

УДК 616.12-007-053.1+616-053.31

З.В. Сельська, І.В. Василькова

Діти з дефектами генів — група ризику щодо розвитку аномалій серцево-судинної системи

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 1(97): 105-116; doi: 10.15574/PP.2024.97.105

For citation: Selska ZV, Vasykova IV. (2024). Children with gene defects are a risk group for the development of abnormalities of the cardiovascular system. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(97): 105-116; doi: 10.15574/PP.2024.97.105.

На сьогодні поширеність вроджених вад серця (ВВС), рівень інвалідизації та смертності від них у дітей залишається не вирішеною проблемою в педіатрії, незважаючи на вдосконалення профілактичних заходів, діагностики та лікування в дитячій кардіології. Відомо ряд генетичних захворювань, які проявляються вродженими аномаліями серцево-судинної системи.

Мета — проаналізувати аномалії серцево-судинної системи в дітей із дефектами генів для ранньої діагностики генетичних захворювань у пацієнтів, виявлення в них вродженої патології серця і судин із подальшою тактикою лікування.

Описано ряд генетичних синдромів, при яких найчастіше зустрічаються вроджені аномалії серця та судин у дітей. Характеристика кожного із синдромів передбачає його визначення, клінічні симптоми з акцентуванням на зовнішніх ознаках пацієнта, вивчення аномалій серцево-судинної системи при даному генетичному захворюванні, план обстеження для хворого та генетичне тестування, що використовується для точності діагнозу.

Висновки. З огляду на отримані результати аналізу можна зробити висновок, що існує певна закономірність між генетичним захворюванням у дітей та розвитком у них ВВС, згідно з якою, при тих або інших дефектах генів формуються конкретні ВВС. Знання основних клінічних симптомів, особливо зовнішнього дисморфізму, у таких пацієнтів допомагатиме в ранній діагностиці та лікуванні генетичного захворювання, зокрема ВВС.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, дефекти генів, вроджені аномалії серця, вроджені аномалії судин.

Children with gene defects are a risk group for the development of abnormalities of the cardiovascular system

Z.V. Selska, I.V. Vasykova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

To date, the prevalence of congenital heart defects (CHD), the level of disability and mortality from them in children remains an unsolved problem in pediatrics, despite the improvement of preventive measures, diagnostics and treatment in pediatric cardiology. There are a number of genetic diseases that are manifested by congenital anomalies of the cardiovascular system.

Purpose — to analyze the abnormalities of the cardiovascular system in children with gene defects for the early diagnosis of genetic diseases in patients and the detection of congenital pathology of the heart and blood vessels in them, followed by their treatment tactics.

This article describes a number of genetic syndromes in children, in which congenital anomalies of the heart and blood vessels are the most common. The characteristics of each of the syndromes include its definition, clinical symptoms with an emphasis on the external signs of the patient, the study of abnormalities of the cardiovascular system in this genetic disease, the examination plan for the patient and genetic testing used for the accuracy of the diagnosis.

Conclusions. Based on the results of our analysis, we can conclude that there is a certain regularity between genetic diseases in children and the development of CHD in them, according to which certain CHD are formed with certain gene defects. Knowledge of the main clinical symptoms, especially external dysmorphism, in such patients helps in faster diagnosis and treatment of a genetic disease, in particular CHD.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, gene defects, congenital abnormalities of the heart, congenital abnormalities of the blood vessels.

Вступ

На сьогодні, незважаючи на стрімкий розвиток діагностики та лікування вроджених вад серцево-судинної системи в дітей, смертність та інвалідизація пацієнтів цієї категорії хворих залишається на високому рівні у всьому світі. Серед усіх вроджених вад розвитку, верифікованих у ранньому неонатальному періоді, 25% становлять ізольовані вроджені вади серця (ВВС) і магістральних судин. Частота ВВС становить 4–6 на 1 000 живонароджених доношених немовлят. У 2016 р. кількість ВВС дорівнювала 15,0±7,98 випадку, у подальшому спостерігалася тенденція до приросту,

і у 2019 р. — 21,27±5,96 випадку [18]. В Україні щороку народжується близько 5 000 дітей із ВВС, а загальна кількість тих дітей, які стоять на диспансерному обліку, сягає понад 45 000 осіб. У віковий період 1–15 років смертність дітей із ВВС дорівнює не більше 5%. Найпоширенішими є вади так званої «великої шістки», які становлять основну (близько 80%) частку ВВС: дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП), відкрита артеріальна протока (ВАП), коарктація аорти, стеноз аорти, транспозиція магістральних судин (ТМС), тетрада Фалло (ТФ) [31].

Таблиця 1

Системна оцінка симптомів і тестів хворого із синдромом Марфана без ектопії кришталика [26]

Ознака	Бал
Тест великого пальця і тест зап'ястка	3
Тест великого пальця або тест зап'ястка	1
Килеподібна деформація грудної клітки	2
Лійкоподібна деформація або асиметрія грудної клітки	1
Вальгусна деформація стоп	2
Плоскостопість	1
Пневмоторакс	2
Ектазія твердої мозкової оболонки	2
Протрузія вертлюжних впадин	2
Відношення довжини верхнього сегмента тіла до нижнього <0,86 або розмах рук/зріст <1,05	1
Сколіоз або кіфоз	1
Зменшення розгинання ліктьових суглобів (<170°)	1
З і з 5 лицевих ознак (доліхоцефалія, опущення очних щілин косо вниз, енофтальм, ретрогнатія та гіпоплазія виличної кістки)	1
Стрії на шкірі	1
Міопія	1
Пролапс мітрального клапана	1

Відомо, що в розвитку ВВС беруть участь багато факторів, передусім це вплив негативних факторів на плід у внутрішньоутробному періоді, генетична схильність, окрім того, ВВС входять до складу генетичних захворювань. Це можуть бути діти з хромосомними аномаліями та дефектами генів.

