

to a greater extent, and to determine the factors that determine the decline of visual functions. The presence of a cataract or a high risk of its development after vitrectomy was the reason for the development of a combined lens and vitreous removal procedure. A significant advantage of the combined operation is the possibility of full access to the front part of the vitreous body and the periphery of the retina. In the presence of a natural lens, it is impossible to completely remove the vitreous body. Residual vitreous often leads to the development of anterior proliferative vitreoretinopathy, the formation of peripheral tears and retinal detachment. 64 patients (64 eyes) with rhegmatogenous retinal detachment in combination with age-related cataracts were under observation, who were subjected to CSV with tamponade of the vitreous cavity with silicone oil, endolaser coagulation of the retina and Phaco with IOL implantation. Before surgical treatment and in the postoperative period, visual acuity, intraocular pressure, Humphrey perimetry, field of vision studies based on screening tests, optical coherence tomography of the retina, and sonography of the optic nerve were performed on patients. The observation period is 1 year. 1 year after surgery, OCT was performed in 60 patients (60 eyes). The average thickness of the neurosensory retina in the foveolar zone was $279.12 \pm 1.6 \mu\text{m}$, and the thickness of the choroid was $251.7 \pm 2.41 \mu\text{m}$. When examining the integrity of the pigment epithelium and choriocapillary complex, it was established that in 32 eyes (53.33%) there was a decrease in its optical density, an increase in optical density in 13 eyes (21.67%), in 15 eyes (25.0%) there were no changes fixed. The IS/OS layer was preserved in 51 eyes (85.0%), its disorganization was noted in 9 eyes (15.0%).

Key words: rhegmatogenous retinal detachment, age-related cataract, closed subtotal vitrectomy, phacoemulsification, optical coherence tomography.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zhaboiedov D. G.: 0000-0002-4212-8403^{EF}

Zhuk A. M.: 0000-0002-8345-4272^{ABCD}

Конфлікт інтересів:

Автори роботи підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Жук Андрій Миколайович

Лікарня Британський офтальмологічний центр

Адреса: Україна, 01024, м. Київ, вул. Крутий узвіз 3А

Тел.: +38(067)2344707

E-mail: azhuk@eyes.ua

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 17.03.2022 року

Стаття прийнята до друку 06.08.2022 року

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-184-193

UDC 616.36:616.89:575.113-07-07

Zhdan V. N., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Kitura Ye. M., Tkachenko M. V.

WILSON'S DISEASE AND DIAGNOSTIC CHALLENGES: CLINICAL CASE

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

hel_kirjan@i.ua

Among rare genetic diseases, Wilson's disease attracts considerable attention from scientists due to the damage to many human organs and systems in this disease and the possibility of the disease's debut both in childhood and in adulthood. Wilson's disease has an autosomal recessive type of inheritance caused by mutations in the ATP7B gene, which is identified on the long arm of the 13th human chromosome (13q14.3-q21.1). Determined by genetic changes, disorders of copper metabolism play a significant role in the development of Wilson's disease and cause its accumulation mainly in the liver, nerve tissue, and peripheral parts of the cornea. In practice, modern doctors often encounter clinical cases requiring a complex diagnostic search. Wilson's disease also belongs to such conditions that are difficult to diagnose. The purpose of our work was to study the possibilities of conducting a diagnostic search in the case of an atypical course of Wilson's disease in a comorbid patient using the example of a clinical case. The complexity of this clinical case was the debut of the disease against the background of comorbidity, the initial absence of damage to the nervous system, and characteristic ophthalmological signs, such as Kaiser-Fleischer rings and changes in the content of "free" copper, serum ceruloplasmin, and the level of copper in daily urine. The importance of determining these biochemical parameters in blood and urine when excluding Wilson's disease in a patient with liver cirrhosis, even without damage to other target organs that are pathologically affected by copper, has been proven. Timely appointment of diagnostic markers of Wilson's disease and appropriate specific treatment can help prevent further progression of the disease and the appearance of complications in such patients.

Key words: Wilson's disease, comorbidity, diagnosis.

Connection of the publication with planned research works. The work is a fragment of the research work "Peculiarities of the course, prognosis and treatment of comorbid conditions in internal organs, taking into account genetic, age and gender aspects" (state registration number 0118U004461).

Introduction. In a doctor's practice, there are often clinical cases that require a complex diagnostic search. Rare congenital diseases that occur in patients can have an atypical onset, occur against the background of comorbid pathology, which is often an aggravating factor that complicates the diagnosis and management of such patients, and require a complex approach in confirming the detected disease. Such genetically determined conditions that are difficult to diagnose include Wilson's disease (WD), which leads to the accumulation of copper in various organs and systems, causing a wide range of clinical manifestations of the disease [1].

WD is caused by P-type mutations of the ATP7B gene, which is identified on the long arm of the 13th human chromosome (13q14.3-q21.1) and leads to dysregulation of cytoplasmic copper, its transport, prompting the deposition of copper, which is a physiological component many different enzymes in different human tissues. In addition to the most common manifestations of WD, such as neurological and hepatic disorders, other less common signs are also crucial for diagnosis [2]. Unfortunately, there is currently no single examination that could unequivocally exclude or confirm WD. Also, most doctors do not consider WD when diagnosing diseases of the nervous system and liver, thinking it is quite rare. That is why it is so important for doctors to be fully aware of the manifestations of this hereditary disease, taking into account the early symptoms and signs of the disease, especially when it is detected at an older age, which may appear against the background of comorbid pathology [3].

Clinical manifestations of WD can appear at any age, most often between the ages of 5 and 35 [4]. Among the clinical signs and symptoms of the disease, which can vary significantly, the most common are neurological, psychiatric, hepatic, and ophthalmological disorders (Kaiser-Fleischer rings) and the appearance of hemolysis against the background of acute liver failure [5]. Due to the significant heterogeneity and variety of clinical manifestations, some scientists call WD "a great masker" [6], which is due to the pathological accumulation of copper in various organs and constitutes a significant diagnostic problem, even at the initial manifestations of the disease. Therefore, timely identification of characteristic symptoms of WD and conducting diagnostic studies to confirm the diagnosis on time, following international and domestic recommendations, can help prescribe suitable individual treatment for the patient, improve the further prognosis of the course of the disease, and determine the relevance of our research.

The purpose of the study – on the example of a clinical case of a patient with Wilson's disease, to determine the possibilities of conducting a diagnostic search for atypical manifestations of the course of the disease in a comorbid patient.

Object and research methods. The object of our study was the data of a patient with Wilson's disease, who had the onset of the disease against the background of comorbid pathology and required a long diag-

nostic search at the beginning of the disease. The study was conducted following the principles of biomedicine and the provisions of the relevant laws of Ukraine, the Helsinki Declaration on the Protection of Human Rights, and the Council of Europe Convention on Human Rights. At the beginning of the study, the patient's informed consent was obtained for collecting and processing relevant data.

