



Бабаджанян О.М.¹ , Шутова О.В.¹ , Павленко Н.В.¹ ,
Солодовниченко І.Г.¹ , Волошин К.В.²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Хвороба Вільсона у дитини: непростий шлях до діагнозу (клінічний випадок)

For citation: *Child`s Health*. 2025;20(3):223-228 doi: 10.22141/2224-0551.20.3.2025.1832

Резюме. У статті наведені дані про етіологію, патогенез та клініку хвороби Вільсона, а також описано складний випадок діагностики та особистого клінічного спостереження хвороби Вільсона. Хвороба Вільсона — це хронічне захворювання печінки, яке обумовлене порушенням метаболізму міді, що може прогресувати до розвитку фульмінантної печінкової недостатності, хронічного гепатиту або цирозу печінки. У дитячому віці захворювання тривалий час має латентний перебіг, на початковому етапі клінічно характеризується переважно ознаками ураження печінки. На підставі огляду даних наукової медичної літератури та результатів власного спостереження дитини з хворобою Вільсона продемонстровано, що досі наявні труднощі ранньої діагностики хвороби. Проблема зумовлена вираженим клінічним поліморфізмом і недостатньою настороженістю практичних лікарів стосовно цього захворювання. Встановленим стандартом діагностики хвороби Вільсона є молекулярно-генетичне дослідження та визначення рівня церулоплазміну в сироватці крові, зниження якого є характерною ознакою захворювання. Однак, незважаючи на високу специфічність показників загально визнаного стандарту, жоден із вищезазначених тестів не може мати самостійного діагностичного значення. Встановлення вірогідного діагнозу забезпечується лише сукупністю різних клінічних, біохімічних і генетичних тестів. Важливими для педіатричної категорії пацієнтів залишається своєчасна діагностика та лікування хвороби Вільсона. Використання лабораторних досліджень (концентрація міді в добовій сечі, концентрація церулоплазміну в сироватці крові), консультації окуліста, невролога та генетичне дослідження для виявлення мутацій гена АТР7В дозволяє своєчасно встановити діагноз хвороби Вільсона, призначити адекватний курс лікування. Для більш раннього виявлення хвороби Вільсона, вторинної профілактики цирозу печінки, підвищення якості життя хворих необхідно досліджувати показники обміну міді у всіх дітей із неуточненою етіологією хронічного гепатиту.

Ключові слова: хвороба Вільсона; діагностичні критерії; церулоплазмін; обмін міді

Хвороба Вільсона (ХВ) — це хронічне захворювання печінки, яке обумовлене порушенням метаболізму міді, що може прогресувати до розвитку фульмінантної печінкової недостатності, хронічного гепатиту (ХГ) або цирозу печінки (ЦП).

ХВ має автосомно-рецесивний тип спадковості, її розвиток обумовлений мутаціями структурного гена мітохондріальної мідь-транспортуючої АТФази, що призводить до порушення транспорту міді. Ген АТР7В картований на 13q14.3. При ХВ відбувається накопичення

міді в печінці, інших паренхіматозних органах, нейронах головного мозку з їх токсичним ураженням [1–3, 34].

Поширеність ХВ у світі становить 1 : 30 000, гетерозиготне носійство мутації АТР7В зустрічається з частотою 1 : 100–1 : 200. Серед європейського населення найбільш часта мутація — Н1069Q [4]. Клінічна картина ХВ у більшості випадків має наступні риси:

- вік маніфестації захворювання від 5 до 45 років;
- практично у всіх хворих є зміни з боку печінки: гепатомегалія/гепатоспленомегалія, підвищення рівня



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шутова Олена Валентинівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії № 3 та неонатології, ННІ післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: doc.shutova@gmail.com; тел.: +380 (50) 301-09-50

For correspondence: Olena Shutova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: doc.shutova@gmail.com; phone: +380 (50) 301-09-50

Full list of authors information is available at the end of the article.

