

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

И. Г. Тулузановская^{1✉}, М. С. Балашова^{1,2}, О. С. Сенина¹, О. М. Сизякова¹, Г. Лейсан кызы Гусейнова¹, Н. М. Мамадшоева¹, Т. П. Розина^{1,3}, Н. А. Жученко¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российский научный центр хирургии имени Б. В. Петровского, Москва, Россия

³ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание (распространенность 1 : 30 000), обусловленное патогенными вариантами гена *ATP7B* (OMIM 277900). Ранняя диагностика и патогенетическая терапия позволяют достичь устойчивой ремиссии. Ключевой фактор неблагоприятного прогноза — низкая приверженность лечению. Исследование на примере семейного случая продемонстрировало, что недостаточная приверженность терапии способствует прогрессированию органических поражений и повышает риск инвалидизации и смертности. Клиническое наблюдение подтверждает прямую связь между соблюдением режима лечения и клиническими исходами.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, ген *ATP7B*, медь, патогенетическая терапия, приверженность лечению, цирроз печени

Вклад авторов: И. Г. Тулузановская — курация пациентов, анализ литературы, написание статьи; М. С. Балашова — анализ литературы, редактирование статьи; О. С. Сенина, О. М. Сизякова, Г. Лейсан кызы Гусейнова, Н. М. Мамадшоева — работа с данными, анализ литературы; Т. П. Розина — курация пациентов, редактирование статьи; Н. А. Жученко — редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: все участники исследования либо их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Инна Геннадьевна Тулузановская
ул. Еланского, д. 2, строение 2, 119435, г. Москва, Россия; inna_t77@mail.ru

Статья получена: 13.04.2026 **Статья принята к печати:** 07.05.2026 **Опубликована онлайн:** 09.06.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.027

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

THE CLINICAL COURSE OF WILSON'S DISEASE AND TREATMENT ADHERENCE

Tuluzanovskaya IG^{1✉}, Balashova MS^{1,2}, Senina OS¹, Sizyakova OM¹, Leisan kyzy Huseynova G¹, Mamadshoeva NM¹, Rozina TP^{1,3}, Zhuchenko NA¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Wilson's disease is a rare autosomal recessive disorder (prevalence 1 : 30,000) caused by pathogenic variants in the *ATP7B* gene (OMIM 277900). Early diagnosis and pathogenetic therapy enable stable remission. Poor treatment adherence is the key factor adversely affecting the prognosis. This family case study has demonstrated that inadequate attitude towards therapy contributes to the progression of organ damage and increases the risk of disability and mortality. Clinical observation confirms a direct link between compliance with the treatment regimen and clinical outcomes.

Keywords: Wilson's disease, *ATP7B* gene, copper, pathogenetic therapy, treatment adherence, liver cirrhosis

Author contribution: Tuluzanovskaya IG — patient supervision, literature analysis, article authoring; Balashova MS — literature analysis, article editing; Senina OS, Sizyakova OM, Leisan kyzy Huseynova G, Mamadshoeva NM — data processing, literature analysis; Rozina TP — patient supervision, article editing; Zhuchenko NA — article editing.

Compliance with ethical standards: all participants or their legal representatives provided written informed consent to participate in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Inna G. Tuluzanovskaya
Elanskogo, 2, str. 2, 119435, Moscow, Russia; inna_t77@mail.ru

Received: 13.04.2026 **Accepted:** 07.05.2026 **Published online:** 09.06.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.027

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК, код МКБ-10 E83.0) — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *ATP7B* (OMIM 277900). Распространенность патологии относительно низка и составляет в среднем 1 : 30 000, однако ее изучение имеет высокую клиническую значимость [1].

Ключевой особенностью БВК является наличие эффективной патогенетической терапии, позволяющей существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов при своевременной диагностике и корректном лечении. Современные терапевтические стратегии направлены на выведение избытка меди из организма и

предотвращение ее дальнейшего накопления, что дает возможность контролировать прогресс заболевания, предотвращать поражение печени и центральной нервной системы, достигать стойкой ремиссии при длительном соблюдении схемы лечения [2, 3].