Research results. We present the clinical case of patient V., 39 years old, a resident of Poltava, who was hospitalized in our clinic with complaints of yellowing of the skin and eyes, itching of the skin, bleeding gums, abdominal enlargement, constant aching, dull pains on the right and left under the rib, weakness, fatigue, impaired vision, darkening of the urine and a decrease in its quantity. From the anamnesis of the disease, it is known that the patient considered herself sick for three years when she noticed minor swellings on her lower limbs for no reason. She underwent an examination abroad, where signs of liver cirrhosis were detected. As a result of the investigation, viral factors of liver damage were excluded, LKM1, ANA, AMA, SLA, and ASMA antibodies were absent, and alpha-1-antitrypsin and screening for celiac disease were performed without deviations. During the examination of the patient, Wilson's disease was suspected. But the indicators did not have significant deviations when examining blood for ceruloplasmin and free serum copper. In addition, an ophthalmologist's slit-lamp examination did not confirm the presence of Kaiser-Fleischer rings and sunflower-type cataracts. The patient categorically refused the proposed liver biopsy, so a repeat examination in the clinic was recommended after three months. After being in outpatient treatment for several weeks, the condition suddenly worsened; she noted an increase in the size of the abdomen, and increased swelling in the lower limbs, so the patient was urgently hospitalized in the clinic at her residence.

From her life history: since the age of 4, she was in the dispensary register for congenital bilateral glaucoma, and surgical intervention was carried out. Subsequently, the eye disease progressed; during an additional examination, a recurrence of glaucoma and the appearance of a mature cataract were determined, which required repeated surgical treatment, which was successfully performed. He has been suffering from vitiligo since childhood. The patient had no bad habits, denied contact with toxic substances, and did not take hepatotoxic drugs. In the family history: the twin sister was diagnosed with acute hepatitis C, which had been transferred about ten years ago, and was cured. In the future, the sister constantly underwent examination and treatment for chronic cholecystitis; no manifestations of any changes on the part of the liver were detected during the last years.

During an objective examination, the general condition is considered closer to severe. Abnormalities: pale-icteric skin, moderate edema on the lower extremities, blood pressure 90/60 mm. Hg, PS 92 in 1 min.; during auscultation of the cardiovascular system, weakening of heart sounds is determined; a moderate increase in the volume of the abdomen due to ascites was detected. The lower edge of the liver was determined by palpation 3 cm below the edge of the costal arch; on palpation, it was painless, smooth, the edge was rounded, and of moderate density.

Considering the detection of ascites, the absence of a cause of liver damage according to previous examinations, and the suspicion of WD, the patient was comprehensively examined in the clinic. Abnormalities were found in the clinical blood analysis: a decrease in the content of platelets $106 \times 10^9/l$, hemoglobin – 110 g/l , lymphocytes – 10%. Examined by a hematologist, the conclusion: mild thrombocytopenia against the background of the underlying disease. In the biochemical analysis of blood, an increase in the level of bilirubin $69.4 - 40.1 - 29.3 \text{ } \mu\text{mol/l}$ was determined; ALT – 56 units/l ; AST – 88 units/l ; GGT 106 units/l ; CRP – from 6 to 12 mg/l ; decrease in albumin indicators – 22.3 g/l ; total protein – 62.1 g/l , and deviations in the coagulogram results: fibrinogen – 1.7 g/l , PTT – $40.0''$, % according to Kwik – 24%, aPTT – $37''$, INR -3, 74, which confirmed significant disturbances in the functioning of the liver, primarily its protein-synthetic function. She was re-examined for viral factors of liver damage, including HIV infection, and negative results were obtained. Hemolytic anemia to rule out, a Coombs test was performed (which is included in the patient's examination standards when anemia is detected and WD is suspected) – the test was negative. The content of thyroid hormone levels had no deviations.

According to the instrumental data, the pathology of the thyroid gland was also not determined (according to the ultrasound examination). According to electrocardiography, a horizontal position of the electric heart axis, sinus tachycardia, a decrease in the QRS voltage in V4-6, an increase in the load on the right parts of the heart, a violation of the processes of repolarization of the anterior membrane of the ventricle, ultrasound of the heart – no abnormalities were detected, the ejection fraction of the left ventricle was preserved (EF – 70%). Cirrhotic changes in the liver, enlargement of the splenic and portal veins, and ascites were determined according to the ultrasound of the abdominal organs and computer tomography (CT). Fibroscan of the liver F-4 (METAVIR), the average value of the elasticity of the liver is 13.5 kPa . According to fibrogastroduodenoscopy, gastropathy not associated with *Helicobacter pylori* infection was determined.

Taking into account the suspicion of WD, the patient was re-examined by an ophthalmologist, who did not reveal any data for WD (Kaiser-Fleischer rings and "sunflower" type cataracts are absent). Considering the frequent damage to the nervous system in WD, the patient was consulted by a neurologist. Conclusion: consequences of organic damage to the central nervous system with scattered microsymptomatology, a symptom of vegetative-vascular dystonia of a mixed type, asthenic syndrome, vertebrogenic – muscular – tonic syndrome. At the time of examination, no neurological symptoms of Wilson's disease were detected. Treatment of the underlying disease is recommended.

Later, during a CT scan of the pelvis, the patient was diagnosed with the formation of the right ovary, uterine fibroids, and ascites. Given the detection of an ovarian tumor and ascites, the patient is examined by an oncologist. On the oncologist's recommendation, a puncture of the posterior vault was performed to investigate the ascitic fluid (result: structureless substance, single mesothelial cells, no atypical cells were found, and proliferating mesothelial cells were determined). Analyses

for tumor markers were taken: CA125 – 660.8 units/ml ; tumor marker HE4 – 98.8 pmol/l . Conclusion of the oncologist: Cystoma of the ovary. Nodular fibromyoma of the uterus. Ascites. It is recommended to continue examination and treatment in the regional clinical dispensary to clarify the diagnosis.

Since the beginning of the examination, tests for "free" copper, serum ceruloplasmin, and copper from daily urine were taken to confirm the patient's WD. Still, the result has not yet been obtained; taking into account the data of the oncologist's examination, the increase in the indicators of oncological markers, ascites, and liver damage in patients was considered possible manifestations of oncological pathology. Therefore, the patient was transferred for further diagnosis to an oncology clinic with a recommendation for a repeat examination after receiving the results of tests for WD. In the future, malignant formation of the ovaries was excluded. The results of tests for copper were obtained: "free" copper in blood serum – $14.9 \text{ (norm } - 12-24.0) \text{ } \mu\text{mol/l}$, copper from daily urine – 692 mg/24 hours (norm – 10-60) – daily amount of urine – 700 ml , serum ceruloplasmin – $0.1 \text{ (normal for a woman } - 0.16-0.45) \text{ g/l}$. The diagnosis was established: Cirrhosis of the liver associated with Wilson's disease, stage C according to Child-Pugh (Fibroscan F-4 METAVIR) with moderately expressed activity, portal hypertension (dilation of the splenic, portal veins, ascites), stage of decompensation (hepatomegaly, hypoalbuminemia, thrombocytopenia). Appropriate treatment is prescribed.