трансаміназ, можлива ізольована спленомегалія, прояви стеатозу, ХГ, ЦП, гострої печінкової недостатності (ГПН);

— з боку нервової системи можливий тремор, мимовільні рухи кінцівок, голови, порушення координації рухів, ходи, м'язова дистонія, дизартрія, дисфагія, мігреноподібний головний біль;

— з боку органа зору — при огляді в щільній лампі виявляються кільця Кайзера — Флейшнера та помутніння кришталика;

— з боку сечовивідної системи розвивається проксимальна каналцева дисфункція, у деяких випадках нефролітаз;

— з боку крові може бути гемолітична анемія з негативною реакцією Кумбса;

— з боку органів ендокринної та статеві систем може мати місце затримка статевого розвитку, гінекомастія, порушення *menstris*, зниження фертильності, спонтанні аборти, порушення толерантності до глюкози, гіпаратиреоїдизм, акромегалія;

— з боку опорно-рухової системи розвивається ранній остеопороз, спонтанні переломи, артрити, артропатії крупних суглобів, рабдоміоліз;

— з боку шкіри може мати місце гіперпигментація та голубі лунки біля нігтьового ложа;

— з боку інших органів може мати місце кардіоміопатія, холелітаз, панкреатит [5, 6].

Дуже рідкий, але можливий варіант ХВ — розвиток гострої печінкової недостатності, яка проявляється гострим внутрішньосудинним гемолізом, гемолітичною Кумбс-негативною анемією, коагулопатією, що не корегується парентеральним введенням вітаміну К, швидко прогресуючою нирковою недостатністю, збільшенням рівня трансаміназ при нормальному або субнормальному рівні лужної фосфатази. Прогноз ГПН при ХВ несприятливий, такі діти потребують трансплантації [7, 34].

З урахуванням тяжкості клінічної картини та уражень, що розвиваються з боку різних органів і систем, необхідна рання діагностика ХВ, в ідеалі на досимптоматичній стадії [8, 9]. Найбільшу небезпеку становить ситуація, коли хвороба не розпізнана та дитина не отримує специфічного лікування. При своєчасній діагностиці можливий ранній початок специфічної терапії, яка має бути довічною та безперервною. Тому діти з незрозумілим підвищенням рівня трансаміназ, з найменшою підозрою на ХВ потребують ретельного обстеження та проведення діагностичних тестів [8–10]:

— визначення рівня церулоплазміну (Ср) сироватки крові. Нормальне значення Ср — 200–400 мг/л або 170–270 од/л. Для ХВ характерне зниження рівня Ср, але це не патогномонічно. Нормальні показники Ср не виключають наявності ХВ. Тільки вкрай низькі цифри Ср (< 50 мг/л) строго вказують на наявність ХВ [11, 12];

— добова екскреція міді з сечею. Нормальний показник до 45 мкг/добу. Рівень більше за 100 мкг/добу при наявності клінічних симптомів вказує на ХВ [13–15];

— наявність кілець Кайзера — Флейшнера, але їх відсутність не виключає хвороби Вільсона [35];

— біопсія печінки для кількісного визначення міді: якщо визначено менше за 250 мкг/г сухої речовини в тканині печінки, то це є підтвердженням діагнозу ХВ [16, 35];

— проведення молекулярно-генетичного дослідження для визначення мутацій гена АТР7В.

Найбільш доцільною є поетапна діагностика ХВ. Першим етапом є обстеження цільових груп. Стратегія діагностичного обстеження спрямована на раннє виявлення груп високого ризику носійства мутацій гена АТР7В [17, 18].

Для пацієнтів з наявністю патологічних симптомів:

— захворювання печінки неясної етіології, підвищення рівня печінкових ферментів, яке не можна пояснити, гепатомегалія у віці 3–45 років [19];

— наявність клінічних ознак автоімунного гепатиту при неефективності стандартної терапії кортикостероїдами;

— метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки;

— гостра печінкова недостатність, що супроводжується гемолітичною анемією.