Приверженность лечению — крайне важный фактор, определяющий исход БВК [4]. Согласно данным ретроспективного исследования, около 74,1% пациентов с БВК регулярно получают медикаментозное лечение без существенных перерывов [5]. При этом среди пациентов, стабильно принимающих препараты, улучшение состояния или стабилизация заболевания зафиксированы почти

в 98% случаев. Эти данные наглядно демонстрируют, насколько важно поддерживать непрерывный курс терапии для достижения терапевтического эффекта [5].

Исследования экономического бремени БВК в различных странах демонстрируют существенные финансовые и социальные последствия данного заболевания [6, 7]. Однако авторы большинства работ концентрируются преимущественно на анализе прямых затрат, связанных с непосредственным лечением, оставляя за рамками исследования косвенные расходы: затраты на терапию сопутствующих заболеваний, долгосрочное ведение пациентов, а также экономические потери, обусловленные ухудшением состояния здоровья и утратой трудоспособности у пациентов, не приверженных терапии.

Неблагоприятное течение БВК чаще всего обусловлено не дефицитом эффективных методов лечения, а недостаточной приверженностью пациентов назначенной терапии. Это приводит к прогрессированию органных поражений и повышает риск инвалидизации и смертности.

В представленном клиническом наблюдении семейного случая БВК различия в выполнении лечебных рекомендаций прямо коррелируют с клиническими исходами, что подчеркивает критическую роль соблюдения режима терапии.

Цель исследования — на примере семейного случая БВК изучить корреляцию между соблюдением режима терапии и клиническим течением заболевания.

Описание клинического случая

Семья, в которой сибсы (родные братья) страдали БВК. У пациента I (пробанда), 2001 г. рождения, первые симптомы появились в 14 лет и включали нарастающую тошноту и рвоту. В дальнейшем присоединились общая слабость, носовые кровотечения, периферические отеки и диффузные боли в животе с усилением в правом подреберье. На основании этой клинической картины при обращении за медицинской помощью по месту жительства был установлен диагноз «болезнь Вильсона–Коновалова». Несмотря на отсутствие подтверждающих лабораторных и инструментальных исследований, начата медьэлиминирующая терапия Д-пеницилламином (Д-ПАМ)

в дозе 500 мг/сут. Регулярный мониторинг ключевых показателей (суточная экскреция меди, биохимический анализ крови) не проводился.

В 2018 г. (в возрасте 17 лет) у пациента отмечено ухудшение состояния, появились выраженные периферические отеки, асцит, нарастающая тошнота и диспепсия. Впервые госпитализирован в Клинический центр Сеченовского университета (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е. М. Тареева) для верификации диагноза и коррекции терапии. В ходе обследования выявлены следующие лабораторные и инструментальные изменения: значительное снижение уровня церулоплазмينا, повышение концентрации меди в сыворотке крови, тромбоцитопения на фоне незначительного увеличения размеров селезенки, признаки печеночной недостаточности, проявления портальной гипертензии (таблица). Признаки поражения центральной нервной системы отсутствовали, кольцо Кайзера–Флейшера (ККФ) не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило диагноз — обнаружен патогенный вариант с.3207C>A (p.His1069Gln) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии. В ходе сбора анамнеза, уточненного со слов матери пробанда, установлено, что режим приема препарата ранее неоднократно нарушался, отмечались эпизоды пропуска доз, а также самостоятельные перерывы в лечении без согласования с врачом. После восстановления регулярного приема Д-ПАМ с увеличением дозы (до 1500 мг/сут.) удалось добиться стабилизации клинической картины.

