

DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K681



# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Е. В. Овчинникова<sup>1,2,3</sup>, Н. А. Шнайдер<sup>2,4</sup>, А. А. Овчинникова<sup>1</sup>, Р. Ф. Насырова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» Минздрава России; Россия, 690091 Владивосток, ул. Алеутская, 57;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

**Контакты:** Елена Васильевна Овчинникова [ovchinnikovaelv@mail.ru](mailto:ovchinnikovaelv@mail.ru)

**Введение.** Несмотря на современные достижения диагностических технологий, проблема распространенности гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД), или болезни Вильсона–Коновалова, остается актуальной во всем мире. Клинический и научный интерес к эпидемиологическим исследованиям варьируется как в РФ, так и в различных странах.

**Цель работы** – изучение распространенности ГЛД в популяции Российской Федерации и зарубежных стран на современном этапе.

**Материалы и методы.** В работе представлен анализ результатов зарубежных эпидемиологических исследований ГЛД, опубликованных в базах данных eLibrary, Google Scholar, PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Oxford Press, Clinical Case, Cochrane, Science Direct в период с 1 января 2018 г. по 1 июня 2023 г.

**Результаты.** Всего проанализированы 14 эпидемиологических исследований, выполненных за рубежом. Распространенность ГЛД (в расчете на 100 тыс. населения) колеблется от 4,1 до 6,4 случаев в Северной и Южной Америке, от 1,44 до 9,00 случаев в Европе и от 1,79 до 4,81 случаев в Азии.

**Заключение.** Результаты эпидемиологических исследований распространенности ГЛД зависели от дизайна и методологии: при использовании метода генетического скрининга населения на ГЛД показатели распространенности были намного выше за счет выявления ранних стадий заболеваний (бессимптомных форм) и достигали 40,0 случаев в странах Европы и 19,6 в странах Азии на 100 тыс. населения.

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация, болезнь Вильсона–Коновалова, метаболизм меди, казуальная мутация в гене *ATP7B*, бессимптомная форма болезни, неврологические нарушения, экстрапирамидные проявления, орфанное заболевание, распространенность, частота встречаемости, эпидемиология

**Для цитирования:** Овчинникова Е. В., Шнайдер Н. А., Овчинникова А. А., Насырова Р. Ф. Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в разных странах. Клиницист 2023;17(2):12–8. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K681

## Prevalence of hepatolenticular degeneration in different countries

E. V. Ovchinnikova<sup>1,2,3</sup>, N. A. Schneider<sup>2,4</sup>, A. A. Ovchinnikova<sup>1</sup>, R. F. Nasyrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; Campus 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok 690922, Russia;

<sup>2</sup>V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia;

<sup>3</sup>Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Russia; 57 Aleutskaya St., Vladivostok 690091, Russia;

<sup>4</sup>prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

**Contacts:** Elena Vasilyevna Ovchinnikova [ovchinnikovaelv@mail.ru](mailto:ovchinnikovaelv@mail.ru)

**Introduction.** Despite modern advances in diagnostic technologies, the problem of Wilson (WD) disease prevalence remains relevant in the world; clinical and scientific interest in epidemiological studies varies in the Russian Federation and in different countries.

**The aim.** To study the prevalence of WD in the population of the Russian Federation and foreign countries at the present stage.

**Materials and methods.** The paper presents an analysis of the results of domestic and foreign epidemiological studies of WD published in the eLibrary, Google Scholar, PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Oxford Press, Clinical Case, Cochrane, Science Direct databases from January 01, 2018 to June 01, 2023 year.

**Results.** In total, 14 epidemiological studies were analyzed. In the countries of North and South America, the prevalence of WD is from 4.1 per 100,000, up to 6.4 per 100,000 and in European countries from 1.44 per 100,000 to 9.0 per 100,000, in Asian countries – from 1.793 per 100,000 to 4.81 per 100,000.