Для пацієнтів без скарг та симптомів захворювання — сібсів пацієнтів з ХВ:

— загальний аналіз крові, печінкові проби, протромбіновий індекс (ПТІ);

— Ср сироватки крові (при субнормальних показниках дослідження необхідно повторити) та добова екскреція міді з сечею [20–22];

— офтальмологічне дослідження за допомогою щільної лампи;

— молекулярно-генетичне дослідження: пошук мутацій гена АТР7В.

Існують чіткі показання для початку лікування ХВ:

— діагностована ХВ у пацієнтів, що мають клінічні прояви;

— діагностована ХВ під час сімейного скринінгу у пацієнтів старше 3 років.

Загальні рекомендації з ведення пацієнтів з ХВ:

— оцінка печінкової недостатності за шкалою прогностичного індексу проводиться за уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Вільсона» [34] (табл. 1);

— призначення дієти з виключенням продуктів, що мають високий уміст міді (печінка, інші субпродукти, горіхи, шоколад, баранина, качка, курка, ковбаса, риба, ракоподібні, печериці, бобові, крес-салат, шавель, цибуля-порей, редис, гриби). Слід зазначити, що дієтичні обмеження міді можуть мати певне значення для перебігу та прогресування захворювання, але дієтотерапія ні в якому разі не може застосовуватися як монотерапія;

— призначаються комплекси вітамінів та мінералів, до складу яких не входить мідь;

— допустима кількість міді у препаратах для ентєрального харчування не повинна перевищувати 1,5 мг на добу;

— повинен здійснюватися контроль рівня міді в питній воді (вода повинна бути тестована на вміст міді та кількість міді повинна бути не більше ніж 0,1 % у 90 % вимірювань);

- при ураженні печінки лікувальна тактика, як при хронічних гепатитах;
- симптоматична корекція неврологічних порушень;
- психічні симптоми потребують своєчасного розпізнавання депресивних розладів, суїцидальних думок та призначення психофармакологічної корекції;
- якщо є дисфагія, то у випадку її без аспірації призначається рідка або напіврідка їжа; у випадку дисфагії з аспірацією проводиться гастростомія та призначається ентеральне харчування;
- проводиться обов'язкова профілактика додаткового ураження печінки: вакцинування проти вірусних гепатитів А, В, виключається вживання алкоголю та за можливості не призначаються гепатотоксичні препарати.

Базове лікування

Загальні принципи. Для елімінації міді із організму застосовується D-пеніциламін (РА), для пригнічення абсорбції міді в кишечнику призначаються солі цинку (ZS). Лікування проводиться протягом усього життя. Перерви в лікуванні збільшують ризик декомпенсації захворювання. У випадках прогресуючого ураження печінки, вираженої печінкової недостатності єдиним методом лікування залишається ортотопічна трансплантація печінки. Ціль початкової фази терапії — досягнення негативного балансу міді. Ціль підтримувальної фази терапії — підтримка досягнутого балансу міді [23–25, 35] (табл. 2, 3).

Бажане та можливе досягнення повного ефекту: у процесі лікування досягнуті цільові рівні добової екскреції міді з сечею та концентрації не зв'язаної з церулоплазміном міді в сироватці. Неповний ефект: зниження тільки добової екскреції міді з сечею або тільки концентрації вільної міді в сироватці крові (табл. 4). Кратність моніторингу може збільшуватися при погіршенні клініко-лабораторних показників, розвитку по-

бічних реакцій, підозрі на недостатню комплаєнтність пацієнта [26].

При адекватному лікуванні, дотриманні режиму терапії кільця Кайзера — Флейшера зникають або зменшуються, але з'являються повторно при недотриманні режиму медикаментозного лікування [27–30].

Моніторинг лікування:

- контроль динаміки клінічних проявів захворювання, біохімічних показників та комплаєнтності пацієнта;

- виявлення та корекція побічних реакцій терапії.

Прогноз захворювання залежить від часу початку лікування — клінічні симптоми не розвиваються та прогноз добрий, якщо лікування почато на пресимптоматичній стадії. Пацієнти з наявними клінічними симптомами при адекватному лікуванні можуть розраховувати на стабілізацію й поліпшення процесу в печінці та нормалізацію функцій печінки. Неврологічні прояви дуже варіабельні, психічні симптоми зазвичай зменшуються. Тривалість життя на тлі лікування наближається до середньої у популяції [31, 32].