Семейный анамнез отягощен, старшая сестра пациента умерла в возрасте 28 лет от печеночной недостаточности (на вскрытии — цирроз печени неуточненной этиологии). У брата пробанда при генетическом тестировании выявлен идентичный вариант гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии. Родители клинически здоровы (рисунок).

В 2023 г., в возрасте 22 лет, пациент повторно поступил в наш медицинский центр в состоянии тяжелой декомпенсации БВК. При сборе анамнеза выявлено, что ухудшение состояния также было связано с несоблюдением рекомендованной диеты и нерегулярным приемом Д-ПАМ, включая длительные перерывы в терапии без согласования с врачом.

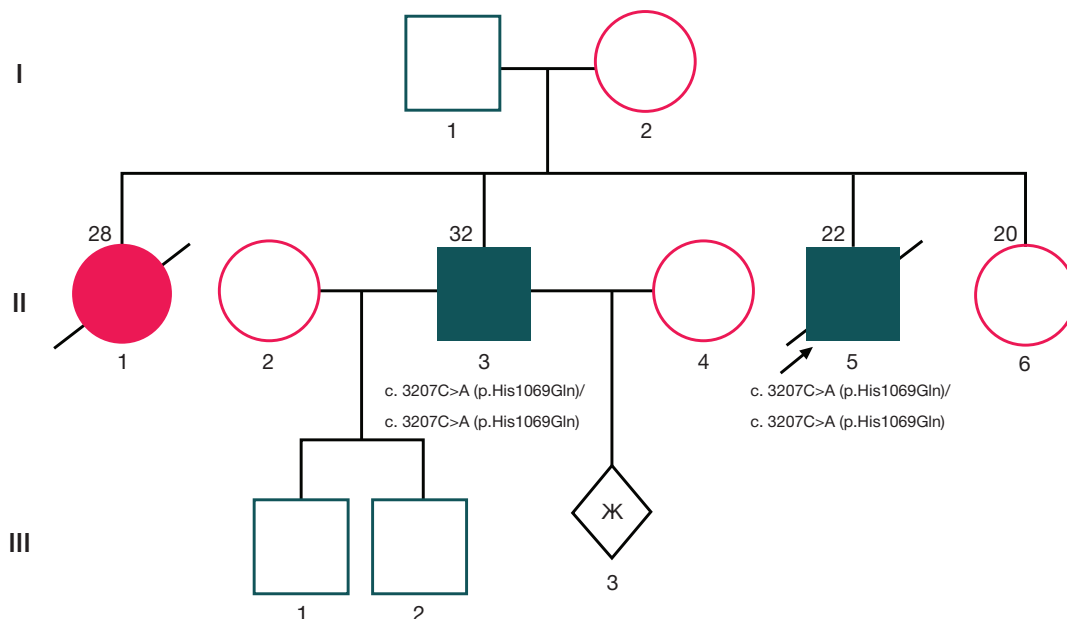


Рис. Родословная семьи

Таблица. Клинические проявления БВК у sibсов

Клинические показатели	Сибсы			
	Пациент I			Пациент II
Возраст манифестации	14 лет	17 лет	22 года	29 лет
Клинические проявления	Общая слабость, тошнота, рвота, носовые кровотечения	Тошнота, диспепсия, выраженные периферические отеки, асцит	Общая слабость, выраженные периферические отеки, асцит, тяжесть в правом подреберье, боли в области ахилловых сухожилий с обеих сторон	Общая слабость, периферические отеки, носовые кровотечения
Кольцо Кайзера–Флейшера	–	–	+	+
Неврологические проявления	Нет	Нет	Нарушение походки, сна	Нет
Показатели функции печени	АЛТ — 49,9 ед./л (0–40), АСТ — 51,1 ед./л (0–41), ЩФ — 75 ед./л (0–120)	АЛТ — 62 ед./л (0–40), АСТ — 83 ед./л (0–41), ЩФ — 75 ед./л (0–120)	АЛТ — 46 ед./л (0–40), АСТ — 61 ед./л (0–41), ЩФ — 75 ед./л (0–120)	АЛТ — 16,7 ед./л (0–40), АСТ — 22 ед./л (0–41), ЩФ — 148,8 ед./л (0–120)
Церулоплазмин	Исследование не отражено в документах	0,10 г/л (0,20–0,35 г/л)	0,10 г/л (0,20–0,35 г/л)	0,119 г/л (0,20–0,35 г/л)
Экскреция Си с мочой: исход. данные	Исследование не отражено в документах	13,93 мкмоль/сут (0,6–1,0)	16,83 мкмоль/сут (0,6–1,0)	2,22 мкмоль/сут (0,6–1,0)
Диагноз	БВК, абдоминальная форма.	БВК, абдоминальная форма. Цирроз печени, класс С по Чайлд–Пью	БВК, смешанная форма. Цирроз печени, класс С по Чайлд–Пью (12 баллов). Печеночная энцефалопатия I степени	БВК, абдоминальная форма, стадия фиброза F3 (METAVIR)

