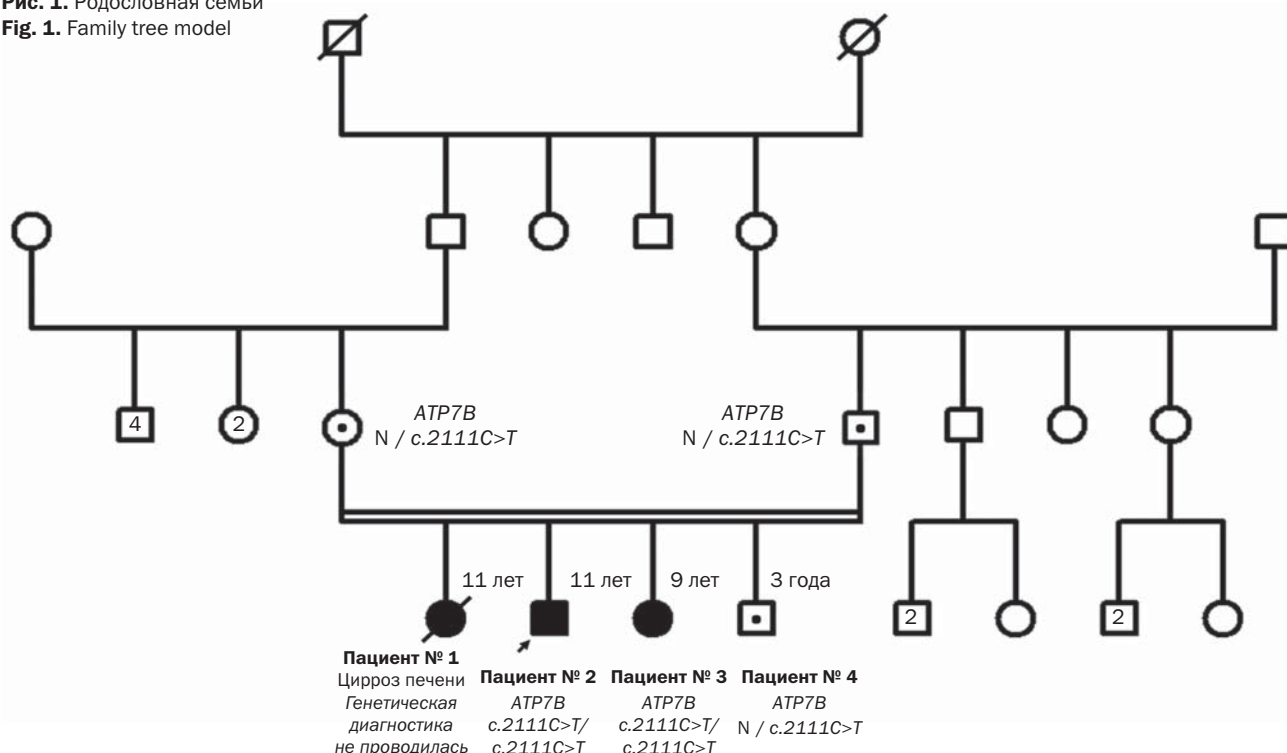
Идентификация конкретных патогенных / вероятно патогенных вариантов у пациентов с болезнью Вильсона в настоящее время не позволяет применять персонализированную терапию, однако чрезвычайно важна для медико-генетического консультирования семьи, оценки рисков и профилактики возникновения болезни у потомства в будущем [13, 14]. Вдобавок в предыдущих исследованиях показана корреляция между некоторыми вариантами гена *ATP7B* и клиническими характеристиками болезни, такими как возраст возникновения первых симптомов, превалирование печеночной или неврологической симптоматики [15]. В связи с этим важной задачей являются определение генотипа и подробное описание фенотипических особенностей пациентов с болезнью Вильсона.

Ниже представлено описание двоих sibсов с болезнью Вильсона, вызванной вариантом неопределенного клинического значения *c.2111C>T* гена *ATP7B*, ранее не описанным в гомозиготном состоянии.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СЕМЬИ

Описываемые ниже пациенты родились в семье с близкородственным браком, родители — двоюродные сибсы (рис. 1), национальность — таджики; семейный

Рис. 1. Родословная семьи
Fig. 1. Family tree model



Примечание. Круг — индивидуум женского пола, квадрат — мужского пола. Залитая черным цветом фигура — пациент с заболеванием; фигура с черной точкой — бессимптомный гетерозиготный носитель заболевания. Зачеркнутая фигура — умерший родственник. Цифры внутри фигур — количество детей соответствующего (форме фигуры) пола в данном браке.