Іноді на тлі лікування може розвинутися погіршення, але в усіх випадках без лікування відбувається прогресування ХВ, що призводить до смерті пацієнта. При фульмінантній печінковій недостатності прогноз без трансплантації печінки поганий [33].

Клінічний випадок

Під нашим спостереженням перебуває хлопчик 8 років. Перше звернення до лікаря було навесні 2023 року, коли дитина пред'являла скарги на слабкість, підвищену втомлюваність. Клінічні аналізи крові, сечі, ЕКГ, копрограма в межах норми. З боку серцевої, дихальної, ендокринної, сечовивідної систем змін не було виявлено. При огляді психофізичний розвиток дитини відповідає віку, кістково-м'язова система без ознак патології, периферичні лімфовузли не збільше-

Таблиця 1. Прогностичний індекс при хворобі Вільсона в модифікації Dhawan et al.

Показники	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали
Білірубін сироватки крові, мкмоль/л	100–150	151–200	201–300	> 300
АСТ, од/л	100–150	151–300	301–400	> 400
МНІ	1,3–1,6	1,7–1,9	2,0–2,4	> 2,4
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	6,8–8,3	8,4–10,3	10,4–15,3	> 15,3
Альбумін, г/л	34–44	25–33	21–24	< 21
Результат ≥ 11 асоційований з високою ймовірністю смерті без трансплантації печінки				

Таблиця 2. Препарати та режими лікування

Препарати	Дози	Спосіб застосування
D-пеніциламін (купреніл, метал-каптаза)	Початкова терапія: 250–500 мг/добу, збільшуючи дозу на 250 мг кожні 4–7 днів до максимальної 1000–1500–2000 мг/добу. Дітям 20 мг/кг/добу, від 12 років — 750–1000 мг/добу; мінімальна доза — 500 мг/добу. При досягненні ремісії та утриманні негативного балансу міді підбирається підтримувальна доза	У 2–3 прийоми за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після їжі
Цинку сульфат (ZS)	25–150 мг елементарного цинку на добу	У 2–3 прийоми

ні, безболісні. Шкіра та видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору. Над легеньми — ясний легеневиий звук, везикулярне дихання. Передсерцева ділянка без особливостей, межі відносної тупості відповідають віку, тони ритмічні, ясні. Живіт овальної форми, симетричний, бере участь в акті дихання, м'який, доступний пальпації, при глибокій пальпації безболісний. Печінка виступає з-під краю правої реберної дуги на 1,5 см, безболісна, щільна, малорухома. При подальшому обстеженні було виявлено синдром цитолізу зі збільшенням трансаміназ в 9–10 разів, при ультразвуковому дослідженні — гепатомегалія, дифузні зміни паренхіми печінки. Для виключення захворювань печінки було проведено дослідження маркерів гепатитів А, В, С, герпетичної групи вірусів, рівня α 1-антитрипсину, церулоплазміну, рівня специфічних автоантитіл. У дитини були відсутні антигени та антитіла до вірусів А, В, С, герпесу VI типу, Епштейна — Барр вірусу та цитомегаловірусу; рівень α 1-антитрипсину був в межах норми, рівень церулоплазміну був на нижній межі норми. При імуноферментному дослідженні було виявлено межовий рівень антитіл до розчинного антигена печінки (SLA-LP) та позитивні антитіла до цитозольного антигена печінки (LC-1), що дозволило діагностувати