**Conclusion.** Results of epidemiological studies prevalence of WD depended on design and methodology: with using the method of genetic screening of the population for WD, the prevalence rates were much higher and reached 40 per 100,000 in Europe, 19.6 in Asia due to detection of early stages of disease development (asymptomatic forms).

**Keywords:** hepatolenticular degeneration, Wilson–Konovalov disease, copper metabolism, casual mutation in the *ATP7B* gene, asymptomatic form of the disease, neurological disorders, extrapyramidal manifestations, orphan disease, prevalence, frequency of occurrence, epidemiology

**For citation:** Ovchinnikova E.V., Schneider N.A., Ovchinnikova A.A., Nasyrova R.F. Prevalence of hepatolenticular degeneration in different countries. *Klinitsist = The Clinician* 2023;17(2):12–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-2-K681

## Введение

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, – наследственное моногенное аутосомно–рецессивное дегенеративное заболевание с преимущественным поражением головного мозга и печени, причиной которого является нарушение метаболизма меди, обусловленное вариabельными каузальными мутациями в гене *ATP7B* [1]. У ГЛД широкий диапазон возраста дебюта, который может варьировать от 3 до 70 лет и более, что зависит от экспрессивности (степени проявления гена в признаке или фенотипе), а также от характера казуальной мутации в гене *ATP7B*. В большинстве случаев дебют ГЛД регистрируется у пациентов в возрасте от 10 до 20 лет [2, 3]. При этом первичная диагностика заболевания может значительно (на 10 лет и более) запаздывать.

Связь между генотипом и фенотипом заболевания сложная, отличается широким полиморфизмом, поэтому ее продолжают изучать. Среди известных фенотипов до 50 % случаев составляют неврологические формы с различными экстрапирамидными нарушениями. Однако в клинической картине отдельных фенотипов могут преобладать такие непсихотические психические расстройства, как тревога, депрессия, изменения личности, когнитивные расстройства [4]. Из-за полиморфизма клинических проявлений и трудностей в диагностике распознать ГЛД на ранних стадиях не всегда удается, поэтому ГЛД до настоящего времени относят к числу редких заболеваний. Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403 ГЛД включена в перечень орфанных заболеваний (код E83.0) [5]. На самом деле больных с данной патологией может быть существенно больше.

Проведение эпидемиологических исследований позволяет разработать региональные протоколы оказания медико–социальной помощи и лекарственного обеспечения для пациентов, страдающих ГЛД [6]. При разработке дизайна эпидемиологических исследований

необходимо учитывать вариabельность возраста дебюта и фенотипов этого заболевания, поскольку это может существенно влиять на полученные результаты.

**Цель обзора** – изучение распространенности ГЛД в популяции Российской Федерации и зарубежных стран на современном этапе.

## Материал и методы

Проанализированы результаты зарубежных эпидемиологических исследований ГЛД, опубликованные в следующих базах данных: eLibrary, Google Scholar, PubMed, Springer, Scopus, Elsevier, Oxford Press, Clinical Case, Cochrane, Science Direct.

Критериями включения статей в анализ выбраны полнотекстовые публикации на русском и английском языках, оригинальные статьи, тематические и систематические обзоры, кокрейновские обзоры, метаанализы с датами публикации с 1 января 2013 г. по 1 июня 2023 г. К критериям исключения отнесены тезисы конференций, препринты, полнотекстовые публикации на других иностранных языках. Поиск публикаций проводился с использованием ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языках: болезнь Вильсона–Коновалова (Wilson disease), гепатолентикулярная дегенерация (hepatolenticular degeneration), распространенность (prevalence), эпидемиология (epidemiology). Несмотря на всесторонний поиск, возможно, были упущены некоторые публикации либо они были недоступны в проанализированных базах данных. Кроме того, в данный обзор вошли более ранние публикации, представляющие исторический интерес, анализ которых представлен нами в разделе «Обсуждение».

Распространенность ГЛД в регионах мира, согласно классификации, утвержденной Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) [7], рассчитывалась с использованием показателей проведенных ранее (за последние 10 лет) исследований.

