

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-33-37

Мутации в гене *HFE*, ответственном за наследственный гемохроматоз, у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова

Тулузановская И.Г.¹, Балашова М.С.^{1,4}, Жученко Н.А.¹, Глотов О.С.^{2,3}, Глотов А.С.³, Филимонов М.И.¹, Игнатова Т.М.⁵, Филиппова Т.В.¹, Субботина Т.И.¹, Литвинова М.М.¹, Асанов А.Ю.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская Больница № 40 Курортного района, 197706, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Центр Генетики и Репродуктивной Медицины "Генетико"», 119333, Москва, Россия

⁵ Акционерное общество «Центр эндохирургии и литотрипсии», 111123, Москва, Россия

Mutations in the *HFE* gene causing hereditary hemochromatosis in patients with Wilson disease

I.G. Tuluzanovskaya¹, M.S. Balashova^{1,4}, N.A. Zhuchenko¹, O.S. Glotov^{2,3}, A.S. Glotov³, M.I. Filimonov¹, T.M. Ignatova⁵, T.V. Fillipova¹, T.I. Subbotina¹, M.M. Litvinova¹, A. Yu. Asanov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

² St. Petersburg State Health Care Establishment the City Hospital № 40, 197706, St. Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russia

⁴ Center of Genetics and Reproductive Medicine "Genetico", 119333, Moscow, Russia

⁵ Center of Endosurgery and Lithotripsy, 111123, Moscow, Russia

Для цитирования: Тулузановская И.Г., Балашова М.С., Жученко Н.А., Глотов О.С., Глотов А.С., Филимонов М.И., Игнатова Т.М., Филиппова Т.В., Субботина Т.И., Литвинова М.М., Асанов А.Ю. Мутации в гене *HFE*, ответственном за наследственный гемохроматоз, у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 33–37. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-33-37

For citation: Tuluzanovskaya I.G., Balashova M.S., Zhuchenko N.A., Glotov O.S., Glotov A.S., Filimonov M.I., Ignatova T.M., Fillipova T.V., Subbotina T.I., Litvinova M.M., Asanov A.Yu. Mutations in the *HFE* gene causing hereditary hemochromatosis in patients with Wilson disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 33–37. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-33-37

Тулузановская Инна Геннадьевна, кафедра медицинской генетики, аспирант, ассистент

Балашова Мария Сергеевна, кафедра медицинской генетики, ассистент; врач-генетик

Жученко Наталья Александровна, кафедра медицинской генетики, доцент; Институт персонализированной медицины, заместитель директора, к.м.н.

Глотов Олег Сергеевич, лаборатория молекулярной генетики, начальник клинко-исследовательской группы; Институт трансляционной биомедицины, лаборатория геномных и протеомных исследований, ведущий научный сотрудник, к.б.н.

Глотов Андрей Сергеевич, Научный парк, РЦ «Центр Биобанк», директор, доктор биологических наук

Филимонов Марат Игоревич, кафедра медицинской генетики, аспирант

Игнатова Татьяна Михайловна, врач-гастроэнтеролог, д.м.н.

Филиппова Тамара Владимировна, кафедра медицинской генетики, профессор, д.м.н.

Субботина Татьяна Игоревна, кафедра медицинской генетики, доцент, к.м.н.

Литвинова Мария Михайловна, кафедра медицинской генетики, доцент; врач-генетик, к.м.н.

Асанов Алий Юрьевич, кафедра медицинской генетики, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.

Inna G. Tuluzanovskaya, Department of medical genetics, postgraduate student, assistant, MD.

Maria S. Balashova, Department of medical genetics, assistant; clinical geneticist, MD.

Natalya A. Zhuchenko, Department of medical genetics, associate Professor; Institute of personalized medicine, Deputy Director, Ph D.

Oleg S. Glotov, laboratory of molecular genetics, head of clinical research group; Institute of translational Biomedicine, laboratory of genomic and proteomic research, leading researcher, Ph D.

Andrey S. Glotov, Scientific Park, "Biobank Center", Director, Ph D.

Marat I. Filimonov, Department of medical genetics, postgraduate student, MD.