автоімунний гепатит та призначити преднізолон у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу. Після призначення преднізолону в перші два тижні відбулося значне зниження рівня трансаміназ (з 250–300 до 30–40 од/л), але потім трансамінази почали поступово підніматися та дійшли до початкового високого рівня. При обстеженні у хлопчика рівень АЛТ коливався від 250 до 300 од/л, АСТ — від 55 до 80 од/л; рівні загального білка, альбуміну, білірубину, гамма-глутамілтрансферази та лужної фосфатази були в межах норми. Скринінг антинуклеарних антитіл IgG — негативний. Рівні тиреотропного гормону та Т4 вільного — в межах норми. Еластографія печінки методом зсувної хвилі: медіана еластичності — 5,6 кПа; стеатометрія — 0,77 db/cm/MHz. Двофотонна рентгенівська абсорбціометрія: всього тіла: BMD 0,609, Z-score — 1,2; поперекового відділу: BMD 0,535, Z-score — 0,6. При УЗД — ознаки гепатоспленомегалії, дифузних змін паренхіми печінки. Було проведено дослідження рівня церулоплазміну, який виявився зниженим — 14,8 мг/дл (при нормі 20–40), та екскреції міді з сечею, яка виявилася підвищеною — 0,104 мг/добу. Після отриманих результатів було проведено молекулярно-генетичне дослідження: аналіз гена ATR7B за допомогою ПЛР — c.3207>A(p.His 1069Gln) — вияв-

Таблиця 3. Моніторинг ефективності та безпеки медикаментозної терапії

Препарат	Критерії ефективності	Частота контролю	Критерії безпеки	Частота контролю
Д-пеніциламін (купреніл, металаптаза)	Добова екскреція міді з сечею менше за 500 мкг	На початку лікування, через 1, 3, 6, 12 місяців, потім 1 раз на рік	Загальний аналіз крові, функціональні печінкові проби, креатинін, сечовина	Перший місяць — 1 раз на 7 днів, 2–3-й місяці лікування — 1 раз на місяць; 4–6-й місяць — 1 раз на місяць, далі — 1 раз на 6 місяців
Цинку сульфат (ZS)	Добова екскреція міді з сечею менше за 75 мкг	Перші 6 місяців лікування — 1 раз на 3 місяці, наступні 2 роки — 1 раз на 6 місяців, далі — щорічно	Загальний аналіз крові, функціональні печінкові проби, креатинін, сечовина	1 раз на рік
Мінімальний спектр досліджень при моніторингу лікування: — опитування та фізикальне дослідження; — офтальмологічне дослідження; — загальний аналіз крові та сечі; — альбумін, ПТІ або МНЧ; — сечовина, креатинін; — церулоплазмін; — загальна мідь сироватки, не зв'язана з церулоплазміном мідь сироватки крові; — добова екскреція міді з сечею				

Таблиця 4. Особливості медикаментозної терапії в певних клінічних ситуаціях

Клінічна ситуація	Особливості введення
Преклінічна стадія	Цинку сульфат (ZS)
Вагітність	Продовження специфічного лікування; препарат вибору — цинку сульфат (ZS); доза цинку залишається попередньою, дозу ПА знижують до 25–50 % від дози, призначеної до вагітності. Критерії ефективності терапії ті ж самі. Моніторинг ефективності терапії — 1 раз на 3 місяці
Період лактації	Препарат вибору — цинку сульфат (ZS)
Хірургічне втручання	Зниження дози ПА сприяє пришвидшенню загоєння ран

лено в гомозиготному стані. Консультація офтальмолога — міопічний астигматизм; даних щодо наявності кілець Кайзера — Флейшнера немає.

Таким чином, з урахуванням гепатоспленомегалії, наявності дифузних змін паренхіми печінки, неефективності терапії кортикостероїдами, зниження рівня церулоплазміну, підвищення екскреції міді з сечею та результатів молекулярно-генетичного дослідження хлопчику було встановлено діагноз: хвороба Вільсона, печінкова форма, помірна активність гепатиту. Міопічний астигматизм.

Проведено лікування: дієта, урсодезоксихолева кислота 500 мг на добу; преднізолон 20 мг на добу з поступовим зниженням дози та відміною препарату; вітамін В₆ 25 мг на добу, цинк 75 мг на добу; металкаптаза (пеніциламін) 150 мг на добу.