## Результаты

Проблема эпидемиологических исследований в том, что длительное время ГЛД относили к числу орфанных (редких) наследственных моногенных болезней с фатальным исходом [5]. Однако, по мере внедрения современных методов молекулярно-генетической диагностики, показатели распространенности ГЛД значительно увеличились, что объясняет необходимость систематизации результатов эпидемиологических исследований последних лет. Тем не менее из описанных свыше 700 каузальных мутаций в гене *ATP7B* [8] к настоящему времени в клинической практике реально используется анализ, выявляющий до 15 каузальных мутаций гена, ответственного за развитие ГЛД. Учитывая то, что данные о распространенности ГЛД в нашей стране пока не введены в реестр государственной статистики [9], статистические данные о распространенности этого заболевания, особенно по федеральным округам и отдельным субъектам РФ, ограничены результатами региональных научных исследований, которые, однако, не посвящены изучению эпидемиологии ГЛД и не содержат оригинальных сведений о ее распространенности.

Нами найдены 14 эпидемиологических исследований ГЛД у детей и взрослых, проведенные в зарубежных странах. Их результаты также варьируются в широком диапазоне и не дают однозначного ответа об истинной распространенности ГЛД.

По данным клинического исследования в Бразилии (2016), распространенность ГЛД в общей популяции этой страны составила 4,1 случая на 100 тыс. населения (далее будет использовано сокращение «/100 тыс.») [10]. В Соединенных Штатах Америки, согласно базе данных «National Inpatient Sample», распространенность ГЛД была выше и достигла к 2011 г. 6,34/100 тыс. среди взрослых [11].

Эпидемиологические исследования в странах Европы продемонстрировали низкие показатели распространенности ГЛД. В исследовании 2013 г. на о. Сардинии (Италия), включавшем 1 672 404 чел., было показано, что распространенность ГЛД достаточно низка и не превышает 1/22 707 [12], т. е. распространенность данного заболевания среди итальянцев достигала 4,4/100 тыс., что сопоставимо с показателями в Бразилии [10]. В Польше встречаемость ГЛД на 2016 г. составила 1/49 000 [13], что позволило рассчитать распространенность ГЛД среди польских детей (2,04/100 тыс.). В 2017 г. в общей (дети и взрослые) популяции Франции [14], Финляндии [15] и Испании [16] распространенность ГЛД была намного меньше и колебалась в пределах 1,44–1,65/100 тыс. Среди других стран Европы аналогичный показатель был наиболее высок (9,0/100 тыс.) в Ирландии (2011 г.) [17]. Эпидемиологическое исследование ГЛД, проведенное в Испании на о. Гран Канария в 2016–2018 гг., показало, что ГЛД болен 1 из 12 369 испанцев [18], а распространенность

заболевания составила 8,08/100 тыс., что немного ниже, чем в Ирландии [17].

В странах Азии распространенность ГЛД ниже, чем в Северной Америке и большинстве стран Европы. Так, в Китае (Гонконг) в 2000–2016 гг. проведено исследование, в которое были включены 7 336 600 подростков и молодых взрослых; в результате, распространенность ГЛД у молодых китайцев достигла 1,793/100 тыс. [19]. В то же время (2016 г.) в Южной Корее распространенность ГЛД составила 4,81/100 тыс. [20], т. е. среди корейцев была более чем в 2 раза выше, чем среди китайцев (см. таблицу). Однако такие различия распространенности заболевания в популяции двух азиатских стран могли быть обусловлены тем, что в китайском исследовании в общую выборку не включались люди среднего и пожилого возраста.