Note. Circle — female individual, square — male individual. Black figure — patient with disease; figure with black dot — asymptomatic heterozygous carrier. The crossed-out figure — died relative. Numbers inside figures — number of children of corresponding sex (to the figure shape) in present marriage.

анамнез наследственными заболеваниями не отягощен. Родословная составлена со слов отца пробанда согласно стандартизированной номенклатуре родословной человека, рекомендованной Национальным обществом генетических консультантов (National Society of Genetic Counselors, США) [16].

О пациентах

Пациент № 1

Со слов родителей, девочка, росла и развивалась по возрасту. В 11 лет погибла от осложнений, связанных с циррозом печени. Причину установить не удалось, дополнительная информация отсутствует.

Пациент № 2

Мальчик, 11 лет.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, его родителей, а также согласно предоставленной медицинской документации, с 6 лет отмечает периодические боли в животе (в верхней половине, правом подреберье). В 8 лет при подозрении на пневмонию впервые при биохимическом анализе крови выявлено повышение активности трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — до 198 Ед/л (норма до 41 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — до 146 Ед/л (норма до 40 Ед/л) при нормальной концентрации общего билирубина. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — выявлены увеличение размеров и повышение эхогенности печени, увеличение размеров селезенки. Исключены острые вирусные гепатиты. В последующем мальчик периодически обследовался, выявляли стабильное повышение активности трансаминаз до 45–200 Ед/л, сохраняющееся увеличение печени, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (до 74 Ед/л) и амилазы (до 104 Ед/л).

Проведено исследование 52 генов, ассоциированных с синдромом холестаза (Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва): изменений нуклеотидной последовательности, интерпретируемых как патогенные, не обнаружено.

В 9 лет при исследовании обмена меди в плазме крови были выявлены снижение концентрации церулоплазмина до 26,7 мг% (норма 30–58 мг%) и меди в плазме крови до 12,5 мкмоль/л (норма 13,4–24,4 мкмоль/л), повышение суточной экскреции меди с мочой — до 42 мкмоль/л/сут (норма 0,3–0,9 мкмоль/л/сут). На этом основании был установлен клинический диагноз «Болезнь Вильсона, печеночная форма». По месту жительства терапия не была начата. В этом же возрасте мальчик стал жаловаться на постоянную жажду, частые мочеиспускания, снижение массы тела. После дополнительного обследования был установлен диагноз «Сахарный диабет 1-го типа», назначена инсулинотерапия, которую пациент получает до настоящего времени.

В 10,5 лет мальчику по месту жительства было назначено и проведено полногеномное секвенирование (Эвоген, Москва): выявлен вариант *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19)) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии, который, согласно критериям Американской коллегии медицинских генетиков (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) [17], расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью. Других значимых изменений (в том числе в митохондриальной ДНК и вариации числа копий), соответствующих критериям поиска, не обнаружено. Для подтверждения результатов полногеномного секвенирования выполнено секвенирование по Сенгеру (Эвоген, Москва): наличие варианта *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19)) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии подтверждено (рис. 2, 3).

Рис. 2. Секвенограмма (секвенирование по Сенгеру), подтверждающая наличие у пробанда варианта гена *ATP7B* *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))

Fig. 2. Sanger sequencing confirming that proband has the variant in the *ATP7B* gene, *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))