Discussion of research results. Scientists consider WD as a rare genetic disease. According to the authors, the most characteristic initial manifestations of the disease are neurological disorders and changes in the hepatobiliary system, which are detected in about 40-60% of cases [7]. It is known that the beginning of WD can be either asymptomatic, in which only changes in biochemical parameters are determined, confirming liver damage, or it can debut with the manifestations of liver cirrhosis, which is similar to our case. The onset of the disease is also possible due to the manifestations of acute liver failure. In addition, scientists determine the presentation of WD at any period of life, defining 40 years as the upper age limit. Among the oldest patients with newly registered signs of WD, a patient aged about 80 years was found, and the youngest patient was only three years old [8]. After 40 years, WD begins in only 3% of patients [9], so doctors from the very beginning had significant doubts about the possibility of WD in our patient, who was 39 years old at the time of admission to the clinic. In addition, at the same time, no liver damage was detected in the twin sister, which also indirectly refuted this genetic disease. In our clinical case, the unusual onset of the disease also draws attention. The patient considers herself sick since the beginning of visual impairment in childhood, when congenital bilateral glaucoma and cataracts of both eyes were detected, which are not characteristic manifestations of Wilson's disease, even in the advanced phase. Since childhood, skin changes such as vitiligo have had a negative, distracting effect on the diagnosis of the disease. It is known that comorbid conditions [10] often complicate the diagnosis of diseases in such patients, slowing down the timeliness of prescribing specific therapy. During the diagnostic search, a neoplasm of the small pelvis was

found in the patient. The diagnostic signs found in the patient, data from the CT scan of the small pelvis, and the rise in the level of oncological markers gave doctors doubts about the presence of WD in the patient. They required additional examination to rule out oncological pathology. Although according to the literature, the appearance of deviations from oncological markers is possible against the background of severe hepatobiliary pathology [11, 12], which is WD and can indicate a high degree of disease activity and correlates with the severity of liver fibrosis.

The lack of Kaiser-Fleischer rings and «sunflower» type cataracts when examined by an ophthalmologist, which usually appears quite late, in the advanced phase of the disease, also led to the initial false diagnostic path. It is clear that this may be due to the patient's repeated surgery for glaucoma and cataracts, which made it difficult to verify these pathognomonic symptoms of WD. In addition, according to scientists, the detection of Kaiser-Fleischer rings, which are manifestations of copper accumulation in the form of golden-brown and green pigmentation on the periphery of the eye's cornea, is not a definite sign that is always found in this disease. Thus, with isolated liver pathology, Kaiser-Fleischer rings may be absent in 50% of patients with WD, and cataracts of the «sunflower» type are noted in about 1% of patients with newly detected WD [3]. In addition, the conclusion of the neurologist, which excluded the lesion of the WD in the patient, also did not prompt the timely establishment of a diagnosis. It is known that neurological manifestations are the second most frequent after hepatic manifestations in patients with WD [5, 6]. But most cases of abnormalities on the part of the nervous system arise against the background of already formed liver pathology [3]. Therefore, it is essential for a practicing doctor, even in the absence of lesions on the part of the nervous system and characteristic ophthalmological signs of copper deposition on the periphery of the cornea of a patient with cirrhosis of the liver or when abnormalities are detected in biochemical liver tests of unknown etiology, at any age of the patient it is necessary to conduct a study of "free" copper, ceruloplasmin in the blood serum and the daily amount of urine, to exclude WD.

Taking into account the detection of WD in the patient, which is a hereditary genetic disease, a family screening was carried out for the twin sister, who was

examined at the Kyiv Scientific Research Institute of Infectious Diseases, named after L.V. Gromashevskiy (taking into account chronic stoneless cholecystitis that appeared after viral hepatitis C). The presence of WD was confirmed in the patient, and the diagnosis was established: Cirrhosis of the liver, as a consequence of Wilson's disease, stage A according to Child-Pugh (Fibroscan F-4 METAVIR) with moderately expressed activity, compensation period (hepatomegaly, hypoalbuminemia). The asymptomatic WD course in our patient's twin sister draws attention. In addition, the discovery of incomplete Kaiser-Fleischer rings on the corneas of the sister, against the background of congenital glaucoma of both eyes (optometrist examination), confirmation of the diagnosis by a geneticist: WD, hepatolenticular degeneration A/R type of inheritance, cirrhosis of the liver, stage A (hepatomegaly, hypoalbuminemia) and the detection of an increased amount of copper in the urine per day – 189 mg/24 hours (norm 10-60), substantiated the diagnosis of WD, confirming the hereditary genesis of this disease. Therefore, in the future, the patients were prescribed therapy following current international recommendations: exclusion from the diet of products that contain a significant level of copper, pills cuprenil 250 mg, with a gradual increase in the dose to 1.5 g/day and constant supervision, if necessary, correction of treatment to achieve remission of the disease and possible subsequent transfer to a maintenance dose, zinc 124 mg/day, symptomatic therapy, which were effective.

Conclusions. Thus, Wilson's disease remains diagnostically difficult and requires considerable attention during the diagnostic search. The rarity of detection of this disease is often due to insufficient vigilance of doctors regarding the possibility of this hereditary disease, especially at an older age, against the background of comorbid pathology. Timely appointment of diagnostic markers of Wilson's disease and appropriate specific treatment can help prevent further progression of the disease and the appearance of complications in such patients.

Prospects for further research. In the future, it is planned to analyze the possibilities of detecting Wilson's disease in patients with liver pathology against the background of comorbid conditions in adulthood and to study further ways of providing timely medical care to such patients.