З огляду на це нижче описано генетичні синдроми, їхні прояви і ті вроджені аномалії серцево-судинної системи, які трапляються при вищезазначеній патології. Це допоможе в клінічній практиці вчасно виявляти дітей із генетичними захворюваннями та діагностувати в них вроджену патологію серця та судин із подальшим правильним веденням даної категорії пацієнтів.

Мета дослідження — проаналізувати аномалії серцево-судинної системи в дітей із дефектами генів для ранньої діагностики генетичних захворювань у пацієнтів, виявлення в них вродженої патології серця і судин із подальшою тактикою лікування.

Синдром Марфана

Синдром Марфана (MFS) — аутосомно-домінантне захворювання сполучної тканини, при якому переважно уражується серцево-судинна, кісткова системи та орган зору. Це захворювання трапляється з частотою 2–3 випадки на 10 000 осіб. Основою розвитку MFS є мутація гена FBN1 [34], яка призводить до того, що фібрилін-1 стає більш сприйнятливим до протеолізу, а це своєю чергою спричиняє фрагментацію мікрофібрил і дезорганізацію еластичних волокон. У результаті цього збільшується жорсткість аорти, зменшується її еластичність і розтяжність, у подальшому це призводить до дилатації судини [7]. Серцево-судинні ускладнення, які найчастіше

спостерігаються при MFS, це — розширення аорти та головної легеневої артерії, потовщення та пролапс атріовентрикулярних клапанів, регургітація аортального клапана. Найнебезпечнішим для пацієнтів є прогресуюча дилатація кореня аорти з подальшим розшаруванням і розривом аорти, що є основною причиною смерті [34].

Пацієнти з MFS високого зросту, худорляві, мають довгі тонкі пальці, неправильні пропорції тіла, надмірну рухливість у суглобах. Найчастішим проявом із боку кісткової системи є виразна деформація грудної клітки, сколіоз і деформація хребта [26]. У клінічній картині спостерігається два види деформації грудної клітки: *pectus carinatum* (PC) — виступ, що імітує киль човна; *pectus excavatum* (PE) — заглиблення груднини, яке нагадує воронку. Окрім цього, для MFS є певні характерні риси (доліхоцефалія, енофтальм, косі вниз очні щілини, вилична гіпоплазія, ретрогнатія).

На сьогодні існує системне оцінювання симптомів і тестів хворого на MFS, яке об'єднує в собі прояви з боку серцево-судинної системи, органа зору, опорно-рухової системи, шкіри, твердої мозкової оболонки, дихальної системи. Таке системне оцінювання дає змогу встановити MFS за наявності ураження аорти, якщо при цьому відсутня ектопія кришталика. Згідно з цією системою, якщо пацієнт набирає 7 і більше балів із 20, то це є діагностичним критерієм для встановлення діагнозу MFS (табл. 1) [26].

Основною в діагностиці MFS прийнято вважати переглянуті діагностичні критерії Гента (табл. 2), згідно з якими, наявність ектазії аорти на рівні синусів Вальсальви або розширення аорти та ектопії кришталика свідчать про діагноз MFS [34].

Таблиця 2

Діагностичні критерії синдрому Марфана (revised Ghent nosology, 2010) [34]

За відсутності родинної історії	За наявності родинної історії
Ектазія аорти на рівні синусів Вальсальви (Z-score ≥ 2) або розшарування аорти + ектопія кришталика	Ектопія кришталика + родинна історія СМ
Ектопія кришталика та мутація FBN1	Системна оцінка (≥ 7 балів) + родинна історія СМ
Ектазія аорти + системна оцінка (≥ 7 балів)	Ектазія аорти (Z-score ≥ 2 в осіб віком >20 років і ≥ 3 в осіб віком <20 років) + родинна історія СМ
Ектопія кришталика + мутація FBN1 в осіб з аневрислою аорти	

Примітки: Z-score розраховується індивідуально для певного віку за допомогою формули Корнелла [33]: 1) <20 років: Z = діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (см) — AR (см) / 0,18; 2) 20–40 років: Z = діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (см) — AR (см) / 0,24; 3) >40 років: Z = діаметр аорти на рівні синусів Вальсальви (см) — AR (см) / 0,37, де AR — прогнозований діаметр аорти.

Своєю чергою діаметр аорти вимірюється за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) (рис. 1), якщо при цьому не вдається точно візуалізувати аорту, то проводиться черезстрахідна ЕхоКГ, комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Суттєву роль у діагностуванні MFS відіграє молекулярно-генетичне тестування на FBN1 та інші релевантні гени (TGFBR1 і TGFBR2), хоча, на жаль, наразі немає можливості проводити аналіз кожному хворому через високу вартість і відсутність стовідсоткової чутливості й специфічності [42].