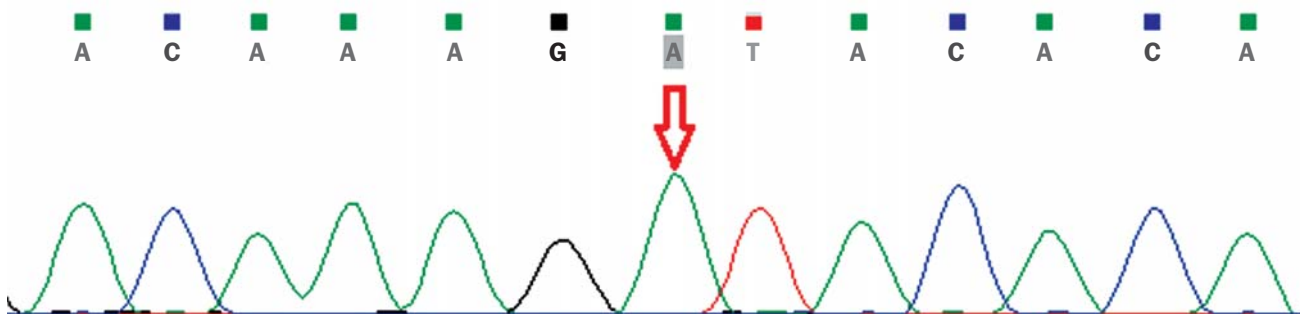
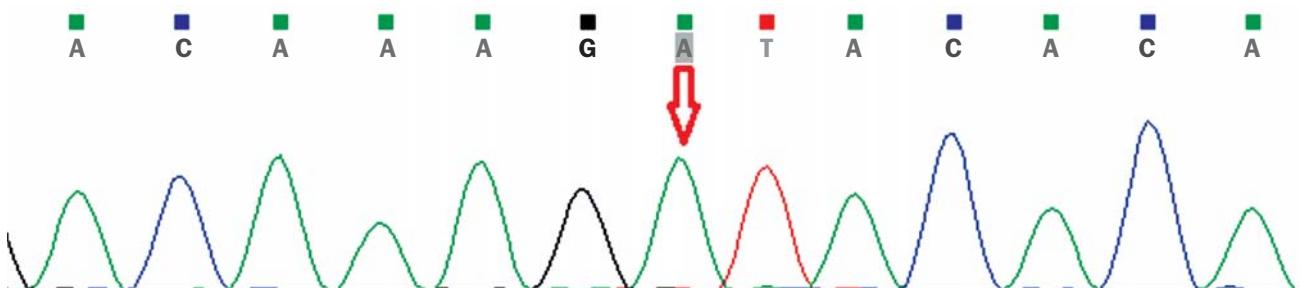


Рис. 3. Секвенограмма (секвенирование по Сенгеру на реверс-последовательности), подтверждающая наличие у пробанда варианта гена *ATP7B* *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))

Fig. 3. Sanger sequencing (reverse one) confirming that proband has the variant in the *ATP7B* gene, *c.2111C>T* (*p.T704I*, chr13:52534294G>A (HG19))



Физикальная диагностика. В возрасте 11 лет рост — 141 см (SDS = -1,13), масса тела — 43 кг (SDS для индекса массы тела = 1,47), телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожные покровы чистые, сухие, смуглые, на щеках сосудистые звездочки, гиперпигментация кожи в области суставов кистей, в подмышечных областях. Отмечаются пастозность стоп, заеды в уголках рта. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, край ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 10(+2) × 9(+2) × 8 см. По другим органам и системам — без патологии.

Лабораторные исследования. По данным биохимического анализа крови: признаки цитолиза минимальной степени (АЛТ — 45 Ед/л, АСТ — 47 Ед/л), гиперлипидемия (общий холестерин — 7,1 ммоль/л при норме до 5,2 ммоль/л, триглицериды — 2,3 ммоль/л при норме до 1,4 ммоль/л), снижение в плазме крови концентрации меди до 9,5 мкмоль/л (норма 12,6–25,1 мкмоль/л) и церулоплазмина до 15,5 мг/дл (норма 22–61 мг/дл). Маркеры вирусных гепатитов (aHCV, HbsAg) не выявлены. В коагулограмме регистрировалось нарушение в системе гемостаза по типу гипокоагуляции (АЧТВ — 175 с; норма до 40 с). В суточном анализе мочи выявлено повышение экскреции меди до 85 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут), при проведении пробы с пеницилламином повышение до 890 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут).

Инструментальные исследования. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости диагностированы увеличение размеров и диффузные изменения печени, уменьшение размеров желчного пузыря. По данным непрямой эластометрии печени, уровень стеатоза органа составлял CAP 261dB/m, что соответствует степени стеатоза S1, жесткость печени в норме (4,2 КПа — F0 по METAVIR). При проведении МРТ головного мозга признаки очаговых или диффузных изменений вещества мозга не обнаружены. При неврологическом осмотре патологии нервной системы не выявлено, при осмотре офтальмолога кольца Кайзера – Флейшера не обнаружены.