References

1. Dzieżyc-Jaworska K, Litwin T, Członkowska A. Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Ann Transl Med.* 2019 Apr 7;2:62. DOI: 10.21037/atm.2019.03.30.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar 56(3):671-85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
3. Kasztelan-Szczerbina B, Cichoż-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.
4. Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr 7;2:67. DOI: 10.21037/atm.2019.02.10.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
6. Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, Faden J. A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease. *Expert Rev Neurother.* 2019;11:1117-26. DOI: 10.1080/14737175.2019.1645009.
7. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Aug 22;4:1246-61. DOI: 10.1212/CON.0000000000000350.
8. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr.* 2000 Nov 13;7(5):719-22. DOI: 10.1067/mpd.2000.108569.
9. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology.* 2007 Apr 13;2(4):1294-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.
10. Zhdan VN, Tkachenko MV, Babanina MYu, Kitura YeM, Kyrian OA. The most common causes of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Family Medicine.* 2021;4(96):79-83. [in Ukrainian].
11. Hou Y, Li F, Chen J, Zhao J, Li D, Chen H. Clinical significance of serum human epididymis protein 4 in liver fibrosis: An experimental study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 25;99(48):e23428. DOI: 10.1097/MD.00000000000023428.

12. Edula RG, Muthukuru S, Moroianu S, Wang Y, Lingiah V, Fung P, et al. CA-125 Significance in Cirrhosis and Correlation with Disease Severity and Portal Hypertension: A Retrospective Study. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Sep 28;6(3):241-6. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00070.

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА ТА СКЛАДНІСТЬ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Ждан В. М., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Кітура Є. М., Ткаченко М. В.

Резюме. У статті наведено приклад рідкісного генетичного захворювання – хвороби Вільсона. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип спадкування та привертає значну увагу науковців, що обумовлено ураженням багатьох органів і систем людини при даному захворюванні та можливістю дебюту хвороби як в дитячому так і в дорослому віці. Хвороба Вільсона, що зустрічається з однаковою частотою у всьому світі, зумовлена мутаціями в гені АТР7В, який ідентифікований на довгому плечі 13-й хромосоми людини (13q14.3-q21.1) та впливом гетерозиготного носійства. Порушення обміну міді, які детерміновані генетичними змінами, відіграють головну роль у розвитку хвороби Вільсона, обумовлюють її накопичення у паренхімі печінки, нервовій тканині та периферійних відділах рогівки ока (формування кілець Кайзера-Флейшера) з послідовним пошкодженням міддю відповідних органів та систем.

Відсутність єдиного обстеження, яке могло б однозначно виключити або підтвердити хворобу Вільсона, потребує глибоких знань лікарів, щодо проявів даного спадкового захворювання. Тому своєчасне виявлення характерних симптомів та проведення діагностичних досліджень для підтвердження діагнозу, може покращити подальший прогноз перебігу хвороби.

Метою нашого дослідження стало визначення дебюту хвороби Вільсона, що виникла у хворій 39 років на фоні коморбідної патології та аналіз складності ведення таких пацієнтів на прикладі даного клінічного випадку, із урахуванням механізмів розвитку різноманітних ознак захворювання та особливостей діагностичного пошуку при нетипових проявах хвороби, із використанням міжнародних рекомендацій та протоколів. Складність даного клінічного випадку полягала у нетиповому початку захворювання на фоні коморбідності, початковій відсутності ураження нервової системи, характерних офтальмологічних ознак та змін у вмісті «вільної» міді, церулоплазміну сироватки крові та рівня міді у добовій сечі.

Доведена важливість визначення даних біохімічних показників у крові та сечі, при виключенні хвороби Вільсона у хворого з цирозом печінки, навіть при відсутності ураження інших органів – мішеней, які зазнають патологічного впливу із боку міді. Своєчасне призначення діагностичних маркерів хвороби Вільсона та відповідного специфічного лікування може допомогти попередити подальше прогресування хвороби та появу ускладнень у таких хворих. Представлені дані дослідження можуть зацікавити гастроентерологів, невропатологів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Ключові слова: хвороба Вільсона, коморбідність, діагностика.

WILSON'S DISEASE AND DIAGNOSTIC CHALLENGES: CLINICAL CASE

Zhdan V. N., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Kitura Ye. M., Tkachenko M. V.

Abstract. This article covers a case of a rare genetic disorder – Wilson's disease. It is an autosomal recessive inherited disorder that attracts the close attention of scientists since the disease affects many organs and systems of a patient and can develop both in children and in adults. Wilson's disease occurs with similar frequency throughout the world. It is caused by mutations in the ATP7B gene identified on the long arm of the 13th chromosome, as well as by the heterozygous carriage.

The copper metabolism disorder determined by the genetic changes plays a major role in the development of Wilson's disease. The excess copper accumulates in the liver parenchyma, nervous tissue and in the peripheral cornea (so-called Kayser-Fleischer rings) which results in subsequent organ damage. Since there is no unified examination that could confirm or rule out Wilson's disease, it is necessary that doctors are able to define the symptoms of this disease. The early detection of symptoms and diagnostic studies can improve the disease prognosis.

The aim of our research was to study the debut of Wilson's disease in a 39-year-old patient with comorbid pathology. We also analyzed the difficulties of managing patients with Wilson's disease in the example of this clinical case. We considered different mechanisms of the disease development and peculiarities of the diagnosis of atypical symptoms using international recommendations and protocols. The difficulty of our clinical case was that the symptoms of the disease with a comorbid pathology were atypical at the early stage of the illness. We did not detect damage to the nervous system, as well as ophthalmological features, and changes in the amount of free copper, ceruloplasmin levels and rate of 24-hour urinary copper excretion.

It was proven that detection of these biochemical markers in blood and urine is important in ruling out Wilson's disease in a patient with cirrhosis of the liver even if the other organs that were usually affected by copper were not damaged. Prompt diagnosis of the markers of Wilson's disease and corresponding treatment can prevent the progression of the disease and its complications in such patients. Our research can be useful for gastroenterologists, neuropathologists, family physicians, and doctors of other specialties.

Key words: Wilson's disease, comorbidity, diagnosis.

ORCID and contributionship:

Zhdan V. M.: 0000-0002-4633-5477 ^{AF}

Kyrian O. A.: 0000-0003-4855-4208 ^{ADF}

Babanina M. Yu.: 0000-0002-6546-9454 ^{AE}

Kitura Ye. M.: 0000-0002-2636-4596 ^{BE}

Tkachenko M. V.: 0000-0002-0253-8686 ^{DE}

Conflict of interest:

The authors of the paper confirm the absence of conflict of interest.

Corresponding author

Kyrian Olena Anatoliyivna
Poltava State Medical University
Ukraine, 36024, Poltava, 23 Shevchenko str.
Tel: +380954503535
E-mail: hel_kirjan@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 17.03.2022

Accepted 06.08.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-184-193

УДК 616.36:616.89:575.113-07-07

Ждан В. М., Кур'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Кітура Є. М., Ткаченко М. В.