Клинически отмечался прогресс заболевания с присоединением неврологических симптомов, нарушения походки и сна. Лабораторно подтверждены признаки цирроза печени с печеночной недостаточностью: гипопротейнемия, выраженная гипоальбуминемия, резкое снижение протромбинового индекса до 28% и фибриногена до 1,65 г/л. Выявлены также признаки внутрисосудистого гемолиза: гипербилирубинемия с преобладанием непрямой фракции (общий билирубин 163,5 мкмоль/л, прямой — 73 мкмоль/л) и снижение гемоглобина до 108 г/л. Инструментально и клинически подтверждены проявления портальной гипертензии (спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, асцит) и тромбоцитопения ($89 \times 10^9/\text{л}$). При офтальмологическом осмотре обнаружено ККФ.

После возобновления терапии Д-ПАМ с повышением дозы до 1500 мг/сут., применением диуретических средств и коррекции инфузионной терапией, состояние пациента стабилизировалось. Рекомендована трансплантация печени. Исход заболевания у пациента I оказался трагическим, он умер в возрасте 22 лет.

Пациент II, 1993 г. рождения, обратился в Клинический центр Сеченовского Университета (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е. М. Тареева) на фоне смерти младшего брата. В процессе обследования, проведенного в 2018 г. (в 25 лет) в рамках семейного молекулярно-генетического скрининга, был верифицирован диагноз «болезнь Вильсона–Коновалова». Несмотря на установленную патологию, пациент принял решение воздержаться от прохождения дополнительных диагностических мероприятий на тот момент. При госпитализации в возрасте 29 лет пациент II предъявлял жалобы на общую слабость, периферические отеки и носовые кровотечения. Лабораторные исследования выявили снижение церулоплазмينا (0,119 г/л; норма — 0,20–0,35 г/л) и повышение суточной экскреции меди до 2,22 мкмоль/сут. (при норме от 0,6 до 1,0 мкмоль/сут.) (таблица). Инструментально подтверждено наличие ККФ, фиброза печени F3 по METAVIR. Выставлен диагноз: «БВК, абдоминальная форма». Иницирована

медьэлиминирующая терапия Д-ПАМ. Пациент находится под динамическим наблюдением, самочувствие стабильное, работает, ведет активный образ жизни.

Обсуждение клинического случая

В рамках описанного семейного случая БВК прослеживается ассоциация заболевания с распространенным генетическим вариантом гена *ATP7B*. При этом клиническая картина у разных членов семьи демонстрирует выраженную клиническую вариабельность. Ключевым фактором, влияющим на тяжесть проявлений и прогрессирование патологии, выступает приверженность пациентов назначенной терапии, ее отсутствие или нерегулярность существенно ухудшают прогноз заболевания.