Пациент № 3

Девочка, 9 лет.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, его родителей, а также согласно предоставленной медицинской документации, в 7 лет, после выявления заболевания печени у старшего брата, впервые было выполнено биохимическое исследование крови, выявлено повышение активности трансаминаз до 100–130 Ед/л. При исследовании суточной мочи экскреция меди составила 35 мкмоль/л (норма 0,3–0,9 мкмоль/л). На основании клинико-анамнестических данных был установлен диагноз «Болезнь Вильсона, абдоминальная (печеночная) форма».

В 8 лет проведено УЗИ органов брюшной полости, обнаружены признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, увеличение размеров желчного пузыря с инородным содержимым в просвете.

В 9 лет (после установления генетического диагноза старшему брату) проведено секвенирование по Сенгеру: выявлен вариант гена *ATP7B* с.2111C>T (p.T704I) в гомозиготном состоянии.

Физикальная диагностика. В возрасте 9 лет рост — 147 см (SDS = 1,70), масса тела — 44 кг (SDS для индекса массы тела = 0,83), телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожные покровы чистые, сухие, смуглые, на щеках сосудистые звездочки, гиперпигментация кожи в области суставов кистей, голеностопов, коленных суставов, в подмышечных обла-

стях. Отмечаются пастозность стоп, фолликулит на плечах и бедрах. Печень пальпируется у края реберной дуги, край печени ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 8 × 7 × 8 см. Селезенка не пальпируется. По другим органам и системам — без особенностей.

Лабораторные исследования. По данным биохимического анализа крови у девочки выявлены признаки цитолиза (АЛТ — 161 Ед/л, АСТ — 81 Ед/л), гипербилирубинемия (билирубин общий — 56,6 мкмоль/л, норма < 21 мкмоль/л; билирубин несвязанный — 33,9 мкмоль/л, норма < 17,6 мкмоль/л), повышение активности ЛДГ до 560 Ед/л (норма до 414 Ед/л) и щелочной фосфатазы до 463 Ед/л (норма до 369 Ед/л), повышение концентрации ферритина до 290 мкг/л (норма до 140 мкг/л), снижение концентрации в плазме крови церулоплазмина — 12 мг/дл (норма 22–61 мг/дл). Маркеры вирусных гепатитов (aHCV, HbsAg) не выявлены. В коагулограмме признаки нарушения гемостаза по типу гипокоагуляции: снижена активность антитромбина III до 9% (норма от 80%) и протромбина до 22% (норма от 70%), повышено тромбиновое время до 24 с (норма до 17 с). В суточном анализе мочи на медь выявлено повышение ее экскреции при проведении пробы с пеницилламином до 1326 мкг/сут (норма 3–45 мкг/сут).

Инструментальные исследования. По данным МРТ органов брюшной полости — увеличение размеров и диффузные изменения печени с множественными сидеротическими регенераторными узелками и фиброзными перегородками (проявления цирроза), увеличение размеров желчного пузыря и поджелудочной железы. Методом непрямой эластометрии печени определен уровень стеатоза органа — CAP 148dB/m, что соответствует степени стеатоза S0, жесткость печени в норме и составляла 8,1 КПа — F2 (по METAVIR). При проведении МРТ головного мозга — симметричное умеренно выраженное повышение сигнальных характеристик на T1-ВИ от бледных шаров, участки слабой гиперинтенсивности белого вещества перивентрикулярных отделов теменных долей (остаточные признаки лейкопатии). При неврологическом осмотре патология нервной системы не выявлена, при осмотре офтальмолога кольца Кайзера – Флейшера не обнаружены.

Пациент № 4

Мальчик, 3 года, жалобы не предъявляет.