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА ТА СКЛАДНІСТЬ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

hel_kirjan@i.ua

Серед рідкісних генетичних захворювань, хвороба Вільсона привертає значну увагу науковців, що обумовлено ураженням багатьох органів і систем людини при даному захворюванні та можливістю дебюту хвороби як в дитячому так і в дорослому віці. Хвороба Вільсона має аутосомно-рецесивний тип спадкування та зумовлена мутаціями в гені АТР7В, який ідентифікований на довгому плечі 13-ї хромосоми людини (13q14.3-q21.1). Порушення обміну міді, які детерміновані генетичними змінами, відіграють головну роль у розвитку хвороби Вільсона і обумовлюють її накопичення здебільшого у печінці, нервовій тканині та периферійних відділах рогівки ока. В практичній діяльності, сучасні лікарі досить часто зустрічаються із клінічними випадками, які потребують складного діагностичного пошуку. До таких захворювань, які важко діагностуються, відноситься також і хвороба Вільсона. Метою нашого дослідження було вивчення можливостей проведення діагностичного пошуку при нетиповому перебігу хвороби Вільсона у коморбідного хворого на прикладі клінічного випадку. Складність даного клінічного випадку полягала у дебюті захворювання на фоні коморбідності, початковій відсутності ураження нервової системи і характерних офтальмологічних ознак, таких як кільця Кайзера-Флейшера та змін у вмісті «вільної» міді, церулоплазміну сироватки крові, рівня міді у добовій сечі. Доведена важливість визначення даних біохімічних показників у крові та сечі, при виключенні хвороби Вільсона у пацієнта з цирозом печінки, навіть при відсутності ураження інших органів-мішеней, які зазнають патологічного впливу із боку міді. Своєчасне призначення діагностичних маркерів хвороби Вільсона та відповідного специфічного лікування може допомогти попередити подальше прогресування хвороби та появу ускладнень у таких хворих.

Ключові слова: хвороба Вільсона, коморбідність, діагностика.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (номер державної реєстрації 0118U004461).

Вступ. В практичній діяльності лікаря досить часто зустрічаються клінічні випадки, які потребують складного діагностичного пошуку. Рідкісні вроджені захворювання, які виникають у хворих, можуть мати нетиповий початок, виникати на фоні коморбідної патології, яка часто є обтяжувальним фактором, що ускладнює діагностику та ведення таких пацієнтів, та потребувати комплексного підходу у підтвердженні виявленої хвороби. До таких генетично обумовлених захворювань, які важко діагностуються, відноситься хвороба Вільсона (ХВ), яка приводить до накопичен-

ня міді в різних органах і системах, викликаючи широкий клінічний спектр проявів хвороби [1].

ХВ обумовлена появою мутацій Р-типу АТР7В гену, який ідентифікований на довгому плечі 13-ї хромосоми людини (13q14.3-q21.1) та приводить до порушення регуляції цитоплазматичної міді, її транспортування, спонукаючи до відкладення міді, що є фізіологічною складовою частиною багатьох різноманітних ферментів у різних тканинах людини. Крім найбільш поширених проявів ураження при ХВ, таких як неврологічні та печінкові порушення, існують інші менш поширені ознаки, які також важливі для діагностики [2]. Нажаль, єдиного обстеження, яке могло б однозначно виключити або підтвердити ХВ на сьогоднішній день не існує. Також, більшість лікарів не враховують ХВ при проведенні диференційної діагностики хвороб нервової системи та печінки, вважаючи її досить рідкісною. Тому так важлива всебічна обізнаність лікарів, щодо проявів даного спадкового

захворювання, із врахуванням ранніх симптомів та ознак хвороби, особливо при виявленні у більш старшому віці, яка може проявитися на фоні коморбідної патології [3].

Клінічні прояви ХВ можуть з'явитися в будь-якому віці, найбільш часто у віці від 5 до 35 років [4]. Серед клінічних ознак і симптомів захворювання, які можуть значно різнитися, найбільш поширеними є неврологічні, психіатричні, печінкові, офтальмологічні порушення (кільця Кайзера-Флейшера) та поява гемолізу на фоні гострої печінкової недостатності [5]. Через значну гетерогенність і різноманітність клінічних проявів, деякі науковці називають ХВ «великим маскувальником» [6], що обумовлено патологічним накопиченням міді в різних органах та становить значну діагностичну проблему, навіть на початкових проявах захворювання. Тому своєчасне виявлення характерних симптомів ХВ та проведення діагностичних досліджень, для своєчасного підтвердження діагнозу, відповідно міжнародним та вітчизняним рекомендаціям, може допомогти призначити кваліфіковане індивідуальне лікування хворому, покращити подальший прогноз перебігу захворювання та обумовлює актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження – на прикладі клінічного випадку пацієнта із хворобою Вільсона, визначити можливість проведення діагностичного пошуку при нетипових проявах перебігу хвороби у коморбідного хворого.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження були дані пацієнтки із хворобою Вільсона, що мала появу захворювання на фоні коморбідної патології та потребувала тривалого діагностичного пошуку при дебюті хвороби. Дослідження проводилось згідно із принципами біомедицини та положеннями відповідних законів України, Гельсінської декларації охорони прав людини та конвенції Ради Європи про права людини. На початку дослідження було отримано інформовану згоду хворої на збір та обробку відповідних даних.

Результати дослідження. Представлено клінічний випадок хворої В., 39 років, мешканки м. Полтави, яка була госпіталізована в нашу клініку зі скаргами на пожовтіння шкіри та очей, свербіж шкіри, кровотоцивість ясен, збільшення живота, постійні ниючі тупі болі справа та зліва під ребром, слабкість, утомлюваність, порушення зору, потемніння сечі та зменшення її кількості. Із анамнезу захворювання відомо, що пацієнтка вважає себе хворою на протязі 3 років, коли без причини почала відмічати у себе появу незначних набряків на нижніх кінцівках. Проходила обстеження за кордоном, де були виявлені ознаки цирозу печінки. В результаті обстеження виключено вірусні чинники ураження печінки, антитіла LKM1, ANA, AMA, SIA, ASMA були відсутні, альфа-1-антитрипсин та проведений скринінг на целіацію – без відхилень. В процесі обстеження пацієнтки, виникла підозра на хворобу Вільсона. Але при обстеженні крові на церулоплазмін та вільну мідь сироватки показники не мали суттєвих відхилень. Огляд окуліста за допомогою щільної лампи не підтвердив наявності кілець Кайзера-Флейшера та катаракти за типом «соняшника». Від запропонованої біопсії печінки пацієнтка категорично відмовилась, тому було рекомендовано повторний огляд в клініці через 3 місяці. Після пере-

бування на амбулаторному лікуванні на протязі кількох тижнів стан раптово різко погіршився, відмічала збільшення розмірів живота, підсилення набряків на нижніх кінцівках, тому хвора була терміново госпіталізована в клініку за місцем проживання.