Синдром Ді Джорджі

Синдром Ді Джорджі (DGS) — вроджене захворювання, в основі якого лежить мікрodelеція 22-ї хромосоми та яке характеризується великою варіабельністю ознак. Мутація в 22-й хромосомі спричиняє порушення розвитку 3 та 4 глоткових мішків, з яких потім розвиваються середнє та зовнішнє вухо, верхня та нижня щелепа, піднебінні мигдалики, щитоподібні та паращитоподібні залози, тимус і дуга аорти [17]. У більшості випадків delеція відбувається випадковим чином під час розвитку плода, але у 8–28% характерне ауто-сомно-рецесивне успадкування. За статистикою, DGS трапляється в 1 новонародженого з 4 000 [9]. У клінічній практиці розрізняють частковий і повний DGS. Пацієнти з повною

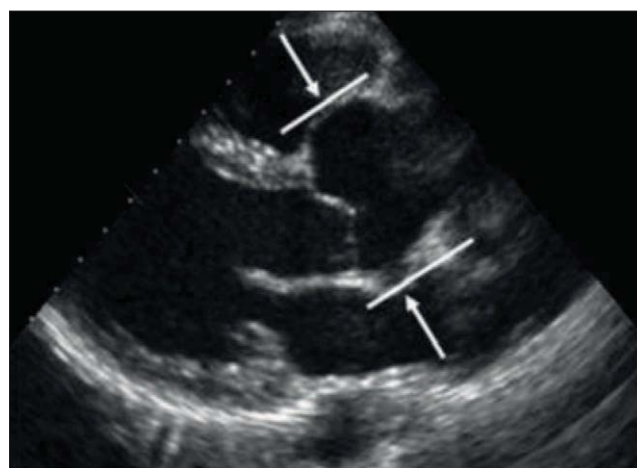


Рис. 1. Ехокардіографічне зображення: парастеральний вигляд по довгій осі в пацієнта із синдромом Марфана

відсутністю тимуса мають повний DGS, при частковому — присутня тканина тимуса у вигляді мікроскопічних залишків [4].

Клінічні прояви DGS позначаються латинською абrevіатурою — CATCH22: «С» — вади серця, «А» — ненормальні риси обличчя, «Т» — гіпоплазія тимуса, «С» — вовча паща, «Н» — гіпокальціємія, 22 — хромосома 22 [12]. У 64% випадків виявляються ВВС у дітей із цим синдромом. Частоту різних вад серця при DGS наведено в таблиці 3 [12]. ВВС у 87% призводять до смерті дітей із DGS [22].

Пацієнти із DGS мають характерні риси обличчя (рис. 2), такі як: ретрогнатія або мікрогнатія, довге обличчя, високе і широке перенісся, вузькі очні щілини, дрібні зуби, асиметричне

Таблиця 3

Діагностичні критерії синдрому Марфана (revised Ghent nosology, 2010) [34]

Вроджені вади серця	Частота
Дефект міжшлуночкової перегородки	23
Тетрада Фалло	18
Аномалії дуги аорти	14
Перервана дуга аорти	11
Дефект міжпередсердної перегородки	10
Артеріальний стовбур	4
Відкрита артеріальна протока	6



Рис. 2. Зовнішній вигляд пацієнтів із синдромом Ді Джорджі

плачуче обличчя, опущений рот, низько посажені та неправильно сформовані вуха, гіпертелоризм [3].

Серед ознак DGS виявляються також ендокринні розлади, до яких належать гіпотиреоз і гіпаратиреоз. Серед інших загальних проявів виділяються тромбоцитопенія з носовою кровотечею, рецидивні інфекції через низьку кількість Т-клітин, а також психотичні розлади (найчастіше — шизофренія та розлади настрою). Для пацієнтів, у яких хворобу діагностовано в пізній термін, не характерні тяжкі серцеві аномалії та явища застійної серцевої недостатності; таким хворим притаманні аритмічні явища на тлі електролітних порушень — гіпокальціємії [12]. Ознаки гіпокальціємії включають посмикування м'язів та їхній спазм, а також позитивні симптоми Хвостека і Труссо [17].

Для точного діагностування DGS проводяться виявлення мікрodelеції шляхом флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH), ампліфікації зонда, залежної від мультикомплексного лігування (MLPA), одонуклеотидного поліморфізму (SNP), порівняльної геномної гібридизації (CGH), кількісної полімеразної ланцюгової реакції (qPCR). Пацієнти з діагнозом DGS мають пройти комплексне обстеження: ЕхоКГ для оцінювання стану серцево-судинної системи; проточну цитометрію; визначення панелі підмножин Т- і В-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів, рівнів іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові, рівнів паратгормону та тиреотропного гормону; тестування на дефіцит гормону росту, рентгендіагностику грудної порожнини для оцінювання стану вилочкової залози, ультразвукову діагностику (УЗД) нирок для виявлення можливих дефектів [17].