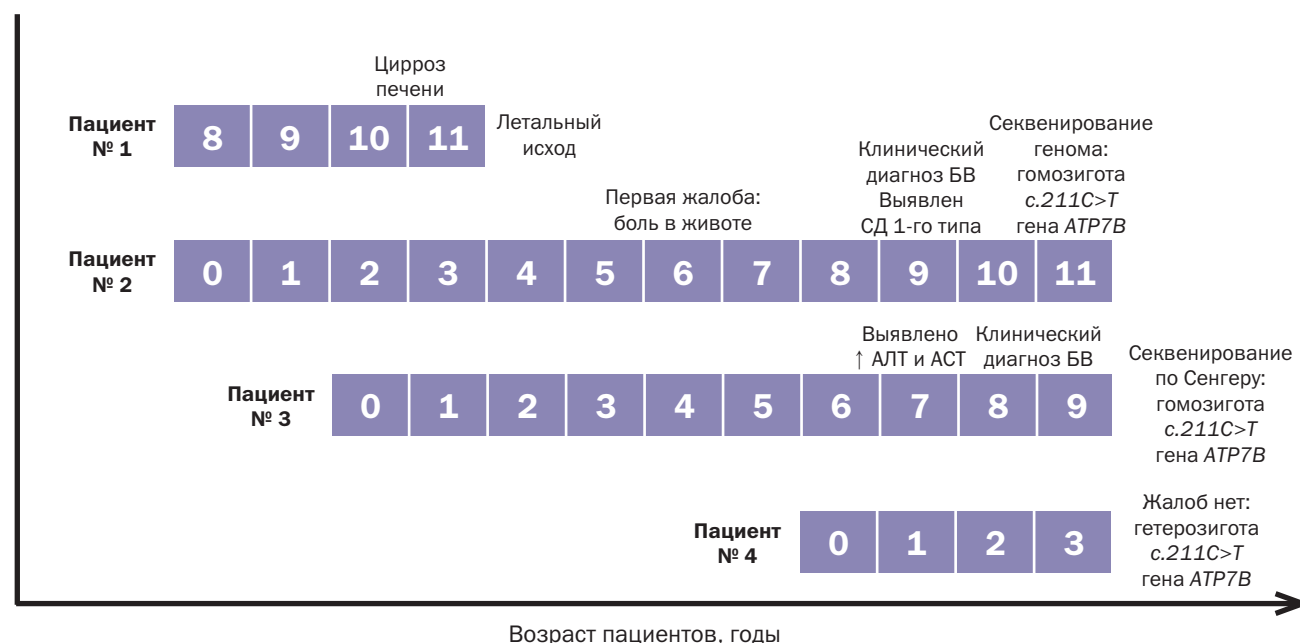
Проведен поиск варианта с.2111C>T (p.T704I) гена *ATP7B* методом секвенирования по Сенгеру: вариант выявлен в гетерозиготном состоянии. Прогноз благоприятный.

Генотипирование родителей

Проведено секвенирование по Сенгеру обоих родителей с целью выявления варианта с.2111C>T (p.T704I) гена *ATP7B*. Установлено, что и мать, и отец являются гетерозиготными носителями этого варианта гена *ATP7B*. Принимая во внимание, что семья ожидает рождения пятого ребенка, родители были проинформированы о возможности проведения инвазивной генетической диагностики (амниоцентез) с целью пренатального обследования внутриутробного ребенка, а также о мерах профилактики при планировании последующих беременностей (вспомогательные репродуктивные технологии с применением предимплантационной генетической диагностики) [9].

Временная шкала

Хронология ключевых событий для пациентов в описываемой семье представлена на рис. 4.

Рис. 4. Пациенты в описываемой семье: хронология ключевых событий**Fig. 4.** Patients in the described family: key events

Примечание. БВ — болезнь Вильсона; СД — сахарный диабет; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Note. WD (БВ) — Wilson's disease; DM (СД) — diabetes mellitus; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase.

ОБСУЖДЕНИЕ

В семье был выявлен миссенс-вариант *c.2111C>T* (chr13:52534294G>A, HG19) в экзоне 7 гена *ATP7B*, приводящий к замене аминокислоты в 704-й позиции белка (p.Thr704Ile). Этот вариант отсутствует в базах данных ClinVar (www.clinvar.com) и gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org>). Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный генетический вариант как вероятно патогенный (Polyphen2_HDIV: 0.999, Polyphen2_HVAR: 0.998, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: -3.160, LRT: D) либо как вариант с неопределенной клинической значимостью (SIFT: 0.053). Согласно критериям ACMG, вариант классифицирован как вариант с неопределенной клинической значимостью [17]. В базе генетических вариантов при болезни Вильсона присутствует одно упоминание варианта *c.2111C>T* (p.T704I) гена *ATP7B* [18].