З анамнезу життя: із 4-х років перебувала на диспансерному обліку з приводу вродженої двобічної глаукоми, проводилось оперативне втручання. В подальшому, захворювання очей прогресувало, при додатковому обстеженні визначено рецидив глаукоми та прояви зрілої катаракти, що потребувало повторного оперативного лікування, яке було проведено успішно. Хворіє з дитинства на вітіліго. Пацієнтка шкідливих звичок не мала, контакт із токсичними речовинами заперечувала, гепатотоксичні препарати не приймала. В сімейному анамнезі: у сестри-близнюка виявлено перенесений близько 10 років тому гострий гепатит С, який був вилікуваний. В подальшому сестра постійно проходила обстеження та лікування з приводу хронічного холециститу, проявів будь-яких змін з боку печінки на протязі останніх років не виявляли.

При об'єктивному обстеженні загальний стан розцінений як ближче до важкого. Із відхилень: блідо-іктеричність шкіри, помірні набряки на нижніх кінцівках, АТ 90/60 мм. рт.ст., PS 92 за 1 хв.; при аускультатії серцево-судинної системи визначено ослаблення серцевих тонів; виявлено збільшення помірного об'єму живота, за рахунок асцитів. Нижній край печінки визначався пальпаторно на 3 см із-під краю реберної дуги, при пальпації безболісний, гладкий, край заокруглений, помірної щільності.

Враховуючи виявлення асцитів, відсутність причини ураження печінки за даними попередніх обстежень та підозру на ХВ, пацієнтка була різномірно обстежена в клініці. В клінічному аналізі крові виявлено відхилення: зниження вмісту тромбоцитів $106 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобіну – 110 г/л, лімфоцитів – 10%. Оглянута гематологом, заключення: тромбоцитопенія легкого ступеню на фоні основного захворювання. В біохімічному аналізі крові визначили підвищення рівнів білірубину 69,4 – 40,1 – 29,3 мкмоль/л; АЛТ – 56 Од/л; АСТ – 88 Од/л; ГГТ 106 Од/л; СРП – від 6 до 12 мг/л; зниження показників альбуміну – 22,3 г/л; загального білку – 62,1 г/л, та відхилення в результатах коагулограми: фібриноген – 1,7 г/л, ПТЧ – 40,0'', % за Квіком – 24%, АЧТЧ – 37'', МНВ -3,74, що підтверджувало значні порушення у функціонуванні печінки, в першу чергу її білково-синтетичній функції. Повторно обстежена на вірусні чинники ураження печінки, в тому числі ВІЛ інфекцію, отримано негативні результати. Для виключення гемолітичної анемії, проведено пробу Кумбса (що входить в стандарти обстеження хворого, при виявленні анемії та підозрі на ХВ) – проба негативна. Вміст рівнів гормонів щитоподібної залози не мав відхилень.

Відповідно інструментальних даних, патології з боку щитоподібної залози також не визначалося (за даними ультразвукового дослідження (УЗД)). За даними електрокардіографії виявлено горизонтальне положення ЕОС, синусову тахікардію, зниження вольтажу QRS у V4-6, підвищення навантаження на праві відділи серця, порушення процесів реполяризації передньо-перетинкової ділянки шлуночка, УЗД серця – відхилень не визначалося, фракція викиду

лівого шлуночка збережена (ФВ – 70%). Згідно даних УЗД органів черевної порожнини та комп'ютерної томографії (КТ) визначено циротичні зміни печінки, розширення селезінкової та воротної вен, асцит. Fibroscan печінки F-4 (METAVIR), середнє значення еластичності печінки 13,5 кПа. За даними фіброгастроуденоскопії визначено гастропатію, не асоційовану із хелікобактер пілорі інфекцією.

З урахуванням підозри на ХВ, пацієнтку повторно оглянув окуліст, який не виявив даних за ХВ (кільця Кайзера-Флейшера та катаракта за типом «соняшника» відсутні). Враховуючи часте ураження нервової системи при ХВ, хвора проконсультована неврологом. Заключення: наслідки органічного ураження центральної нервової системи з розсіяною мікросимптоматикою, симптом вегето-судинної дистонії за змішаним типом, астенічний синдром, вертеброгенно – м'язево – тонічний синдром. На час огляду неврологічної симптоматики хвороби Вільсона не виявлено. Рекомендовано лікування основного захворювання.

В подальшому, при проведенні КТ малого тазу, у пацієнтки визначено утворення правого яєчника, фіброміому матки, явища асцити. Враховуючи виявлення пухлини яєчника та асцит, хвору оглядає онколог. За рекомендацією онколога, проведено пункцію заднього своду для дослідження асцитичної рідини (результат: безструктурна речовина, одиничні клітини мезотелію, атипів клітини не знайдені, визначалися клітини проліферуючого мезотелію). Взяті аналізи на онкомаркери: СА125 – 660,8 Од/мл; онкомаркер HE4 – 98,8 пмоль/л. Заключення онколога: Кістома яєчника. Вузловата фіброміома матки. Асцит. Рекомендовано, для уточнення діагнозу продовження обстеження та лікування в обласному клінічному диспансері.

Так як на початку обстеження, для підтвердження ХВ хворій взято аналізи на «вільну» мідь, церулоплазмін сироватки крові, мідь із добової сечі, але результат ще не був отриманий, зважаючи на дані огляду онколога, підйом показників онкологічних маркерів, асцит, ураження печінки у пацієнтки розглянуто, як можливі прояви онкологічної патології. Хвора була переведена для подальшої діагностики в онкологічну клініку із рекомендацією повторного огляду після отримання результатів аналізів на ХВ. В подальшому зляккісне утворення яєчників було виключено. Отримано результати аналізів на ХВ: «вільна» мідь сироватки крові – 14,9 (норма – 12-24,0) мкмоль/л, мідь з добової сечі – 692 мг/24 години (норма – 10-60) – добова кількість сечі – 700мл, церулоплазмін сироватки крові – 0,1 (норма жінки – 0,16-0,45) г/л. Був встановлений діагноз: Цироз печінки, асоційований із хворобою Вільсона, стадія С за Чайльд-Пью (Fibroscan F-4 METAVIR) з помірно вираженою активністю, порталною гіпертензією (розширення селезінкової, воротної вен, асцит), стадія декомпенсації (гепатомегалія, гіпоальбумінемія, тромбоцитопенія). Призначено відповідне лікування.