Призначене лікування призвело до поліпшення стану хлопчика, нормалізації рівня трансаміназ, концентрації міді в добовій сечі, концентрації церулоплазміну в сироватці крові. На сьогодні хлопчик кожні 6 місяців оглядається дитячим гастроентерологом, проходить опитування, фізикальне та офтальмологічне дослідження, здає загальний аналіз крові та сечі, аналізи на альбумін, ПТТ, сечовину, креатинін, церулоплазмін, не зв'язану з церулоплазміном мідь сироватки крові, добову екскрецію міді з сечею. Отримує металкаптазу в дозі 20 мг/кг маси тіла, полівітамінні препарати, до складу яких не входить мідь. На тлі призначеної терапії має нормальні показники печінкових проб, рівні церулоплазміну та міді сироватки, розвивається відповідно до віку.

Висновки

Використання лабораторних досліджень (концентрація міді в добовій сечі, концентрація церулоплазміну в сироватці крові), консультації окуліста, невролога та генетичне дослідження для виявлення мутацій гена АТР7В дозволяють своєчасно встановити діагноз хвороби Вільсона, призначити адекватний курс лікування. Для більш раннього виявлення хвороби Вільсона, вторинної профілактики цирозу печінки, підвищення якості життя хворих необхідно досліджувати показники обміну міді у всіх дітей із неурочною етіологією хронічного гепатиту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконана з використанням ресурсів авторів проекту.

Внесок авторів. Бабаджанян О.М. — дизайн дослідження, аналіз результатів, написання тексту; Шутова О.В. — обробка матеріалів та робота з літературою; Павленко Н.В. — аналіз отриманих даних; Солодовниченко І.Г. — формування списку літератури; Волошин К.В. — виконання дослідження.

References

1. Alkhoury N, Gonzalez-Peralta RP, Medici V. Wilson disease: a summary of the updated AASLD Practice Guidance. *Hepatol Commun*. 2023 May 15;7(6):e0150. doi: 10.1097/HC9.000000000000150.

2. Antos A, Czlonkowska A, Bembek J, Skowronska M, Kurkowska-Jastrzebska I, Litwin T. Blood Based Biomarkers of Central Nervous System Involvement in Wilson's Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 26;13(9):1554. doi: 10.3390/diagnostics13091554.

3. Couchonnal E, Lion-François L, Guillaud O, et al. Pediatric Wilson's Disease: Phenotypic, Genetic Characterization and Outcome of 182 Children in France. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 Oct 1;73(4):e80-e86. doi: 10.1097/MPG.0000000000003196.

4. Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. *Saudi J Gastroenterol*. 2022 Jan-Feb;28(1):21-31. doi: 10.4103/sjg-sjg_501_21.

5. Bhattacharya K, Thankappan B. Wilson's Disease Update: An Indian Perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022 Jan-Feb;25(1):43-53. doi: 10.4103/aian.aian_1070_21.

6. Shribman S, Bocchetta M, Sudre CH, et al. Neuroimaging correlates of brain injury in Wilson's disease: a multimodal, whole-brain MRI study. *Brain*. 2022 Mar 29;145(1):263-275. doi: 10.1093/brain/awab274.

7. Ghosh U, Sen Sarma M, Samanta A. Challenges and dilemmas in pediatric hepatic Wilson's disease. *World J Hepatol*. 2023 Oct 27;15(10):1109-1126. doi: 10.4254/wjh.v15.i10.1109.

8. Kasztelan-Szczerbinka B, Cichoz-Lach H. Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management. *J Clin Med*. 2021 Oct 30;10(21):5097. doi: 10.3390/jcm10215097.

9. Kerker N, Rana A. Wilson Disease in Children. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):473-488. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.008.

10. Fernando M, van Mourik I, Wassmer E, Kelly D. Wilson disease in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2020 May;105(5):499-505. doi: 10.1136/archdischild-2018-315705.

11. Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al.; British Association for the Study of the Liver Rare Diseases Special Interest Group. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;7(6):560-575. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00004-8.

12. Stepanov YuM, Zavorodnia NYu, Zavorodnia OYu. Overlap of Wilson's disease and non-alcoholic fatty liver disease: is coexistence possible (clinical case and literature review). *Gastroenterologia*. 2021;55(1):42-48. Ukrainian. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229435.