В результате поиска статей в библиографической базе данных MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) обнаружено, что вариант *c.2111C>T* (p.T704I) гена *ATP7B* ранее был описан у 3 китайских пациентов с болезнью Вильсона, но только в компаунд-гетерозиготном состоянии (вместе с другим патогенным генетическим вариантом) [19–21]. Впервые этот генетический вариант зарегистрировали X. Li и соавт. (2019) в ходе ретроспективного изучения результатов обследования 114 детей с болезнью Вильсона [19]. Они обнаружили 60 вариантов гена *ATP7B*, из которых 10 ранее не были описаны, в том числе миссенс-вариант *c.2111C>T* (p.T704I). Известно, что этот вариант находился в компаунд-гетерозиготном состоянии, однако какая-либо дополнительная клиническая информация относительно данного пациента не была представлена [19]. С. Huang и соавт. (2022) обнаружили вариант *c.2111C>T* (p.T704I) в компаунд-гетерозиготном состоянии с *c.2975C>T* (p.R1319Q) у мужчины, обследовав 18 пациентов с диагностированной болезнью Вильсона. Известно, что у этого пациента был сын,

однако дополнительная информация отсутствует [20]. С.Х. Feng и соавт. (2022) при обследовании 58 детей с острой печеночной недостаточностью (12 с болезнью Вильсона) обнаружили вариант *c.2111C>T* (p.T704I) (зиготность не указана) у девочки 9 лет. Авторы указали, что пациентка погибла в исходе своего заболевания [21].

Имеющаяся информация о пациентах с болезнью Вильсона и генетическим вариантом *c.2111C>T* (p.T704I) гена *ATP7B* представлена в таблице. В связи с небольшим количеством пациентов с генетическим вариантом *c.2111C>T* (p.T704I) гена *ATP7B* и скудным описанием клинических проявлений болезни в предыдущих исследованиях на сегодняшний день невозможно однозначно выделить генотип-фенотипические корреляции, свойственные этому варианту гена. Вместе с тем обращает на себя внимание, что все пациенты в представленном нами наблюдении имели абдоминальную форму болезни Вильсона, манифестирующую в первой декаде жизни и отличающуюся высоким риском неблагоприятного течения и летального исхода.

В научной литературе регулярно появляются сообщения об обнаружении новых нуклеотидных вариантов гена *ATP7B* у пациентов с болезнью Вильсона [22, 23]. Накопление генетической и клинической информации необходимо для лучшего понимания механизмов этого орфанного заболевания и, как следствие, разработки новых терапевтических подходов [24, 25]. Необходимо также отметить, что дети, рожденные в кровнородственном браке, находятся в группе повышенного риска тяжелых генетических заболеваний, в основном связанных с аутосомно-рецессивным типом наследования [26]. При отсутствии в такой семье выявленных случаев генетических нарушений их риск у потомства двоюродных сибсов возрастает на 1,7–2,8% в сравнении с общим популяционным риском, а неонатальная и младенческая смертность — на 1,1% [26]. По этой причине сбор семейного анамнеза в 3–4-м поколениях продолжает

Таблица. Описание пациентов с болезнью Вильсона и генетическим вариантом c.2111C>T (p.T704I) гена ATP7B
Table. Description of patients with Wilson's disease and genetic variant c.2111C>T (p.T704I) of the ATP7B gene

Характеристика	Пациенты					
	1 [19]	2 [20]	3 [21]	4*	5*	6*
Аллель 1	c.2111C>T (p.T704I)	c.2111C>T (p.T704I)	c.2111C>T (p.T704I)	Вероятно c.2111C>T (p.T704I)	c.2111C>T (p.T704I)	c.2111C>T (p.T704I)
Аллель 2	c.2975C>T (p.R1319Q)	c.2975C>T (p.R1319Q)	нет данных	Вероятно c.2111C>T (p.T704I)	c.2111C>T (p.T704I)	c.2111C>T (p.T704I)
Пол	нет данных	мужской	женский	женский	мужской	мужской
Возраст постановки диагноза, годы	нет данных	нет данных	9	В 11 лет погибла (цирроз печени), анализ гена не выполнен	9	7
Поражение печени			есть		есть	есть
Поражение головного мозга			нет данных		нет	нет
Кольца Кайзера – Флейшера			есть		нет	нет
Церулоплазмин, мг/дл			19		15	12
Медь в суточной моче, мкг/сут			нет данных		890	1326
АЛТ, Ед/л			нет данных		198	160
АСТ, Ед/л			нет данных		146	81
Первые жалобы			Острая печеночная недостаточность		Боль в животе, повышение АЛТ, АСТ	Повышение АЛТ, АСТ

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; <*> — собственные наблюдения.
Note. ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; <*> — personal observation.