Обговорення результатів дослідження. ХВ розглядається науковцями як рідкісне генетичне захворювання. За даними авторів, найбільш характерними початковими проявами захворювання є неврологічні порушення та зміни в гепато-біліарній системі, які виявляють у близько 40-60% випадків [7]. Відомо, що

початок ХВ може бути як асимптомним, при якому визначаються лише зміни в біохімічних показниках, що підтверджують ураження печінки, так і дебютувати із проявів цирозу печінки, що має схожість із нашим випадком. Можливий також початок захворювання із проявів гострої печінкової недостатності. Крім того, прояви маніфестації ХВ науковці визначають в будь-який період життя, із визначенням 40 років, як верхньої вікової межі. Серед найстарших пацієнтів із вперше зареєстрованими ознаками ХВ, виявили хворого у віці близько 80 років, наймолодшому пацієнту було лише 3 роки [8]. Після 40 років, ХВ має початок лише у 3% хворих [9], тому лікарі із самого початку мали значні сумніви, щодо можливості ХВ у нашої хворої, якій на час поступлення в клініку було 39 років. Крім того, в той же час у сестриблизнюка, не виявляли ураження печінки, що також опосередковано спростовувало дане генетичне захворювання. В нашому клінічному випадку також звертає на себе увагу не типовий початок захворювання. Пацієнтка вважає себе хворою з періоду початку порушення зору в дитинстві, коли було виявлено вроджену двобічну глаукому та катаракту обох очей, що є не характерними проявами для хвороби Вільсона, навіть у розгорнуту фазу хвороби. З дитинства виявлені зміни на шкірі, такі як вітіліго мали в подальшому негативний, відволікаючий вплив на діагностику хвороби. Відомо, що коморбідні стани [10], часто ускладнюють діагностику захворювань у таких хворих, уповільнюючи своєчасність призначення специфічної терапії. При проведенні діагностичного пошуку, у хворої виявлено новоутворення малого тазу. Діагностичні ознаки, які були виявлені у пацієнтки, дані КТ малого тазу, підйом рівня онкологічних маркерів, надали сумніви лікарям, щодо наявності у хворої ХВ та потребували додаткового обстеження, для виключення онкологічної патології. Хоча за даними літератури, поява відхилень з боку онкологічних маркерів, можлива на фоні важкої гепато-біліарної патології [11, 12], якою є ХВ та може свідчити про високий ступінь активності захворювання та корелює із вираженістю фіброзу печінки.

До початкового помилкового діагностичного шляху також спонукало відсутність кілець Кайзера-Флейшера та катаракта за типом «соняшника» при огляді окулістом, які з'являються зазвичай досить пізно, в розгорнуту фазу захворювання. Зрозуміло, що можливо це обумовлено неодноразовим оперативним втручанням з приводу глаукоми та катаракти пацієнтки, що ускладнювало верифікацію даних патогномонічних симптомів ХВ. До того ж, за даними науковців, при ХВ виявлення кілець Кайзера-Флейшера, які визначаються, як прояви накопичення міді у вигляді пігментації золотисто-коричневого та зеленого кольору по периферії рогівки ока, не являється категоричною ознакою, яка завжди виявляється при даному захворюванні. Так при ізольованій печінковій патології, кільця Кайзера-Флейшера можуть бути відсутніми у 50% хворих на ХВ, а виявлення катаракти за типом «соняшника» відзначають у близько 1% хворих із вперше виявленою ХВ [3]. Крім того, заклучення невролога, яке виключало ураження ХВ у хворої, також не спонукало до своєчасного встановлення діанозу. Відомо, що неврологічні прояви є другими за частотою, після печінкових проявів у

хворого на ХВ [5, 6]. Але більшість випадків появи відхилень з боку нервової системи, виникають вже на фоні сформованої патології печінки [3]. Тому важливо лікарю-практику, навіть при відсутності уражень з боку нервової системи та характерних офтальмологічних ознак відкладення міді по периферії рогівки очей у пацієнта із цирозом печінки, або при виявленні відхилень в біохімічних печінкових пробах, нез'ясованої етіології, в будь-якому віці пацієнта обов'язково проводити дослідження «вільної» міді, церулоплазміну в сироватці крові та в добовій кількості сечі, для виключення ХВ.

Враховуючи виявлення у пацієнтки ХВ, що є спадковим генетичним захворюванням, проведено сімейний скринінг сестрі-близнюку, яка була дообстежена в Київському НДІ інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського (із врахуванням хронічного безкам'яного холециститу, який з'явився після перенесеного вірусного гепатиту С). Хворій було підтверджено наявність ХВ, та встановлено діагноз: Цироз печінки, як наслідок хвороби Вільсона, стадія А за Чайльд-Пью (Fibroscan F-4 METAVIR) з помірно вираженою активністю, період компенсації (гепатомегалія, гіпоальбумінемія). Звертає на себе увагу асимптомність перебігу ХВ у сестри-близнюка нашої хворої. Крім того, виявлення у сестри на рогівках неповних кілець Кайзера-Флейшера, на фоні вродженої глаукоми обох очей (огляд окуліста), підтвердження діагнозу лікарем-генетиком: ХВ, гепатолентикулярна дегенерація A/R тип успадкування, цироз печінки, стадія А (гепатомегалія, гіпоальбумінемія)

та виявлення підвищеної кількості міді в сечі за добу – 189 мг/24 години (норма 10-60), обґрунтовували діагноз ХВ, підтверджуючи спадковий генез даного захворювання. В подальшому, пацієнткам призначена терапія, відповідно сучасним міжнародним рекомендаціям: виключення із харчування продуктів, які містять значний рівень міді, табл. купреніл 250 мг, із поступовим збільшенням дози до 1,5 г/добу та постійним наглядом, при необхідності корекцією лікування для досягнення ремісії хвороби та можливим в подальшому переведенням на підтримуючу дозу, цинктерал 124 мг/добу, симптоматична терапія, які були ефективною.

Висновки. Таким чином, хвороба Вільсона залишається діагностично складною та потребує значної уваги при проведенні діагностичного пошуку. Рідкість виявлення даного захворювання часто обумовлена недостатньою насторогою лікарів, щодо можливості виникнення даного спадкового захворювання, особливо у більш старшому віці на фоні коморбідної патології. Своєчасне призначення діагностичних маркерів хвороби Вільсона та відповідного специфічного лікування може допомогти попередити подальше прогресування хвороби та появу ускладнень у таких хворих.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проаналізувати можливості виявлення хвороби Вільсона у хворих із печінковою патологією на фоні коморбідних захворювань у дорослому віці та вивчити подальші шляхи своєчасного надання медичної допомоги таким пацієнтам.