13. Lu X, Li S, Zhang W, et al. Assessment of the diagnostic value of serum ceruloplasmin for Wilson's disease in children. *BMC Gastroenterol*. 2022 Mar 16;22(1):124. doi: 10.1186/s12876-022-02186-0.

14. Sanchez-Monteagudo A, Ripollés E, Berenguer M, Espinós C. Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease. *Biomedicines*. 2021 Aug 28;9(9):1100. doi: 10.3390/biomedicines9091100.

15. Feng H, Fu Q, Du W, et al. Quantitative Assessment of Copper(II) in Wilson's Disease Based on Photoacoustic Imaging and Ratiometric Surface-Enhanced Raman Scattering. *ACS NANO*. 2021 Feb 23;15(2):3402-3414. doi: 10.1021/acsnano.0c10407.

16. Gromadzka G, Grycan M, Przybykowski AM. Monitoring of Copper in Wilson Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 23;13(11):1830. doi: 10.3390/diagnostics13111830.

17. Ngwanou DH, Couchonnal E, Parant F, et al. Long-Term Urinary Copper Excretion and Exchangeable Copper in Children With Wilson Disease Under Chelation Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Oct 1;75(4):e75-e80. doi: 10.1097/MPG.0000000000003531.

18. Ott P, Ala A, Askari FK, et al. Designing Clinical Trials in Wilson's Disease. *Hepatology*. 2021 Dec;74(6):3460-3471. doi: 10.1002/hep.32074.

19. Hovden Christensen S, Teicher Kirk F, Gyldenholm T, et al. Exchangeable serum copper: Adult and pediatric reference intervals and in vitro stability in a nordic cohort. *Clin Chim Acta*. 2025 Jan 15;565:119978. doi: 10.1016/j.cca.2024.119978.

20. Yim J, Kwon SB, Han JS, et al. Total and Exchangeable Copper Assay Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry and Establishment of a Pediatric Reference Interval. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jul 1;145(7):877-882. doi: 10.5858/arpa.2020-0029-OA.
21. Berezenko VS, Krat VV, Zadoroznaja TD, Andrusishina IM. Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children. *Modern Pediatrics (Ukraine)*. 2021;(116):6-12. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2021.116.6.
22. Martinez-Morillo E, Bauça JM. Biochemical diagnosis of Wilson's disease: an update. *Adv Lab Med*. 2022 Apr 26;3(2):103-125. doi: 10.1515/alm-2022-0020.
23. Sonia ZF, Rukunuzzaman M, Karim MB, Yasmin A, Alam R. Efficacy of Different Diagnostic Test for Identifying Wilson's Disease. *Mymensingh Med J*. 2022 Jan;31(1):117-123.
24. Woimant F, Djebrani-Oussedik N, Poujois A. New tools for Wilson's disease diagnosis: exchangeable copper fraction. *Ann Transl Med*. 2019 Apr;7(Suppl 2):S70. doi: 10.21037/atm.2019.03.02.
25. Avan A, Członkowska A, Gaskin S, Granzotto A, Sensi SL, Hoogenraad TU. The Role of Zinc in the Treatment of Wilson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 18;23(16):9316. doi: 10.3390/ijms23169316.
26. Jacquelet E, Poujois A, Pheulpin MC, et al. Adherence to treatment, a challenge even in treatable metabolic rare diseases: A cross sectional study of Wilson's disease. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Nov;44(6):1481-1488. doi: 10.1002/jimd.12430.
27. Alekseeva YuI, Turkin JiV, Synoverskaya OB, et al. Wilson-Konovalov disease: acute onset, course, diagnosis and treatment (clinical case). *Modern Pediatrics (Ukraine)*. 2021;(116):76-81. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2021.116.76.
28. Ryan A, Nevitt SJ, Tuohy O, Cook P. Biomarkers for diagnosis of Wilson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 19;2019(11):CD012267. doi: 10.1002/14651858.CD012267.pub2.
29. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: overview. *Med Clin (Barc)*. 2023 Mar 24;160(6):261-267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016.
30. Roberts EA, Schilsky ML. Current and Emerging Issues in Wilson's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7;389(10):922-938. doi: 10.1056/NEJMra1903585.
31. Yuan XZ, Yang RM, Wang XP. Management Perspective of Wilson's Disease: Early Diagnosis and Individualized Therapy. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(4):465-485. doi: 10.2174/1570159X18666200429233517.
32. Salman HM, Amin M, Syed J, et al. Biochemical testing for the diagnosis of Wilson's disease: A systematic review. *J Clin Lab Anal*. 2022 Feb;36(2):e24191. doi: 10.1002/jcla.24191.
33. Socha P, Członkowska A, Janczyk W, Litwin T. Wilson's disease- management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Feb-Mar;56-57:101768. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101768.
34. Ministry of Health of Ukraine. Order on July 26, 2016 № 769. On adoption and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for Wilson's disease. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ26291>. Ukrainian.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol*. 2025 Apr;82(4):690-728. doi: 10.1016/j.jhep.2024.11.007.