✉ Corresponding author:

Жученко

Наталья Александровна

Zhuchenko Natalya A.

zhychenko64@mail.ru

Tatiana M. Ignatova, gastroenterologist, Ph D.

Tamara V. Filippova, Department of medical genetics, Professor, Ph D.

Tatiana I. Subbotina, Department of medical genetics, associate Professor, Ph D.

Maria M. Litvinova, Department of medical genetics, associate Professor; clinical geneticist, Ph D.

Aliy Yu. Asanov, Department of medical genetics, head of Department, Professor, Ph D.

Резюме

Цель исследования. Изучение частоты мутаций гена *HFE* у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (БВК), как одного из возможных генов-модификаторов.

Материалы и методы: обследовано 90 пациентов с БВК. С помощью таргетного NGS изучена частота и спектр мутаций в гене *HFE*.

Результаты. Мутации в гене *HFE* обнаружены у 30% пациентов с БВК. У двух пациентов молекулярно-генетическим методом было выявлено сочетание двух наследственных заболеваний — БВК и НГХ, связанных с нарушением обмена меди и железа соответственно.

Ключевые слова: микроэлементы, медь, болезнь Вильсона-Коновалова, гепатocereбральная дегенерация, АТР7В, железо, *HFE*, наследственный гемохроматоз, молекулярно-генетические методы, NGS

Summary

The aim was to study the frequency of *HFE* gene mutations in patients with Wilson disease (WD) as one of the possible modifier genes.

Materials and methods: There were examined 90 patients with WD. The frequency and spectrum of mutations in the *HFE* gene were studied using targeted NGS.

Results. Mutations in the *HFE* gene were found in 30% patients with WD. In two patients was discovered combination of two hereditary diseases — WD and hereditary hemochromatosis, associated with metabolic disorders of copper and iron respectively.

Keywords: trace elements, copper, Wilson disease, hepatocerebral degeneration, АТР7В, iron, *HFE*, hereditary hemochromatosis, molecular genetic methods, NGS

Исследование выполнялось в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, Кафедра медицинской генетики

Введение

Известно, что нарушение равновесия в обмене различных микроэлементов (их недостаток или избыток) обусловлено различными факторами (экологией, наследственностью, профессиональной деятельностью, перенесенными заболеваниями), которые приводят к нарушению жизненно важных функций в организме и развитию ряда патологических состояний. Особое внимание заслуживают генетически обусловленные дефекты обмена веществ, понимание этиологии и патогенеза которых является ключом к проведению таргетной терапии и эффективному медико-генетическому консультированию. Одним из подобных генетических дефектов обмена веществ является болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) – наследственная патология, связанная с нарушением метаболизма меди (Cu) и последующим её накоплением в организме. Перенасыщение организма медью и клинические проявления, сопровождающие данное

состояние, возникают в результате мутаций гена *АТР7В*. БВК характеризуется широкой генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, с чем и связана сложность ранней диагностики заболевания. Врачи различной специализации (педиатры, терапевты, хирурги, гинекологи, неврологи, психиатры) сталкиваются с этим заболеванием на разных стадиях его течения. На клинические проявления БВК могут оказывать влияние многие факторы, в том числе и нарушение работы других генов, ассоциированных с иными наследственными заболеваниями. В подобных случаях течение основного заболевания может быть далеко от классической картины БВК. Любая диагностическая ошибка может привести к ранней инвалидизации пациента или летальному исходу. Применение современных молекулярно-генетических технологий позволит точно и своевременно поставить диагноз (в идеальной ситуации – до

развития клинических проявлений) и обеспечить своевременное патогенетическое лечение, а также, разработать индивидуальные подходы к лечению и профилактике заболевания, направленные на улучшение качества и продолжительности жизни.