Література

1. Dzieżyc-Jaworska K, Litwin T, Członkowska A. Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Ann Transl Med.* 2019 Apr 7;2:62. DOI: 10.21037/atm.2019.03.30.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar 56(3):671-85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007.
3. Kasztelan-Szczerbinska 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.
4. Poujois A, Woimant F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med.* 2019 Apr 7;2:67. DOI: 10.21037/atm.2019.02.10.
5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 6;4(1):21. DOI: 10.1038/s41572-018-0018-3.
6. Cleymaet S, Nagayoshi K, Gettings E, Faden J. A review and update on the diagnosis and treatment of neuropsychiatric Wilson disease. *Expert Rev Neurother.* 2019;11:1117-26. DOI: 10.1080/14737175.2019.1645009.
7. Pfeiffer RF. Wilson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Aug 22;4:1246-61. DOI: 10.1212/CON.0000000000000350.
8. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr.* 2000 Nov 13;7(5):719-22. DOI: 10.1067/mpd.2000.108569.
9. Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, et al. Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology.* 2007 Apr 13;2(4):1294-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.
10. Zhdan VN, Tkachenko MV, Babanina MYu, Kitura YeM, Kyrian OA. The most common causes of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Family Medicine.* 2021;4(96):79-83. [in Ukrainian].
11. Hou Y, Li F, Chen J, Zhao J, Li D, Chen H. Clinical significance of serum human epididymis protein 4 in liver fibrosis: An experimental study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 25;99(48):e23428. DOI: 10.1097/MD.00000000000023428.
12. Edula RG, Muthukuru S, Moroianu S, Wang Y, Lingiah V, Fung P, et al. CA-125 Significance in Cirrhosis and Correlation with Disease Severity and Portal Hypertension: A Retrospective Study. *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Sep 28;6(3):241-6. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00070.

ХВОРОБА ВІЛЬСОНА ТА СКЛАДНІСТЬ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Ждан В. М., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Кітура Є. М., Ткаченко М. В.

Резюме. У статті наведено приклад рідкісного генетичного захворювання – хвороби Вільсона. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування та привертає значну увагу науковців, що обумовлено ураженням багатьох органів і систем людини при даному захворюванні та можливістю дебюту хвороби як в дитячому так і в дорослому віці. Хвороба Вільсона, що зустрічається з однаковою частотою у всьому світі, зумовлена мутаціями в гені АТР7В, який ідентифікований на довгому плечі 13-й хромосоми людини (13q14.3-q21.1) та впливом гетерозиготного носійства. Порушення обміну міді, які детерміновані генетичними змінами, відіграють головну роль у розвитку хвороби Вільсона, обумовлюють її накопичення у паренхімі печінки, нервовій тканині та периферійних відділах рогівки ока (формування кілець Кайзера-Флейшера) з послідовним пошкодженням міддю відповідних органів та систем.

Відсутність єдиного обстеження, яке могло б однозначно виключити або підтвердити хворобу Вільсона, потребує глибоких знань лікарів, щодо проявів даного спадкового захворювання. Тому своєчасне виявлення характерних симптомів та проведення діагностичних досліджень для підтвердження діагнозу, може покращити подальший прогноз перебігу хвороби.

Метою нашого дослідження стало визначення дебюту хвороби Вільсона, що виникла у хворій 39 років на фоні коморбідної патології та аналіз складності ведення таких пацієнтів на прикладі даного клінічного випадку, із урахуванням механізмів розвитку різноманітних ознак захворювання та особливостей діагностичного пошуку при нетипових проявах хвороби, із використанням міжнародних рекомендацій та протоколів. Складність даного клінічного випадку полягала у нетиповому початку захворювання на фоні коморбідності, початковій відсутності ураження нервової системи, характерних офтальмологічних ознак та змін у вмісті «вільної» міді, церулоплазміну сироватки крові та рівня міді у добовій сечі.

Доведена важливість визначення даних біохімічних показників у крові та сечі, при виключенні хвороби Вільсона у хворого з цирозом печінки, навіть при відсутності ураження інших органів – мішеней, які зазнають патологічного впливу із боку міді. Своєчасне призначення діагностичних маркерів хвороби Вільсона та відповідного специфічного лікування може допомогти попередити подальше прогресування хвороби та появу ускладнень у таких хворих. Представлені дані дослідження можуть зацікавити гастроентерологів, невропатологів, сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Ключові слова: хвороба Вільсона, коморбідність, діагностика.

WILSON'S DISEASE AND DIAGNOSTIC CHALLENGES: CLINICAL CASE

Zhdan V. N., Kyrian O. A., Babanina M. Yu., Kitura Ye. M., Tkachenko M. V.

Abstract. This article covers a case of a rare genetic disorder – Wilson's disease. It is an autosomal recessive inherited disorder that attracts the close attention of scientists since the disease affects many organs and systems of a patient and can develop both in children and in adults. Wilson's disease occurs with similar frequency throughout the world. It is caused by mutations in the ATP7B gene identified on the long arm of the 13th chromosome, as well as by the heterozygous carriage.

The copper metabolism disorder determined by the genetic changes plays a major role in the development of Wilson's disease. The excess copper accumulates in the liver parenchyma, nervous tissue and in the peripheral cornea (so-called Kayser-Fleischer rings) which results in subsequent organ damage. Since there is no unified examination that could confirm or rule out Wilson's disease, it is necessary that doctors are able to define the symptoms of this disease. The early detection of symptoms and diagnostic studies can improve the disease prognosis.

The aim of our research was to study the debut of Wilson's disease in a 39-year-old patient with comorbid pathology. We also analyzed the difficulties of managing patients with Wilson's disease in the example of this clinical case. We considered different mechanisms of the disease development and peculiarities of the diagnosis of atypical symptoms using international recommendations and protocols. The difficulty of our clinical case was that the symptoms of the disease with a comorbid pathology were atypical at the early stage of the illness. We did not detect damage to the nervous system, as well as ophthalmological features, and changes in the amount of free copper, ceruloplasmin levels and rate of 24-hour urinary copper excretion.

It was proven that detection of these biochemical markers in blood and urine is important in ruling out Wilson's disease in a patient with cirrhosis of the liver even if the other organs that were usually affected by copper were not damaged. Prompt diagnosis of the markers of Wilson's disease and corresponding treatment can prevent the progression of the disease and its complications in such patients. Our research can be useful for gastroenterologists, neuropathologists, family physicians, and doctors of other specialties.

Key words: Wilson's disease, comorbidity, diagnosis.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zhdan V. M.: 0000-0002-4633-5477 ^{AF}

Kyrian O. A.: 0000-0003-4855-4208 ^{ADF}

Babanina M. Yu.: 0000-0002-6546-9454 ^{AE}

Kitura Ye. M.: 0000-0002-2636-4596 ^{BE}

Tkachenko M. V.: 0000-0002-0253-8686 ^{DE}

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Кир`ян Олена Анатоліївна

Полтавський державний медичний університет,

Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Тел.: +380954503535

E-mail: hel_kirjan@i.ua

А – концепція роботи та дизайн, **В** – збір та аналіз даних, **С** – відповідальність за статичний аналіз, **Д** – написання статті, **Е** – критичний огляд, **Ф** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 17.03.2022 року
Стаття прийнята до друку 06.08.2022 року