При подготовке настоящего обзора было отмечено увеличение числа публикаций, отражающих результаты краткосрочных (кросс-секционных) эпидемиологических исследований ГЛД в отдельных странах, основанных не только на оценке наличия клинических и биохимических маркеров ГЛД, но и на результатах генетического скрининга населения. В Великобритании при проведении неонатального генетического скрининга (1995–2009) с включением ежегодно 75 тыс. новорожденных обнаружены колебания частоты гомозиготного носительства каузальных мутаций гена *ATP7B* от 1/2500 до 1/7026 [21], таким образом распространенность ГЛД среди британских новорожденных была очень высокой (14–40/100 тыс.). В странах Азии найдены 2 скрининговых генетических исследования ГЛД. Так, в 2017 г. в Южной Корее при генетическом скрининге 1090 пациентов с различной соматической патологией выявлено, что частота гомозиготного носительства каузальных мутаций (p.Arg778Leu, p.Ala874Val, p.Thr1029Ile, p.Leu1083Phe, p.Gly1186Ser и p.Asn1270Ser) гена *ATP7B* составила 1/7561 [22]. Это позволяет предположить высокую распространенность ГЛД среди корейцев (13,23/100 тыс.), что намного выше официальных статистических данных и результатов корейского эпидемиологического исследования ГЛД, основанного на клинических и биохимических маркерах заболевания [20]. В целом, такой большой разброс эпидемиологических показателей может свидетельствовать как о большом числе бессимптомных случаев заболевания, так и о сомнительности результатов эпидемиологических исследований, основанных исключительно или преимущественно на клинических и биохимических маркерах ГЛД.

В 2020 г. в Японии при генетическом исследовании 1208 образцов из национальных генетических баз данных, включая Human Genetic Variation Database (HGVD) и Japanese Multi Omics Reference Panel (jMorP), проанализирована распространенность гомозиготного носительства каузальных мутаций гена *ATP7B*, зарегистрированных в базе мутаций в человеческих генах (Human

Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в зарубежных странах  
Prevalence of Wilson disease in foreign countries

Страна Country	Год исследования Year of research	Размер выборки, чел. Sample size	Распространенность на 100 тыс. чел. Prevalence per 100,000 population	Средний возраст, лет Mean age, years,	Источник Origin
Бразилия Brazil	2016	217 000 000	4,10	н/д n/a	P.A. Otto и соавт. [10] P.A. Otto et al. [10]
США USA	2006–2011	>35 000 000	6,34	50,4 ± 0,6	N. Li и соавт. [11] N. Li et al. [11]
Франция France	2013	58 000 000	1,50	н/д n/a	A. Poujois и соавт. [14] A. Poujois et al. [14]
Финляндия Finland	2017	5 541 000	0,35	15,8	O.T. Jussi и соавт. [15] O.T. Jussi et al. [15]
о. Сардиния (Италия) Sardinia (Italy)	2013	1 672 404	4,40	н/д n/a	A. Gialluisi и соавт. [12] A. Gialluisi et al. [12]
Испания Spain	2010–2015	н/д n/a	1,64	21,3	S. Moreno-Marroa и соавт. [6] S. Moreno-Marroa et al. [16]
о. Гран Канария (Испания) Gran Canaria (Spain)	2016–2018	865 864	8,08	н/д n/a	L. García-Villarreal1 и соавт. [18] L. García-Villarreal1 et al. [18]
Польша Poland	1996–2016	7 700 000	2,04	10,15 ± 4,2	M. Naorniakowska и соавт. [13] M. Naorniakowska et al. [13]
Великобритания Great Britain	1995–2009	1 050 000	14,23–40,00	Новорожденные Newborns	A.J. Coffey и соавт. [21] A.J. Coffey et al. [21]
Ирландия Ireland	2011	н/д (n/a)	9,00	16,5	M. O'Brien и соавт. [17] M. O'Brien et al. [17]
Южная Корея South Korea	2010–2016	50 500 000	3,87	26 ± 17,2	E.J. Choe и соавт. [20] E.J. Choe et al. [20]
	2016	н/д n/a	4,81	н/д n/a	
Южная Корея South Korea	2017	1090	13,23	н/д n/a	J.H. Jang и соавт. [22] J.H. Jang et al. [22]
Гонконг (Китай) Hong Kong (China)	2000–2016	7 336 600	1,79	27,2	K.S. Cheung и соавт. [19] K.S. Cheung et al. [19]
Япония Japan	н/д n/a	6200	12,1 и 19,6	н/д n/a	H. Yamaguchi и соавт. [23] H. Yamaguchi et al. [23]

**Примечание:** н/д – нет доступных данных.  
Note: n/a – no data available.

Gene Mutation Database, HGMD) на март 2020 г., которая составила 12,1 (HGVD) и 19,6/100 тыс. (jMorp) [23].