Отримано/Received 14.03.2025

Рецензовано/Revised 29.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2025

Information about authors

Olena Babadzhanian, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lena.linell@i.ua; phone: +380 (50) 400-99-09; <https://orcid.org/0000-0003-4998-7849>

Olena Shutova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: doc.shutova@gmail.com; phone: +380 (50) 301-09-50; <https://orcid.org/0000-0001-7681-9897>

Natalia Pavlenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: pavlenko.nat.v@gmail.com; phone: +380 (95) 899-17-87; <https://orcid.org/0000-0002-8882-755X>

Iryna Solodovnychenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 3 and Neonatology, Postgraduate Education Institute, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dok.solodo@gmail.com; phone: +380 (67) 950-15-37; <https://orcid.org/0000-0001-8239-1487>

Kostiantyn Voloshyn, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: konstantin.voloshin@karazin.ua; phone: +380 (97) 708-47-05; <http://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was carried out using the resources of the project authors.

Authors' contribution. O.M. Babadzhanian — research design, analysis of results, writing the text; O.V. Shutova — materials processing and working with literature; N.V. Pavlenko — analysis of the data obtained; I.G. Solodovnychenko — formation of a list of references; K.V. Voloshyn — conducting research.

O.M. Babadzhanian¹, O.V. Shutova¹, N.V. Pavlenko¹, I.G. Solodovnychenko¹, K.V. Voloshyn²

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Wilson's disease in a child: a difficult path to diagnosis (clinical case)

Abstract. The article presents data on the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of Wilson's disease, and also describes a diagnostically complex clinical case and own observation of a patient with Wilson's disease. Wilson's disease is a chronic liver disease caused by impaired copper metabolism, which can progress to fulminant hepatic failure, chronic hepatitis or liver cirrhosis. In childhood, the disease has a latent course for a long time, it is clinically characterized by signs of liver damage at the initial stage mainly. Based on the review of scientific medical literature and the results of our own observation of a child with Wilson's disease, it was demonstrated that there are still difficulties in early diagnosis. The problem is due to pronounced clinical polymorphism and insufficient vigilance of practicing physicians regarding this disease. Currently, the generally accepted standard for diagnosing Wilson's disease is molecular genetic testing and a decrease in ceruloplasmin serum level. However, despite the high specificity of

the common standard indicators, none of the above tests can have an independent diagnostic value. Establishing a reliable diagnosis is ensured only by a combination of various clinical, biochemical and genetic tests. Timely diagnosis and treatment of pediatric patients with Wilson's disease remains important. The use of laboratory tests (levels of copper in daily urine, ceruloplasmin in blood serum), consultations of an ophthalmologist, neurologist and genetic research to detect mutations of the ATP7B gene allows making a timely diagnosis of Wilson's disease, prescribing an adequate course of treatment. For earlier detection of Wilson's disease, secondary prevention of liver cirrhosis, and improvement of patients' quality of life, it is necessary to study the indicators of copper metabolism in all children with unspecified etiology of chronic hepatitis.

Keywords: Wilson's disease; diagnostic criteria; ceruloplasmin; copper metabolism