Выявленный в семье патогенный вариант с.3207C>A (p.His1069Gln) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии относится к числу наиболее частых генетических вариантов, ассоциированных с БВК, распространенность которого в славянских популяциях может достигать 30–60% среди всех выявленных патогенных вариантов при БВК. Это делает его важным маркером для скрининга и молекулярно-генетической диагностики заболевания [1].

Гомозиготность по p.His1069Gln обычно ассоциируется с более поздним дебютом неврологических симптомов и относительно благоприятным течением БВК [8]. Тем не менее, в представленном семейном случае наблюдается выраженный клинический полиморфизм при идентичном генотипе, что описано в ряде исследований [9]. У пациента I дебют заболевания в 14 лет характеризовался преимущественно абдоминальными симптомами (тошнота, рвота, боли в животе), с прогрессированием поражения печени до цирроза и печеночной недостаточности. В возрасте 22 лет на фоне декомпенсации присоединились неврологические проявления (нарушение походки, сна), что соответствует переходу абдоминальной формы в смешанную [3].

У пациента II, также гомозиготного по варианту p.His1069Gln, клиническая картина на момент клинического обследования (29 лет) была менее выраженной (слабость,

отеки, носовые кровотечения) и включала признаки фиброза печени.

Пациенты демонстрируют существенные различия в возрасте дебюта, тяжести поражения печени и неврологической симптоматике. Различия могут быть объяснены сочетанием генетических и средовых факторов, включая особенности диеты и модифицирующее влияние других генов [10]. Ключевым фактором, определившим неблагоприятный исход у пациента I, стало отсутствие приверженности патогенетической терапии. Несмотря на раннее начало медьэлиминирующей терапии Д-ПАМ (500 мг/сут.), регулярный мониторинг основных показателей (суточная экскреция меди, биохимия крови) не проводился, а прием препарата неоднократно прерывался. Это привело к прогрессированию печеночной недостаточности, развитию цирроза, портальной гипертензии, внутрисосудистого гемолиза и неврологических нарушений.

Литературные данные подтверждают, что приверженность лечению при БВК напрямую влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [5, 11]. Так, без лечения средняя продолжительность жизни после появления первых симптомов БВК составляет 5–6 лет [12].

Несоблюдение рекомендованного режима терапии существенно ухудшает прогноз, риск необходимости трансплантации печени у таких пациентов возрастает в 3–5 раз по сравнению с теми, кто строго следует медицинским рекомендациям [13]. Особую опасность представляет длительное прерывание приема медьэлиминирующих препаратов (хелаторов), таких как Д-ПАМ. У пациентов, прекративших терапию на срок 9 месяцев и более, описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности, даже на фоне предшествующего стабильного состояния [14]. Крайне неблагоприятный прогноз наблюдается при развитии фульминантной печеночной недостаточности, ассоциированной с БВК. В отсутствие трансплантации летальность в таких случаях достигает 60–95% [15], что подчеркивает необходимость ранней диагностики, непрерывного мониторинга и строгого соблюдения терапевтического режима для предотвращения жизнеугрожающих осложнений.

В то же время своевременная диагностика и регулярная патогенетическая терапия позволяют достичь нормальной продолжительности жизни у большинства пациентов с БВК. Так у 98% пациентов, регулярно принимающих

препараты, наблюдается улучшение или стабилизация клинической картины [5]. Это подтверждает высокую эффективность существующих методов лечения при условии их систематического применения. Примечательно, что проведенный рядом авторов анализ не выявил значимой взаимосвязи между соблюдением врачебных рекомендаций и рядом потенциально значимых факторов. В частности, ни демографические характеристики (пол), ни клинические параметры (фенотипическая картина заболевания), ни особенности терапевтического подхода (тип лечения и его длительность), ни наличие побочных эффектов не оказали статистически достоверного влияния на приверженность пациентов с БВК назначенному лечению [5].