**Обсуждение**

Всего были найдены и проанализированы 14 зарубежных эпидемиологических исследований распространенности ГЛД (с 2013 по 2023 г.). В них использовались следующие дизайны: сплошное генетическое

обследование детей раннего возраста; исследование генетического материала, доступного в открытых национальных базах данных; анализ статистических данных о всех зарегистрированных пациентах с ГЛД. Обращает внимание отсутствие российских эпидемиологических исследований за анализируемый период времени. Это может быть объяснено сложностью сопоставления результатов распространенности ГЛД в РФ и в зарубежных



Распространенность гепатолентикулярной дегенерации в странах Азии. HGMD (Human Gene Mutation Database) – международная база данных мутаций в человеческих генах, jMorp (Japanese Multi Omics Reference Panel) – национальная генетическая база данных Японии  
Prevalence of Wilson disease in Asian countries. HGMD (Human Gene Mutation Database) – international database of mutations in human genes, jMorp (Japanese Multi Omics Reference Panel) – national genetic database of Japan

странах, а также важностью планирования и проведения крупных отечественных эпидемиологических исследований, включающих клинические, биохимические и генетические маркеры заболевания у детей и взрослых как европейского, так и азиатского происхождения.

Ограничения этого аналитического обзора заключаются, в первую очередь, в сложности статистической обработки результатов ранее проведенных эпидемиологических исследований в связи с различиями их дизайна (с или без проведения молекулярно-генетической диагностики, а также наличие или отсутствие генетического скрининга новорожденных), объема и характера выборок (новорожденные, дети и/или подростки, взрослые, детское и взрослое население без возрастных ограничений), продолжительности исследования. Например, в США [14] распространенность ГЛД изучалась среди пациентов, находящихся в условиях круглосуточных стационаров, что не позволяет транслировать полученные результаты на популяцию страны и не может отражать реальную распространенность заболевания среди американцев. С другой стороны, в Бразилии [15], Финляндии [19], Италии [17], Китае [24] и Южной Корее [25] при проведении эпидемиологических исследований распространенности ГЛД использованы данные из общенациональных фондов медицинского страхования, которые покрывают большую часть населения этих стран, в связи с чем исследователям удалось добиться формирования крупных размеров выборок.

Проведенный нами анализ продемонстрировал, что в эпидемиологических исследованиях, где не только использовалась традиционная клиничко-лаборатор-

ная диагностика у пациентов с клиническими проявлениями заболевания, но и проводился популяционный генетический скрининг ГЛД, показатели распространенности были значительно выше за счет активного выявления на доклинической (асимптомной) стадии заболевания. Это может быть проиллюстрировано примером результатов различных исследований, проведенных в странах Азии (см. рисунок). К сожалению, в Российской Федерации масштабных эпидемиологических исследований как на основании клинических проявлений, так и методом популяционного скрининга населения на ГЛД, включая неонатальный скрининг, не проводилось.

### Заключение

Результаты настоящего аналитического обзора распространенности ГЛД убедительно продемонстрировали, что проблема ГЛД является актуальной во всем мире, но до настоящего времени не решенной. На данный момент масштабных отечественных исследований, посвященных изучению эпидемиологии ГЛД, нам обнаружить не удалось.