Материалы и методы

Проведено клинико-генетическое обследование 90 пациентов (25 мужчин и 65 женщин в возрасте от 16 до 50 лет) со смешанной и абдоминальной формами болезни Вильсона – Коновалова. Информация о них заносилась в клинико-генетическую базу данных, включающую результаты клинико-генеалогического анализа, клинического обследования пациентов, данные инструментальных (УЗИ, ЭГДС – всем, ЭЭГ, КТ, МРТ, фиброэластография, биопсия печени – по показаниям) и лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ХЭ), показатели обмена меди (церулоплазмин в плазме крови, медь в суточной моче), сведения об отдалённых эффектах пожизненной терапии комплексообразующими препаратами, показатели молекулярно-генетического тестирования. Для

Целью настоящего исследования было изучения методом NGS частоты мутаций гена *HFE*, ответственного за развитие наследственного гемохроматоза 1 типа (НГХ) как одного из возможных генов-модификаторов, влияющих на клиническую картину БВК.

проведения молекулярно-генетического исследования периферическая кровь пациентов собиралась в пробирки с ЭДТА. Молекулярно-генетическое исследование проведено методом NGS (Next Generation Sequencing). Для исследования была разработана таргетная панель NimbleGenSeqCap EZ Choice: 151012_HG38_CysFib_EZ_HX3 (ROCHE), которая позволяет анализировать гены *ATP7B*, *HFE*, *COMMD1*, *XIAP*, *PRPN*, *APOE*, *CFTR*. Для прогнозирования эффекта мутаций использовались результаты программ предсказаний патогенности: SIFT, Polyphen-2, LTR, Mutation Taster и др. Биоинформационный фильтринг результатов секвенирования образцов ДНК проводился с помощью программ: «GeneTalk» «UGENE» «IonReporter», «PolyPhen2», «PAI». Для анализа и подсчёта данных использовалась программа Microsoft Excel.

Результаты

Согласно данным проведенного клинико-генеалогического анализа, у 80% пациентов БВК встречалась как единственный случай в семье, а у 20% имела семейный характер. В результате молекулярно-генетического исследования у 97% пациентов были обнаружены мутации гена *ATP7B* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, что подтвердило наличие БВК. Наиболее часто среди наших пациентов встречались мутации с.3207C>A(p.His1069Gln), с.3190G>A(p.Glu1064Lys), с.3402delC(p.Ala1135fs), с.2304dupC(p.Met769fs), с.3649_3654delGTTCTG. У 3% обследуемых мутаций в гене *ATP7B* не обнаружено, несмотря на наличие классических проявлений БВК. В дальнейшем эти пациенты будут обследованы методом MLPA (мультиплексная лигазозависимая амплификация), кото-

рый позволяет выявить протяжённые внутригенные делеции (более 500 п.о.), дупликации или инверсии. Кроме того, у существенной части больных применение NGS технологии позволило помимо мутаций гена *ATP7B* выявить мутации в гене *HFE* (с.С187G (p.H63D), с.С845A (p.С282Y), с.А193T(p.С65С). Как известно, мутации в данном гене ответственны за проявление другого наследственного заболевания – НГХ. Мутации в гене *HFE* обнаружены у 25 пациентов в гетерозиготной форме и у 2 пациентов в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме. Таким образом, у двух пациентов молекулярно-генетически было выявлено сочетание двух наследственных заболеваний – БВК и НГХ, связанных с нарушением обмена меди и железа соответственно. Клинически диагноз НГХ этим пациентам установлен не был.

Обсуждение

В литературе неоднократно упоминаются случаи сочетания у одного пациента двух или более наследственных заболеваний. Несмотря на относительно небольшую выборку, такие сочетания были обнаружены и в выборке обследованных больных. В единичных случаях у пациентов с БВК также были выявлены другие моногенные заболевания: наследственный гемохроматоз, непереносимость фруктозы, гипогликемический паралич, наследственные кавернозные мальформации головного мозга (некоторые из клинических наблюдений описаны нами в предшествующих публикациях) [1, 2, 3]. БВК и НГХ являются наследственными заболеваниями, связанными с нарушением метаболизма металлов. Оба микроэлемента являются переходными металлами, которые могут

находиться в двух окислительных состояниях (Fe^{3+} / Fe^{2+} и Cu^{2+} / Cu^{+}) в биохимической среде человеческого организма. Кроме того, как медь, так и железо могут индуцировать окислительный стресс и перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению мембраны и дисфункции органелл. В свою очередь, именно металл-опосредованный окислительный стресс является составной частью патогенеза большего числа различных дегенеративных заболеваний.