Синдром Картагенера

Синдром Картагенера (KS) — рідкісне (1:30 000 осіб) аутосомно-рецесивне захворювання, в основі якого лежать мутації в генах *DNAI1* і *DNAH5*. Ця хвороба проявляється клінічною тріадою симптомів (хронічним синуситом, бронхоектазами та *situs inversus*). Дефекти в генах стають причиною того, що утворення війчастого епітелію мають неправильні розмір чи форму або рухаються неправильно, унаслідок чого порушуються основні функції циліарів. Цей патогенетичний механізм призводить до порушення захисту дихальних шляхів, рухливості сперматозоїдів, внутрішньоутробної закладки органів. Під час ембріогенезу через неправильний рух війок виникає транспозиція органів, яка може бути двох видів: *situs solitus* (лише декстракардія) або *situs inversus totalis* (зміна в локалізації органів грудної та черевної порожнини) [35].

Загальні клінічні прояви — продуктивний кашель, хрипи, задишка. У результаті зниження здатності очищувати слизову оболонку та підвищення сприйнятливості до інфекцій у пацієнтів спостерігається хронічний продуктивний кашель, хрипи, задишка. Унаслідок зниження у чоловіків рухливості сперматозоїдів, а також через порушення в жінок транспортування яйцеклітини через дискінетику руху війок яйцепроводу діагностується безпліддя. Також серед інших клінічних проявів у дітей із цим синдромом трапляються середній отит, риніт, бронхоектази [27].

Діагностика KS здійснюється за допомогою оцінювання клінічної картини, лабораторних досліджень і результатів інструментальних досліджень. Дуже важливо розпізнавати захворювання на ранніх етапах, адже в подальшому воно може спричинити рецидив інфекції дихальних шляхів [35]. Для остаточного встановлення діагнозу проводиться генетичне тестування на мутації *DNAI1* і *DNAH5* [35].

Синдром Нунана

Синдром Нунана (NS) — аутосомно-домінантний синдром, який уражує від 1:1 000 до 1:2 500 живонароджених. Для NS є характерним комбінування ряду ознак — типові риси обличчя, низький зріст, аномалії скелета, ВВС, легка затримка розвитку, крипторхізм, лімфатична дисплазія. Ступінь виразності ознак варіює, тому досить часто пацієнти з легким перебігом можуть бути не діагностованими [41]. При NS мутація відбу-

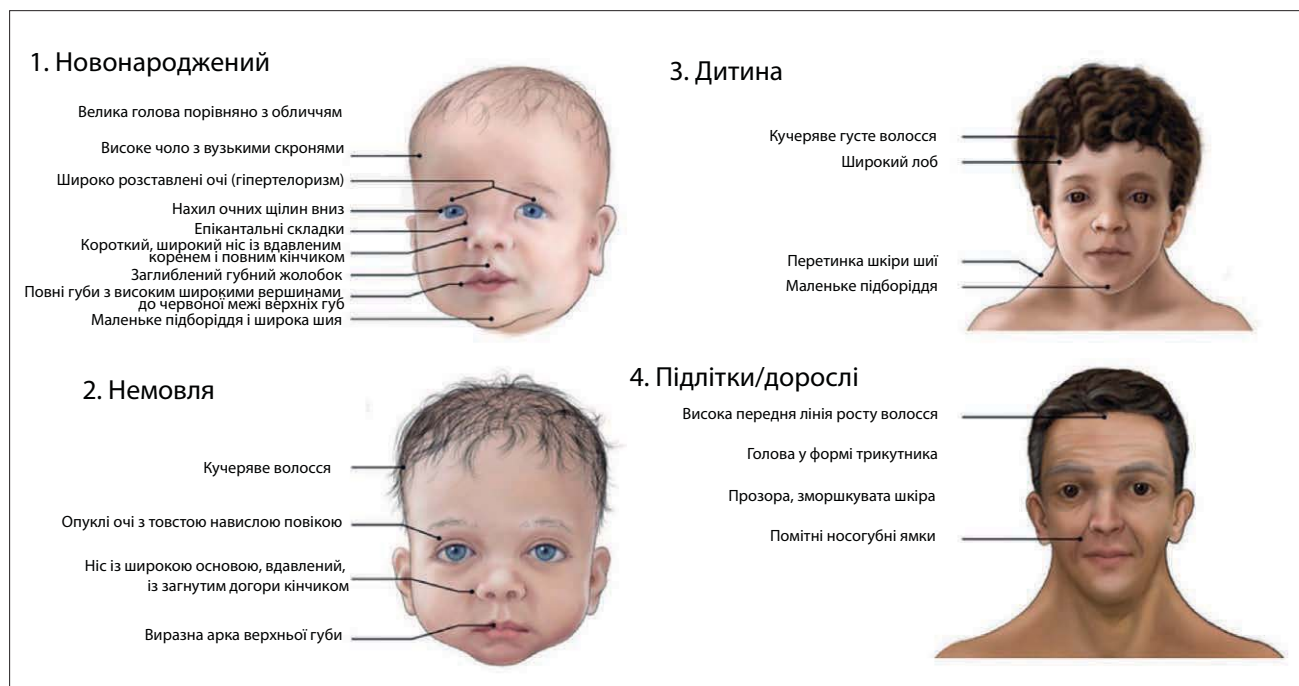


Рис. 3. Зовнішні ознаки пацієнтів різного віку із синдромом Нунана [22]

вається в генах, що беруть участь у сигнальному шляху клітин RAS/MAPK. Цей шлях забезпечує поділ, проліферацію, диференціацію клітин. Найчастіше мутація трапляється в гені RPTN11 [2].