Распространенность ГЛД (в расчете на 100 тыс. населения) колеблется от 4,1 до 6,4 случаев в Северной и Южной Америке, от 1,44 до 9,00 случаев в Европе и от 1,79 до 4,81 случаев в Азии. Результаты эпидемиологических исследований зависели от дизайна и методологии: при использовании метода генетического скрининга населения показатели распространенности болезни были значительно выше и достигали 40/100 тыс. в Европе и 19,6/100 тыс. в Азии за счет диагностики доклинических стадий заболевания и малосимптомных форм. Расчет распространенности ГЛД может зависеть

и от демографических особенностей населения: наличия близкородственных браков, этнической обособленности, географической изолированности, о чем свидетельствует различие в исследованиях, проведенных в общей популяции Испании и о. Гран Канария. В связи с чем прослеживается четкая тенденция зависимости распространенности от дизайна и методологии проведенного исследования: наименьшие значения выявлены при анализе клинической картины в крупных регионах — от 0,35 до 6,34/100 тыс., большая распространенность наблюдается в клинических исследованиях, проведенных в регионах с демографическими особенностями — от 4,4 до 9,0/100 тыс. Самые высокие показатели распространенности данного

заболевания наблюдаются в исследованиях с использованием метода генетического скрининга: 12,1–40/100 тыс.

В дальнейшем эпидемиологические исследования распространенности ГЛД необходимо планировать и проводить с уточнением распространенности спектра каузальных мутаций гена *ATP7B* при различных формах заболевания. В таких условиях результаты эпидемиологических исследований станут основой для разработки программ и протоколов оказания медико-социальной помощи, применение которых поможет обеспечить замедление темпов прогрессирования заболевания и снизить степень возможной инвалидности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orphanet: Search for a rare disease. Available at: [https://www.orphanet/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=134](https://www.orphanet/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=134)
- Socha P., Janczyk W., Dhawan A. 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. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787
- Taly A.B., Meenakshi-Sundaram S., Sinha S. et al. Wilson disease: Description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(2):112–21. DOI: 10.1097/MD.0b013e318045a00e
- Srinivas K., Sinha S., Taly A.B. et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 2008;266(1–2):104–8. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.00
- Перечень редких (орфанных) заболеваний, 4 марта 2021 г. Минздрав России (дата посещения 27.04.2023). Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
- List of rare (orphan) diseases, March 4, 2021. Ministry of Health of Russia (date of visit 27.04.2023). Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 февраля 2023 г. № 50н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при нарушениях обмена меди (болезни Вильсона) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Доступно по: <https://icsnp.org/wp-content/uploads/2023/07/Приказ-Министерства-здравоохранения-Российской-Федерации-от-14.02.2023-№-50н.pdf>
- Prikaz Ministerstva Zdravoohraneniya RF ot 14 fevralya 2023 g. N 50n "Ob utverzhenii standarta medicinskoj pomoshchi vzroslym pri narusheniyah obmena medi (bolezni Vil'sona) (diagnostika, lechenie i dispansernoe nablyudenie)". Available at: <https://icsnp.org/wp-content/uploads/2023/07/Приказ-Министерства-здравоохранения-Российской-Федерации-от-14.02.2023-№-50н.pdf>
- WHO Member States – WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/about/who-we-are/regional-offices> (accessed on 04 June 2023).
- Singh N., Kallollimath P., Shah M.H. et al. Genetic analysis of *ATP7B* in 102 south Indian families with Wilson disease. *PLoS One* 2019;14(5):e0215779. DOI: 10.1371/journal.pone.0215779
- Федеральная служба государственной статистики (дата посещения 27.04.2023). Доступно по: [https://rosstat.gov.ru/Federal'naja\\_sluzhba\\_gosudarstvennoj\\_statistiki\\_\(data\\_poseshcheniya\\_27.04.2023\)](https://rosstat.gov.ru/Federal'naja_sluzhba_gosudarstvennoj_statistiki_(data_poseshcheniya_27.04.2023)).
- Otto P.A., Deguti M.M., Araújo T.F. et al. Estimation of Allele Frequencies and Population Inference of Wilson Disease in Brazil. *Prensa Med Argent*. 2016;102:5. DOI: 10.4172/lpma.1000226