БВК или гепатоцеребральная дегенерация – тяжёлое, прогрессирующее, орфанное наследственное заболевание с передачей по аутосомно-рецессивному типу, связанное с избыточным накоплением меди в организме (в основном, в печени, головном мозге, почках). Медь является жизненно важным

микроэлементом, который входит в состав определенных белков (церулоплазмينا, цитохром-с-оксидазы, металлотионеины, Cu/Zn супероксиддисмутазы), участвующих в процессах, ответственных за формирование, развитие и полноценное существование организма человека. Этот микроэлемент выполняет множество функций: служит кофактором для большого числа ферментов, так как может выступать в роли, как окислителя, так и восстановителя; участвует в нейтрализации свободных радикалов в составе супероксиддисмутазы; принимает участие в иммунных реакциях и ангиогенезе [4]. Болезнь Вильсона-Коновалова, называют заболеванием – «хамелеоном», так как клиническая картина отличается характером и разнообразием проявлений (клинический полиморфизм). Заболевание может манифестировать, едва ли не в любом возрасте (описаны случаи манифестации заболевания в 8 месяцев и 75 лет), может развиваться под маской других заболеваний, (проявляющихся гемолитическим синдромом, тромбоцитопенией, тубулоинтерстициальным нефритом, артритом, кардиомиопатией, эндокринными и психическими нарушениями) или протекать с отсутствием ведущих клинических и биохимических признаков что и объясняет возникающие затруднения при распознавании заболевания [5]. В настоящее время идентифицировано более 800 различных мутаций в гене *ATP7B*, который принадлежит к семейству генов АТФ-аз Р-типа и состоит из 21 экзона и 20 интронов. Нарушение обмена меди может происходить как на уровне АТФазы-7В, так и на любом уровне каскада металлошаперонов, доставляющих медь АТФазе-7В. При БВК, вследствие мутаций гена *ATP7B*, изменённая АТФаза-7В не способна транспортировать медь к церулоплазмину и лизосомам. В связи с этим снижается уровень церулоплазмينا в крови и нарушается экскреция меди с желчью. Результатом является токсическое накопление меди в печени (содержание меди в печени у пациентов с БВК может достигать 3000 мкг/г сухой массы, при норме 20–50 мкг/г) [6]. В последующем медь начинает накапливаться и в других тканевых депо: головном мозге, глазах, почках, суставах и др., что приводит к нарушению всех жизненно важных функций организма, нарушению качества жизни и даже смерти [7, 8]. По данным современных исследователей, среди населения европейских стран частота БВК составляет 1 на 7–10 тысяч [9, 10, 11]. В некоторых этнических группах или популяциях, в которых распространены близкородственные браки (Иран, Йемен, Иордания, Япония, Индия), частота гетерозиготного

носительства мутаций в гене *ATP7B* особенно высока. При анализе результатов молекулярно-генетических исследований было установлено, что спектр мутаций гена *ATP7B* в различных популяциях имеет «свои» ярко выраженные особенности [12].

Среди пациентов выявлено две наиболее частые мутации: с.3207C>A (p.His1069Gln) – 51,85% и с.3190G>A (p.Glu1064Lys) – 8,64%, что соответствует данным исследований в РФ. В России наиболее частой считается мутация His1069Gly, на которую приходится 35–50% случаев БВК, что вполне согласуется с результатами наших исследований. Другими часто встречаемыми мутациями в Российской популяции являются Gly1267Arg и DelC3402 [13, 14]. НГХ среди населения России встречается с частотой 1,5–3 на 1000, каждый десятый является гетерозиготным носителем мутации, что соответствует аналогичным показателям частоты заболевания в Европе [15]. Интересен тот факт, что при проведении молекулярно-генетического анализа пациентам с БВК, практически у 1/3 пациентов (27 больных) мы обнаружили мутации с.C187G (p.H63D), с.G845A (p.C282Y), с.A193T (p.S65C) в гене *HFE*. Распространенность НГХ примерно в 200 раз выше, чем распространенность БВК. В результате мутации гена *HFE* происходит избыточное поступление в организм железа, вследствие нарушения процессов его всасывания в тонком кишечнике. Железо в виде пигмента гемосидерина накапливается в клетках паренхиматозных органов (печени, поджелудочной железе), сердце, суставах, вызывая патологические изменения. В процессе эволюции возникли эффективные гомеостатические системы для контроля уровня меди и железа – их поглощения, транспортировки и хранения. Однако, находясь в биологических системах в свободной форме, оба металла становятся опасны, поскольку свободные радикалы, образующиеся при накоплении железа и меди, оказывают токсическое воздействие на жизненно важные структуры в гепатоцитах и других клетках, накапливающих металлы [16]. Таким образом, очевидно, что пути метаболизма меди и железа тесно пересекаются как в норме, так и при патологических состояниях, в том числе при наследственных нарушениях обмена металлов. Следовательно, выявленное нами сочетанное носительство мутаций у пациентов с БВК, обуславливающих нарушение обмена меди и железа, вполне допустимо. Полученные данные могут быть значимой составляющей при анализе клинического полиморфизма БВК и необходимым условием при разработке персонализированного подхода к диагностике и лечению заболевания.