Существующие методы терапии при БВК имеют два существенных ограничения, риск побочных эффектов Д-пенициллина (10–30% пациентов) и необходимость пожизненного приема препаратов. Это подчеркивает необходимость принципиально новых подходов, среди которых наиболее перспективной выглядит генотерапия. Метод предполагает доставку функциональной копии гена *ATP7B* посредством AAV-векторов, что потенциально устраняет первопричину заболевания и снижает потребность в длительной фармакотерапии [16].

В то же время прогноз при БВК критически зависит от приверженности терапии, без лечения продолжительность жизни после появления симптомов составляет несколько лет, при строгом соблюдении рекомендаций — полноценная долгая жизнь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Вильсона–Коновалова — одно из немногих наследственных заболеваний с эффективной патогенетической терапией. Своевременная диагностика и регулярное лечение при условии соблюдения режима терапии позволяют перевести БВК из категории жизнеугрожающих состояний в разряд контролируемых хронических заболеваний с благоприятным прогнозом на долгосрочную перспективу. Для обеспечения приверженности терапии необходимо внедрять программы поддержки, включающие обучение пациентов и семей, регулярный мониторинг состояния и мультидисциплинарное сопровождение специалистами разного профиля.

Литература

- Ovchinnikova EV, Garbuz MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. 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. DOI: 10.3390/ijms25042402.
- Нарушения обмена меди (болезнь Вильсона). Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2024; 79 с.
- Tang S, Hou W, Zheng SJ. [Recommendations from the European Association for the Study of the Liver and the European Reference Network for Rare Liver Diseases Clinical Practice Guidelines for hepatolenticular degeneration]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2025; 33 (10): 988–92. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250408-00130.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018; 4 (1): 21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- Masetbas W, Członkowska A, Litwin T, Niewada M. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol.* 2019; 19 (1): 278. DOI: 10.1186/s12883-019-1502-4.
- Lee DU, Harnacinski A, Bahadur A, Lee KJ, Chou H, Shaik MR, et al. The cost implications of Wilson disease among hospitalized patients: analysis of USA hospitals. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024; 36 (7): 929–40. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002777.
- Im DE, Kang HY. Epidemiologic features and economic burden of Wilson's disease in South Korea: a nationwide analysis of the entire patient population. *Sci Rep.* 2025; 15 (1): 23271. DOI: 10.1038/s41598-025-06630-5.
- Couchonnal E, Bouchard N, Poupon J, et al. Genotype–phenotype correlations in a large cohort of Wilson disease patients in France. *J Hepatol.* 2024; 80 (3): 416–25. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.020.
- Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF, et al. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology.* 2019; 69 (4): 1464–81. DOI: 10.1002/hep.30280.
- Stättermayer AF, et al. Genetic modifiers of clinical presentation in Wilson