оставаться важным инструментом медико-генетического консультирования [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание поздней диагностики и начала терапии болезни Вильсона у sibсов с ранее не описанным в гомозиготном состоянии вариантом гена ATP7B. Полученные данные позволяют рассматривать выявленный генетический вариант как вероятно патогенный. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение его функционального значения в патогенезе болезни Вильсона.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 05.06.2023).

INFORMED CONSENT

Patients’ legal representatives have signed informed voluntary consent on publication of results of diagnosis and treatment (signed on 05.06.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Полногеномное и валидационное секвенирование по Сенгеру было проведено с использованием финансовых средств благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни».

FINANCING SOURCE

Whole-genome and validation Sanger sequencing was performed with the help of Charity Fund for Medical and Social Genetic Aid Projects “Life Genome”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS
Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.К. Черневский — выработка концепции, работа с данными и их анализ, обзор литературы, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.
А.Е. Лаврова — ведение пациентов, выработка концепции, обзор литературы, научное редактирование рукописи, администрирование исследования.
Е.Ю. Коновалова — ведение пациента, работа с данными (результаты лабораторного и инструментального обследования) и их анализ, написание черновика рукописи.
Е.Ю. Борисова — ведение пациента, работа с данными (anamnesticheskie сведения) и их анализ, написание черновика рукописи.
Н.А. Дорошук — проведение генетического исследования и анализ его результатов, работа с данными.
О.С. Грознова — анализ результатов генетического исследования, работа с данными, привлечение финансирования.

AUTHORS’ CONTRIBUTION

Denis K. Chernevskiy — concept development, data processing and analysis, literature review, writing manuscript draft, manuscript editing.

Alla E. Lavrova — patient management, concept development, literature review, manuscript scientific editing, study administration.

Ekaterina Yu. Konovalova — patient management, data processing (results of laboratory and instrumental examination) and analysis, writing manuscript draft.

Elena Yu. Borisova — patient management, data processing (anamnesic data) and analysis, writing manuscript draft.

Natalia A. Doroshchuk — conducting genetic study and analysis of its results, data processing.

Olga S. Groznova — genetic study results' analysis, data processing, fund raising.