Заключение

Применение молекулярно-генетической технологии NGS при обследовании пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова в нашем исследовании, позволило выявить как мажорные (His1069Gly (с. 3207C>A)), так и достаточно редкие мутации в гене *ATP7B*, важные для диагностики этого заболевания, а также обнаружить у части пациентов мутации в гене *HFE*, отвечающие за проявление другого наследственного синдрома – гемохроматоза 1 типа. Оба заболевания

связаны с нарушением метаболизма двухвалентных металлов (меди и железа) и наследуются аутосомно-рецессивно. В отношении обеих патологий можно говорить о гиподиагностике, особенно это актуально для НГХ. При клинической диагностике БВК важную роль играет уровень таких лабораторных показателей, как медь в моче, церулоплазмин в сыворотке крови и содержание меди в биоптате печени. Для выявления состояния перегрузки ор-

ганизма железом и, собственно, диагностики НГХ I типа используются определённые биохимические показатели: уровень железа в сыворотке крови, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), трансферрин, насыщение трансферрина (НТЖ), сывороточный ферритин и молекулярно-генетический анализ. Однако, клиническая картина заболевания достаточно неопределенна при наличии изменений метаболизма и меди, и железа. При отсутствии своевременной патогенетической терапии оба заболевания приводят к прогрессирующей полиорганной недостаточности, инвалидизации и смерти. Существующие методы лечения значительно улучшают прогноз, но они могут быть недостаточно эффективны для пациентов в случае диагностики заболевания на поздних стадиях болезни, когда развились необратимые осложнения, а также в случае сочетанных форм нарушений обмена метаболизма двух металлов. Но, в отличие от большинства других наследственных заболеваний, клинические проявления данных заболеваний можно контролировать и даже успешно лечить при своевременной молекулярно-генетической диагно-

стике. Такое тестирование с применением метода NGS, как показало наше исследование, позволяет не только уточнить диагноз конкретного заболевания, и выявить его на ранних стадиях (а иногда и до клинических проявлений), но и обнаружить другую коморбидную наследственную патологию. Особенности клинической картины заболевания в зависимости от спектра мутаций и сочетанных форм двух наследственных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма металлов будет отражено в последующих публикациях. Совершенно очевидно, что клиническое течение, а значит, и лечение такой сочетанной патологии будет отличаться. Основные направления исследований в этой области, несомненно, должны заключаться в дальнейшем уточнении молекулярных механизмов прогрессирования болезней и разработке новых подходов к лечению. Изучение клинических, биохимических и генетических факторов при коморбидных состояниях, связанных с нарушением обмена металлов, позволит найти индивидуальный (персонифицированный) подход коррекции метаболических нарушений у пациентов.