У клінічній картині для кожного віку є певні прояви, які дають змогу запідозрити NS. У пацієнтів можна спостерігати пальпебральний птоз, широко розставлені, скошені вниз очі, низько посаджені, повернуті назад вуха і коротку шийку з низькою лінією волосся (рис. 3) [2].

У період новонародженості можуть діагностуватися стеноз легеневого клапана та гіпертрофічна кардіоміопатія, крипторхізм у хлопчиків та труднощі з годуванням, також затримка розвитку; лімфатична дисплазія може проявлятися вродженим хілотораксом або водяноюю. Для періоду дитинства (до 7 років) характерні зовнішні ознаки, зокрема, форма обличчя стає більш трикутною, спостерігаються скелетні аномалії, захворювання серцево-судинної патології (стеноз легеневого клапана та гіпертрофічна кардіоміопатія). У дітей можливі кровотечі, петехіальні висипання, глухота, різний ступінь затримки розвитку, інтелектуальні розлади, низький зріст, який при народженні та протягом перших років життя відповідає нормі. У підлітків спостерігається сповільнення статевого дозрівання, особливо в хлопчиків, також стрибок статевого дозрівання може бути навіть відсутнім [41].

Частота ВВС становить 50–80% у пацієнтів із NS. Найчастіше трапляється стеноз легеневого клапана, часто з його дисплазією — 25–71%, гіпертрофічна кардіоміопатія — 10–29%, інші структурні дефекти менш специфічні для NS, такі як: ДМПП — 4–57%, ДМШП — 1–14%, дефекти атріовентрикулярного каналу — 1–13%, аномалії мітрального клапана — 2–17%, коарктація аорти — 2–9%, ВАП — 1–6%, ТФ — 1–4% [28].

Для підтвердження NS проводяться молекулярно-генетичні дослідження, які передбачають комбінування генноспрямованого тестування та комплексного геномного тестування [2,28]. Після встановлення діагнозу детально досліджуються різні системи організму. До плану обстеження входять електрокардіографія (ЕКГ), ЕхоКГ, УЗД нирок, визначення коагуляційного профілю, оцінювання фізичного та нервово-психічного розвитку. NS називають «псевдосиндромом Тернера» через певну схожість. Однак при синдромі Тернера страждають лише жінки, тоді як для NS стать не важлива [2]. Диференціювати два синдроми можна за допомогою цитогенетичних досліджень [28].

Синдром LEOPARD

Синдром LEOPARD, або нейро-кардіо-шкірний синдром — рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, яке проявляється мультисистемними розладами та мутаціями в RPTN [7]. Як зазначено вище, мутація цього гена характер-

на також для NS, яка призводить до унікального фенотипового зв'язку між двома синдромами. Однак при NS функція тирозинфосфатази посилюється, а при синдромі LEOPARD — знижується [40].

Кожна літера LEOPARD має своє шифрування. Перша літера «L» — лентиго — найвиразніший прояв синдрому, який з'являється в ранньому дитинстві та посилюється до періоду статевого дозрівання. Лентиго — це плями від коричневого до чорного кольору, розміром 1–2 мм, розміщені на обличчі, шиї або верхній частині тулуба [1]. Наступна літера «E» — аномалії ЕКГ-провідності. Далі літера «O» — окулярний гіпертелоризм. У 87% випадків розвиваються гіпертелоризм, плоске перенісся і дисморфічні вуха. Окрім цього, у 50% пацієнтів спостерігаються очний птоз, товсті губи, низько посаджені вуха. У 37% хворих виявляється надмірна шкіра шиї або перетинка на ній [1,29], рідко трапляється макроглюсія [25]. Літера «P» означає легеневий стеноз, «A» — аномалії геніталій, «R» — затримку росту, «D» — нейросенсорну глухоту [1]. Клінічні прояви при NS та синдромі LEOPARD дуже подібні. У пацієнтів відзначається низький зріст, ВВС, деформація груднини, затримка розвитку різного ступеня, крипторхізм, який знижує фертильність, характерні риси обличчя. Встановлення діагнозу синдром LEOPARD утруднене, оскільки пацієнти не мають усіх типових ознак. Незважаючи на часте ураження серця, у більшості людей цей синдром перебігає безсимптомно [29]. Проте приблизно у 85% пацієнтів виявляються гіпертрофічна кардіоміопатія та стеноз легеневого клапана. Така частота гіпертрофічної кардіоміопатії відрізняє синдром LEOPARD від NS, при якому вона трапляється рідше — 25% серед усіх випадків.

Діагноз синдрому LEOPARD встановлюється за наявності декількох лентигов і двох інших кардинальних ознак (ВВС, низького зросту, деформації груднини, дисморфічних рис обличчя) або за відсутності лентигов мають бути виявлені три кардинальні ознаки та уражений родич першого ступеня. Молекулярний діагноз встановлюється в разі виявлення мутації в одному з чотирьох генів — BRAF, MAP2K1, RPTN11 та RAF1 [11].