- disease. *Hepatology*. 2022; 75 (4): 912–23. DOI: 10.1002/hep.32214.
11. Medici V, Cazzagon N, Battezzati PM, Crosignani A, Civolani A, Bonaiuto E, et al. Adherence, satisfaction, and quality of life in Wilson disease patients after switching to trientine tetrahydrochloride: observational data from a dual cohort study. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1515686. DOI: 10.3389/fphar.2025.1515686.
 12. Taly AB, Khandelwal S, Kumar S, et al. Wilson disease: clinical presentation and outcome in children. *Indian Pediatr*. 2004; 41 (10): 1037–43. DOI: 10.1007/BF02731336.
 13. Dzieżyc K, Milkiewicz P, Wierzbicka M, et al. Liver transplantation in Wilson disease: long-term results in a single center. *Transplant Proc*. 2015; 47 (4): 991–4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.02.056.
 14. Dhawan A, Hadžić N, Mieli-Vergani G, et al. King's College Hospital prognostic index for Wilson disease with hepatic failure. *Hepatology*. 2005; 42 (6): 1357–63. DOI: 10.1002/hep.21167.
 15. Stättermayer AF, Traussnigg S, Dienes HP, et al. Fulminant Wilson's disease: liver transplantation and clinical outcome. *Liver Transpl*. 2013; 19 (10): 1116–25. DOI: 10.1002/lt.26651.
 16. Murillo O, Moreno D, Gazquez C, et al. Liver Expression of a MiniATP7B Gene Results in Long-Term Restoration of Copper Homeostasis in a Wilson Disease Model in Mice. *Hepatology*. 2019; 70 (1): 108–26. DOI: 10.1002/hep.30535.
- References**
1. Ovchinnikova EV, Garbuz MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. 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. DOI: 10.3390/ijms25042402.
 2. Narusheniya obmena medi (bolezni Vil'sona). *Klinicheskie rekomendatsii*. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. 2024; p. 79. Russian.
 3. Tang S, Hou W, Zheng SJ. [Recommendations from the European Association for the Study of the Liver and the European Reference Network for Rare Liver Diseases Clinical Practice Guidelines for hepatolenticular degeneration]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2025; 33 (10): 988–92. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250408-00130.
 4. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 4 (1): 21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
 5. Masetbas W, Członkowska A, Litwin T, Niewada M. Persistence with treatment for Wilson disease: a retrospective study. *BMC Neurol*. 2019; 19 (1): 278. DOI: 10.1186/s12883-019-1502-4.
 6. Lee DU, Harmacinski A, Bahadur A, Lee KJ, Chou H, Shaik MR, et al. The cost implications of Wilson disease among hospitalized patients: analysis of USA hospitals. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024; 36 (7): 929–40. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002777.
 7. Im DE, Kang HY. Epidemiologic features and economic burden of Wilson's disease in South Korea: a nationwide analysis of the entire patient population. *Sci Rep*. 2025; 15 (1): 23271. DOI: 10.1038/s41598-025-06630-5.
 8. Couchonnal E, Bouchard N, Poupon J, et al. Genotype–phenotype correlations in a large cohort of Wilson disease patients in France. *J Hepatol*. 2024; 80 (3): 416–25. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.020.
 9. Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF, et al. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology*. 2019; 69 (4): 1464–81. DOI: 10.1002/hep.30280.
 10. Stättermayer AF, et al. Genetic modifiers of clinical presentation in Wilson disease. *Hepatology*. 2022; 75 (4): 912–23. DOI: 10.1002/hep.32214.
 11. Medici V, Cazzagon N, Battezzati PM, Crosignani A, Civolani A, Bonaiuto E, et al. Adherence, satisfaction, and quality of life in Wilson disease patients after switching to trientine tetrahydrochloride: observational data from a dual cohort study. *Front Pharmacol*. 2025; 16: 1515686. DOI: 10.3389/fphar.2025.1515686.
 12. Taly AB, Khandelwal S, Kumar S, et al. Wilson disease: clinical presentation and outcome in children. *Indian Pediatr*. 2004; 41 (10): 1037–43. DOI: 10.1007/BF02731336.
 13. Dzieżyc K, Milkiewicz P, Wierzbicka M, et al. Liver transplantation in Wilson disease: long-term results in a single center. *Transplant Proc*. 2015; 47 (4): 991–4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.02.056.
 14. Dhawan A, Hadžić N, Mieli-Vergani G, et al. King's College Hospital prognostic index for Wilson disease with hepatic failure. *Hepatology*. 2005; 42 (6): 1357–63. DOI: 10.1002/hep.21167.
 15. Stättermayer AF, Traussnigg S, Dienes HP, et al. Fulminant Wilson's disease: liver transplantation and clinical outcome. *Liver Transpl*. 2013; 19 (10): 1116–25. DOI: 10.1002/lt.26651.
 16. Murillo O, Moreno D, Gazquez C, et al. Liver Expression of a MiniATP7B Gene Results in Long-Term Restoration of Copper Homeostasis in a Wilson Disease Model in Mice. *Hepatology*. 2019; 70 (1): 108–26. DOI: 10.1002/hep.30535.