Литература | References

1. Тулузановская И.Г., Жученко Н.А., Балашова М.С., Филимонов М.И. и соавт. Болезнь Вильсона-Коновалова: внутрисемейный клинический полиморфизм. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6 – С. 215–216.
Tuluzanovskaya I. G., Juchenko N. A., Balashova M. S., Filimonov M. I., Rozina T. P., Glotov O. S., Asanov A. Yu. Wilson's disease: intrafamilial clinical polymorphism. *PE-DIATRIA*. 2017; 96 (6): 215–216.
2. Belousova O.B., Okishev' D.N., Ignatova T.M., Balashova M. S. et al. Hereditary multiple Cerebral Cavernous Malformations associated with Wilson's Disease and Multiple Lypomatosis: case report. *World Neurosurgery*. – 2017. – V. 105–1034.e1–1034.e6
3. Балашова М.С., Соловьёва О.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И. и соавт. Наблюдение сочетания болезни Вильсона-Коновалова (БВК), наследственной непереносимости фруктозы и хронического гепатита С (ХГС). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение № 49. Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня»). – 2017. – Т. 27, № 1. – С.26
Balashova M. S., Solov'eva O. V., Tuluzanovskaya I. G., Filimonov M. I., et al. Nablyudenie sochetaniya bolezni Vil'sona-Konovvalova (BVK), nasledstvennoj neperenosimosti fruktozy i hronicheskogo gepatita C (HGC) [Observation of a combination of Wilson's disease (WD), hereditary fructose intolerance and chronic hepatitis C (hCG)]. *Rossiiskij zhurnal Gastroehnterologii, Gepatologii, Koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology] (prilozhenie № 49. Materialy XXII ezhegodnogo Rossijskogo kongressa "Gepatologiya segodnya" [Attachment № 49. Proc. XXII Annual Russian Congress "Hepatology Today"]). Moscow, 2017, p.26.
4. Hordyjewska A, Popiolek L, Kocot J. The many "faces" of copper in medicine and treatment. *Biometals*. – V. 27.4–2014. – P. 611–621.
5. Steindl P, Ferenci P, Dienes H. P., Grimm G., et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology*. –1997. –V.113(1) – P.212–218
6. Ala A., Walker A. P., Ashkan K., Dooley J. S., Schilsky M. L. Wilson's disease. *Lancet*. – 2007. –V. 369 – P. 397–408.
7. Maxwell K.L., Kowdley K. V. Metals and the liver. –2012–*Curr Opin Gastroenterol* –V.28 – P. 217
8. Peña M. M. O., Lee J., Thiele D. J. A delicate balance: Homeostatic control of copper uptake and distribution. *Journal of Nutrition*. – 1999. –V.129(7) –P.1251–1260.
9. Coffey A. J., Durkie M., Hague S., McLay K. et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain: a journal of neurology*– 2013. – V. 136(5). – P. 1476–1487.
10. Poujois A., Woimant F., Samson S., Chaine P. et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2017. – V.42(1) – P. 57–63
11. O'Brien M., Kinsella K., Reilly M., Sweeney B. et al. Wilson's disease in Ireland: increasing prevalence over 40 years. *JNeurolNeurosurg Psychiatry* –2012. – V.27 – P. 83.
12. Perri R.E., Hahn S. H., Ferber M. J., Kamath P. S. Wilson disease – keeping the bar for diagnosis raised. *Hepatology (Baltimore, Md)*. – 2005. – V.42(4) – P. 974–974.
13. Ivanova-Smolenskaya I. A., Ovchinnikov I. V., Karabanov A. V., Deineko N. L. et al. The His1069Gln mutation in the ATP7B gene in Russian patients with Wilson disease. *Journal of Medical Genetics*. – 1999. –V. 36(2), P. 174.
14. Matveeva T., Zaklyazminskaya E., Polyakov A. The molecular-genetic analysis of ATP7B gene at the Russian patients with Wilson disease. *European journal of human genetics*. *Ann Hum Biol*. – 2016. – Vol. 43(1). – P. 1–8.
15. Brissot P., Cavey T., Ropert M., Guggenbuhl P et al. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *Presse Med*. – 2017. – V.46 (12) – P. 288–295.
16. Багаева М.Э. Течение болезни Вильсона у детей. Автореферат диссертации. – 2005.
Baranov, A. A., Kaganov, B. S., Bagaeva, M. EH., Zajnudinov, Z. M. Bolezn' Vil'sona u detej [Wilson's disease in children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Current pediatrics], 2005, 4 (2), 65–73.