Синдром Холта–Орама

Синдром Холта–Орама (HOS), або синдром «серця і руки» — рідкісне аутосомно-домінантне захворювання, для якого характерними є

аномалії верхніх кінцівок і ВВС. Цей синдром виникає в разі мутації в гені TBX5 [14]. Хвороба трапляється в 1 зі 100 000 живонароджених. Ген TBX5 містить транскрипційний фактор, що бере участь у розвитку передпліччя та серця.

У клінічній картині пацієнтів спостерігається відсутність, недорозвинення або трифаланговий великий палець, що є характерною ознакою для HOS. Також відзначаються вади розвитку п'ясткових кісток, гіпоплазія чи відсутність променевої, ліктьової або плечової кістки, які можуть бути одно- або двобічними, симетричними або асиметричними. При HOS завжди наявні аномалії верхньої кінцівки, найчастіше уражується ліва, аномалії з боку нижніх кінцівок виключають цей діагноз. Найчастіше при HOS з ВВС діагностуються ДМПП, ДМШП, ВАП, дефект ендокардіальних подушок, гіпоплазія лівого шлуночка та легеневий стеноз [14,15]. Також характерні порушення провідності та ритму, може визначитися АВ-блокада I ступеня, синусова брадикардія та фібриляція передсердь [14,15].

Синдром Холта–Орама можна запідозрити у хворих з обтяженим сімейним анамнезом, аномаліями кінцівок і ВВС. Для встановлення діагнозу проводиться тестування одного гена та мультигенна панель, якщо виявляються ознаки, нетипові для синдрому. До переліку інструментальних методів обстеження входять ЕКГ, ЕхоКГ і рентгенографія кісток кінцівок [21].

Синдром Елліса — ван Кревельда

Хондроектодермальний синдром, або синдром Елліса — ван Кревельда (EVC) — рідкісне аутосомно-рецесивне вроджене захворювання, яке трапляється з частотою 7 осіб на 1 000 000 та характеризується тетрадою симптомів — диспропорційною карликовістю, ектодермальною дисплазією, двобічною постаксіальною полідактилією та ВВС. Приблизно в 70% випадків EVC трапляється через мутацію у двох генах EVC1 і EVC2, які містяться на хромосомі 4p16 [38].

У клінічній практиці в пацієнтів із цим синдромом спостерігаються короткі, товсті кисті та стопи, диспластичні нігті, рідше — постаксіальна полідактилія верхніх кінцівок. До інших ознак ураження опорно-рухового апарату належать *enu valgum*, викривлення плечової або стегнової кістки, клишоногість (*talipes equinovarus* або *talipes calcaneovalgus*) (рис. 4) [5,23]. Проте найхарактернішою ознакою синдрому EVC є хондродисплазія, яка проявляється



Рис. 4. Деформації кінцівок у пацієнта із синдромом Елліса – ван Кревельда [5,23]



Рис. 5. Дисморфізм у пацієнтів із синдромом Рубінштейна-Тейбі [37]

дистрофічною карликовістю. ВВС трапляється у 50–60%, з яких найчастіше відзначаються ВАП, ДМПП і ДМШП, дефект мітрального і трикуспідального клапанів. EVC супроводжується оральними проявами — заячою губою, множинними дрібними додатковими вуздечками, анкілоглосією, неправильним прикусом, мікродентією, затримкою прорізування та надлишковими зубами. У 25% випадків трапляються уrogenітальні аномалії (мегауретер, ниркова агенезія, атрезія матки та вульви), рідко у хлопчиків можливі крипторхізм та гіпоспадія. Вкрай рідко в дітей спостерігаються косоокість і розлади кровотворення, наприклад, апластична анемія або лейкемія. Незважаючи на ці патологічні прояви, когнітивний та моторний розвиток у пацієнтів з EVC не порушений [13].

Запідозрити EVC можна антенатально за допомогою УЗД на 18-му тижні вагітності, однак встановити клінічний діагноз можна лише після народження [13]. Точне діагностування EVC можливе за допомогою молекулярно-генетичного тестування, яке включає генноспрямоване

тестування, та комплексного геномного тестування [10].

Синдром Рубінштейна-Тейбі

Синдром Рубінштейна-Тейбі (RSTS) — рідкісне аутосомно-домінантне вроджене захворювання, спричинене мутаціями в двох генах CREBBP (55%) і EP300 (8%), характеризується лицевим дисморфізмом, дистальними аномаліями кінцівок (масивний, короткий великий палець долоні або стопи), інтелектуальною недостатністю та багатьма додатковими фенотиповими особливостями. Частота RSTS коливається в межах від 1:100 000 до 1:125 000 живонароджених.

У клінічній картині хворого спостерігається дисморфізм, що має певні прояви — мікроцефалію, скошені вниз очні щілини, епікантичні складки, дугоподібні брови з довгими віями, опущені повіки, косоокість, високе дугоподібне піднебіння, низько посаджені та повернуті назад вуха. Однак найяскравішою зовнішньою ознакою є вигляд носа, що має форму широкого кореня з довгою виступаючою перегородкою. «Гримасуюча усмішка» — це ще одна яскрава

ознака RSTS. Також як клінічний прояв часто описується капілярна гемангіома. Значно рідше RSTS включає в себе ряд зовнішніх ознак — широке переднє тім'ячко або затримку його закриття, низьку лінію росту волосся, відхилення носової перегородки, тонку верхню губу, маленький рот (рис. 5) [37].