- Li N., Krishna S.G., Hinton A. et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with Wilson's disease in the United States: A national survey. *Ann Hepatol* 2021;25:100362. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100362
- Gialluisi A., Incollu S., Pippucci T. et al. The homozygosity index (HI) approach reveals high allele frequency for Wilson disease in the Sardinian population. *Eur J Hum Genet* 2013;21(11):1308–11. DOI: 10.1038/ejhg.2013.43
- Naorniakowska M., Daǰalski M., Kamińska D. et al. Clinical presentations of Wilson disease among Polish children. *Dev Period Med* 2016;20(3):216–1. PMID: 27941192
- Poujois A., Woimant F., Samson S. et al. Characteristics and prevalence of Wilson's disease: A 2013 observational population-based study in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42(1):57–63. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.05.011
- Sipilä J.O.T., Hietala M., Kytö V., Kaasinen V. Wilson's Disease in Finland: A Nationwide Population-Based Study. *Mov Disord* 2020;35(12):2323–7. DOI: 10.1002/mds.28207
- Moreno-Marro S., Barrachina-Bonet L., Páramo-Rodríguez L. et al. Enfermedad de Wilson en España: validación de fuentes utilizadas por los Registros de Enfermedades Raras [Wilson's disease in Spain: validation of sources of information used by the Rare Diseases Registries]. *Gac Sanit* 2021;35(6):551–8. (In Spanish). DOI: 10.1016/j.gaceta.2020.07.011
- O'Brien M., Reilly M., Sweeney B. et al. Epidemiology of Wilson's disease in Ireland *Mov Disord* 2014;29(12):1567–8. DOI: 10.1002/mds.25983
- García-Villarreal L., Hernández-Ortega A., Sánchez-Monteaugado A. et al. Wilson disease: revision of diagnostic criteria in a clinical series with great genetic homogeneity. *J Gastroenterol* 2021;56(1):78–89. DOI: 10.1007/s00535-020-01745-0
- Cheung K.S., Seto W.K., Fung J. et al. Epidemiology and natural history of Wilson's disease in the Chinese: A territory-based study in Hong Kong between 2000 and 2016. *World J Gastroenterol* 2017;23(43):7716–26. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7716
- Choe E.J., Choi J.W., Kang M. et al. A population-based epidemiology of Wilson's disease in South Korea between 2010 and 2016. *Sci Rep* 2020;10(1):14041. DOI: 10.1038/s41598-020-70976-1.
- Coffey A.J., Durkie M., Hague S. et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136(5):1476–87. DOI: 10.1093/brain/awt035
- Jang J.H., Lee T., Bang S. et al. Carrier frequency of Wilson's disease in the Korean population: a DNA-based approach. *J Hum Genet* 2017;62(9):815–8. DOI: 10.1038/jhg.2017.49.
- Yamaguchi H., Nagase H., Tokumoto S. et al. Prevalence of Wilson disease based on genome databases in Japan. *Pediatr Int* 2021;63(8):918–22. DOI: 10.1111/ped.14565

**Вклад авторов**

Н.А. Шнайдер: концептуализация и методология, исследование, управление проектом, подготовка первоначального проекта, рецензирование и редактирование, руководство;

Е.В. Овчинникова: концептуализация и методология, исследование, управление проектом, подготовка первоначального проекта, рецензирование и редактирование;

А.А. Овчинникова: подготовка первоначального проекта, рецензирование и редактирование, руководство;

Р.Ф. Насырова: подготовка первоначального проекта, руководство.

**Authors' contributions**

N.A. Schneider: conceptualization and methodology, research, project management, preparation of the initial project, review and editing, management;

E.V. Ovchinnikova: conceptualization and methodology, research, project management, preparation of the initial project, review and editing;

A.A. Ovchinnikova: preparation of the initial draft, review and editing, management;

R.F. Nasyrova: preparation of the initial draft, guidance.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.В. Овчинникова / E.V. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-4106-1163>

Н.А. Шнайдер / N.A. Schneider: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

А.А. Овчинникова / A.A. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6336-8166>

Р.Ф. Насырова / R.F. Nasyrova: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование:** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 12.05.2023. Принята к публикации: 20.09.2023.

Article submitted: 12.05.2023. Accepted for publication: 20.09.2023.