ORCID

Д.К. Черневский

<https://orcid.org/0000-0002-9734-017X>

А.Е. Лаврова

<https://orcid.org/0000-0002-0447-214X>

Е.Ю. Коновалова

<https://orcid.org/0000-0003-1059-6293>

Е.Ю. Борисова

<https://orcid.org/0000-0002-8273-9858>

Н.А. Дорощук

<https://orcid.org/0000-0003-2258-6463>

О.С. Грознова

<https://orcid.org/0000-0002-7511-3240>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Trocello JM, Broussolle E, Girardot-Tinant N, et al. Wilson's disease, 100 years later... *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(12): 936–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.05.002>
2. Weiss KH, Schilsky M. Wilson Disease. 1999 Oct 22 [updated 2023 Jan 12]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
3. Gomes A, Dedoussis GV. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. *Ann Hum Biol*. 2016;43(1):1–8. doi: <https://doi.org/10.3109/03014460.2015.1051492>
4. Баязутдинова Г.М., Шагина О.А., Карунас А.С. и др. Спектр мутаций в гене ATP7B у российских больных с болезнью Вильсона–Коновалова // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 12. — С. 1433–1441. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819120026> [Bayazutdinova GM, Shchagina OA, Polyakov AV, et al. Spectrum of Mutations in the ATP7B Gene in Russian Patients with Wilson's. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(12):1433–1441. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819120026>]
5. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson Disease: An Overview and Approach to Management. *Neurol Clin*. 2020;38(2):417–432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.005>
6. Лузина Е.В., Емельянова О.Н., Щербак В.А. и др. Болезнь Вильсона: обзор клинических рекомендаций, литературных данных и собственное наблюдение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2022. — № 7. — С. 239–245. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245> [Luzina EV, Yemelyanova ON, Shcherbak VA, et al. Wilson's disease: a review of clinical guidelines, literature and a case report. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(7):239–245. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-239-245>]
7. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0018-3>
8. *Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона): клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России; Некоммерческое Партнерство «Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений»; Российское трансплантологическое общество; Автономная некоммерческая организация «Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов»; Национальная ассоциация детских реабилитологов.* — Минздрав России; 2021. — 66 с. [Narusleniya obmena medi (bolezni' Vil'sona): Clinical Guidelines. Association of Medical Genetics; Union of Pediatricians of Russia; Non-profit Partnership "National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders"; Russian Transplant Society; Autonomous non-profit organization "Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists"; National Association of Children's Rehabilitologists. Ministry of Health of Russia; 2021. 66 p. (In Russ).]
9. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. 2012;56(3):671–685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
10. Saroli Palumbo C, Schilsky ML. Clinical practice guidelines in Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 2):S65. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.53>
11. Koboldt DC, Hickey SE, Chaudhari BP, et al. Early-onset Wilson disease caused by ATP7B exon skipping associated with intronic variant. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020;6(3):a005306. doi: <https://doi.org/10.1101/mcs.a005306>
12. Xu WQ, Wang RM, Dong Y, Wu ZY. Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease. *J Mol Diagn*. 2023; 25(1):57–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.10.002>
13. Kerkar N, Rana A. Wilson Disease in Children. *Clin Liver Dis*. 2022; 26(3):473–488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.008>
14. De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):871. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11080871>
15. Li M, Ma J, Wang W, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene and genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Wilson disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):339. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01911-5>
16. Bennett RL, French KS, Resta RG, Austin J. Practice resource-focused revision: Standardized pedigree nomenclature update centered on sex and gender inclusivity: A practice resource of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2022;31(6):1238–1248. doi: <https://doi.org/10.1002/jgc4.1621>
17. Variant chr13-52534294-G-A. In: *Varsome*. Available online: <https://varsome.com/variant/hg19/chr13-52534294-G-A?annotation-mode=germline>. Accessed on January 08, 2024.
18. Variant T704I. In: *WilsonGen*. Available online: https://clingen.igib.res.in/WilsonGen/showdata.php?id=5e9b367b3a6e8b628a865239&hgvs_id=&Start=52534294&Alt=A&Ref=G&chr=chr13. Accessed on January 08, 2024.
19. Li X, Lu Z, Lin Y, et al. Clinical features and mutational analysis in 114 young children with Wilson disease from South China. *Am J Med Genet A*. 2019;179(8):1451–1458. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61254>
20. Huang C, Fang M, Xiao X, et al. Genetic studies discover novel coding and non-coding mutations in patients with Wilson's disease in China. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e24459. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24459>
21. Feng CX, Chen XQ, He XL, et al. Screening for Wilson's disease in acute liver failure: A new scoring system in children. *Front Pediatr*. 2022; 10:1003887. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1003887>
22. Woimant F, Poujois A, Bloch A, et al. A novel deep intronic variant in ATP7B in five unrelated families affected by Wilson disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1428. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1428>
23. Stalke A, Behrendt A, Hennig F, et al. Functional characterization of novel or yet uncharacterized ATP7B missense variants detected in patients with clinical Wilson's disease. *Clin Genet*. 2023;104(2):174–185. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14352>
24. Tang S, Bai L, Zheng SJ. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021;29(1):21–24. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20201104-00598>
25. Cai H, Cheng X, Wang XP. ATP7B gene therapy of autologous reprogrammed hepatocytes alleviates copper accumulation in a mouse model of Wilson's disease. *Hepatology*. 2022;76(4): 1046–1057. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.32484>
26. Bittles AH, Black ML. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(Suppl 1):1779–1786. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0906079106>
27. Bennett RL, Malleda NR, Byers PH, et al. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring practice resource: Focused Revision. *J Genet Couns*. 2021;30(5): 1354–1357. doi: <https://doi.org/10.1002/jgc4.1477>