При RSTS у дітей спостерігається інтелектуальна недостатність і затримка мовлення. RSTS характеризується поведінковими розладами — гіперактивністю, непереносимістю шуму, уваги та незвичайною поведінкою (самоушкодження) [37]. У 73% випадків RSTS проявляється дефіцитом зросту вже на початку першого року життя, хоча при народженні зріст нормальний. У багатьох хворих виявляють ожиріння нез'ясованої етіології. Втрата слуху здебільшого провідникова, але може бути і сенсоневральна. З боку сечостатевої системи у 27% випадків розвиваються аномалії розвитку (гідронефроз, подвоєння ниркової системи, гіпоспадія), але в більшості випадків — крипторхізм. Шкірні знахідки трапляються у 24% осіб, проявляються у вигляді келоїдів або піломатриком. У 80% випадків виявляються очні ознаки — косокість, птоз, катаракта, ністагм, вроджена глаукома [33]. Зубні аномалії в хворих також є досить поширеними (67–85,7%) — гіподонтія (30%), надлишкові зуби (15%). Частота ВВС коливається в межах 24–58%, серед яких є як легкі вади (ДМПП або ДМШП, ВАП, коарктація аорти, трикуспідальна атрезія), так і тяжкі (декстрокардія, єдиний шлуночок) [37]. У 30% хворих виявляються доброякісні та злоякісні пухлини [33]. Найчастіше це пухлини нервового гребеня — нейробластома, медулобластома, олігодендрогліома, частота злоякісних утворень коливається в межах 3–10% [37].

Діагноз цього синдрому встановлюється на основі характерних клінічних проявів або, за їх непереконливості, підтверджується за допомогою молекулярно-генетичного тестування шляхом мультигенної панелі або секвенування геномів [33].

Синдром Аперта

Синдром Аперта (AS) — аутосомно-домінантний спадковий вроджений синдром, причинений мутацією, що посилює функцію рецептора фактора росту фібробластів FGFR-2 на хромосомі 10q та характеризується краніосиностомом. Частота цього синдрому коливається від 1:65 000 до 1:200 000 живонароджених [8].

У клінічній практиці у хворих з AS часто наявна симетрична синдактилія другого, третьо-

го та четвертого пальців рук і ніг із частковим або повним зрощенням шкіри та кісток пальців рук і ніг зі спільним нігтем. Для пацієнтів з AS характерні зміни структури черепа (акроцефалія, брахіцефалія, плоска потилиця, виступаючий лоб); такі патологічні зміни є наслідком раннього краніосиностозу. У пацієнтів відзначається лицевий дисморфізм (очні щілини спрямовані донизу, гіпертелоризм, екзофтальм, перенісся плоске, гіпопластична верхня щелепа). Також інколи може виникати атрофія зорового нерва. У хворих з AS спостерігаються порушення органа зору (косокість — 60%, анізетропія — 19%, амбліопія — 14%, аметропія — 34%). У літературі повідомляється про випадки надлишку або вродженої відсутності зубів. У 71% випадків виявляються зрощення шийного відділу хребта, яке найчастіше уражує п'ятий і шостий хребці. Інтелект пацієнтів коливається від нормального до субнормального. Аномалії центральної нервової системи спостерігаються рідко, можлива легка вентрикуломегалія або агенезія мозолистого тіла. У 10% хворих з AS виявляються ВВС. Найчастішими ВВС при AS є ДМШП, ДМПП, ВАП [16]. Втрата слуху виявляється у 80% випадків, здебільшого кондуктивна. У 40% випадків спостерігається обструкція дихальних шляхів за рахунок звуження носових хоан, аномалії трахеї. У 9,6% виявляються дефекти сечостатевої системи (гідронефроз, крипторхізм) [16,39].

Діагноз цього синдрому встановлюється клінічно на тлі сімейного анамнезу. Для діагностування застосовуються методи візуалізації (МРТ або КТ), за допомогою яких можливе виявлення краніосиностозу. За умови нетипових ознак проводяться генетичне та молекулярне тестування. Для пренатального діагностування використовуються генетичне тестування, МРТ та УЗД, амніоцентез, біопсія ворсин хоріона [8].

Синдром Гольденхара

Синдром Гольденхара, або окуло-аурикуло-вертебральний синдром (OAVS) — рідкісне аутосомно-домінантне вроджене захворювання, що виникає внаслідок аномалії розвитку I та II зябрових дуг і супроводжується тріадою таких симптомів, як гіпоплазія нижньої щелепи, вади розвитку очей і вушної раковини та аномалії хребців [30,32]. Частота захворювання коливається від 1:3 500 до 1:5 600, причому кількість чоловіків з OAVS більша за кількість жінок — відповідно 3:2 [30].

Таблиця 4

Перелік 13 варіантів синдрому Елерса–Данлоса (EDS)

Клінічний підтип EDS	Тип успадкування
Класичний — cEDS	Аутосомно-домінантний
Класичноподібний — cIEDS	Аутосомно-рецесивний
Серцево-клапанний — cvEDS	Аутосомно-рецесивний
Судинний — vEDS	Аутосомно-домінантний
Гіпермобільний — hEDS	Аутосомно-домінантний
Артрохалазійний — aEDS	Аутосомно-домінантний
Дерматоспараксис — dEDS	Аутосомно-рецесивний
Кіфосколіотичний — kEDS	Аутосомно-рецесивний
Синдром крихкої рогівки — BCS	Аутосомно-рецесивний
Спондилодиспластичний — spEDS	Аутосомно-рецесивний
Мускульно-контрактуральний — mcEDS	Аутосомно-рецесивний
Міопатичний — mEDS	Аутосомно-рецесивний або аутосомно-домінантний
Пародонтальний — pEDS	Аутосомно-домінантний

У клінічній картині пацієнтів з OAVS виявляються аномалії обличчя, переважно з одного боку, частіше — справа, що спричиняє асиметрію, але приблизно в 10–33% випадків можливе і двобічне ураження. До орофациальних патологій належать мікросомія, макростомія, вовча паща, вада розвитку надгортанної складки. Найчастіше OAVS проявляється аномаліями вушної раковини (100%), ураженнями очей (72%), хребців (67%), аномаліями центральної нервової системи (50%) і ВВС (33%). У разі аномалій вушної раковини здебільшого уражується зовнішнє та середнє вухо, значно рідше — внутрішнє. Зовнішнє вухо часто гіпопластичне, низько розташоване, із вузьким слуховим проходом. До аномалій середнього вуха належать зменшення розміру порожнини та зрощення кісток молоточка і коваделка. Повідомляють про випадок ушкодження вестибулярного апарату внутрішнього вуха. Втрата слуху в дітей зазвичай кондуктивна, рідше — сенсоневральна або комбінована [32]. Серед очних аномалій виділяються колобома верхньої повіки, райдужки, хоріоретенальна, епібульбарна хористома, рідше — мікрофтальмія, анофтальмія, косоокість і катаракта [30]. Вади розвитку хребців, які спостерігаються найчастіше в пацієнтів, це — напівхребці, сколіоз, *spina bifida occulta* [32]. Трапляються також аномалії з боку центральної нервової системи (мікроцефалія, енцефалоцеле, гідроцефалія, гіпоплазія мозолистого тіла, мальформація Арнольда–Кіарі). З ВВС найпоширенішими при такому синдромі є ТФ, ДМШП, ТМС [30]. До рідкісних системних аномалій належать уrogenітальні (агенезія нирок, гідронефроз, ектопічні та зрощені нирки, полікістоз) та аномалії шлунково-кишкового тракту (трахеостра-

вохідна нориця, атрезія прямої кишки та стравоходу) [32].

Діагноз OAVS встановлюється клінічно, і при цьому немає спеціальних генетичних тестів. Пренатальна діагностика передбачає проведення УЗД для виявлення аномалій вушної раковини та гіпоплазії нижньої щелепи, при серйозних дефектах — проводиться рання діагностика (на 14-му тижні) мікрофтальмії та орбітальної гіпоплазії за допомогою сонографії. До інвазивної діагностики, яка проводиться при OAVS, входить пункція трофобласта або амніоцентез або біопсія ворсин хоріона [32].

Синдром Елерса–Данлоса

Синдром Елерса–Данлоса (EDS) — група спадкових розладів сполучної тканини, що проявляється гіперрозтяжністю шкіри, гіпермобільністю суглобів і крихкістю тканин [6]. У 2017 р. запропоновано нову класифікацію EDS, у якій запропоновано 13 варіантів синдрому (табл. 4) [19,24].

У клінічній картині виділяють 5 найпоширеніших підтипів EDS. При cEDS виділяють основні та другорядні критерії. До перших відносять гіперрозтяжність шкіри, атрофічні рубці та загальну гіпермобільність суглобів; до другорядних — легке утворення синців, м'яку, щільну шкіру, ламкість шкіри, молюскоподібні псевдопухлини, підшкірні сфероїди, грижу, епікантальні складки, ускладнення гіпермобільності суглобів (розтягнення, вивихи) [19]. ВВС при cEDS є рідкісними. Найчастіше розвивається пролапс мітрального клапана, значно рідше — пролапс трикуспідального клапана [20].

До основних критеріїв cIEDS належать гіперрозтяжність шкіри з оксамитовою текстурою шкіри та відсутністю атрофічних рубців, гіпермобільність суглобів із повторними виви-

Діагностичні клінічні критерії гіпермобільного синдрому Елерса–Данлоса

Критерій	Ознака
Критерій 1	Генералізована гіпермобільність суглобів визначається за шкалою Бейтона (BS): – BS ≥ 6 балів для дітей препубертатного віку та в підлітків; – BS ≥ 5 балів для чоловіків і жінок віком до 50 років; – BS ≥ 4 балів для осіб віком від 50 років
Критерій 2 (наявні 2 або більше ознак А-С)	Ознака А (5 або більше проявів): надзвичайно м'яка або оксамитова шкіра, помірна гіперрозтяжність, стрії, п'езогенні папули, повторні або множинні грижі живота, атрофічні рубці, опущення матки/прямої кишки, високе або вузьке піднебіння, арахнодактилія, розмах рук $\geq 1,05$, пролапс мітрального клапана легкого або більшого ступеня, розширення кореня аорти з Z-показником $>+2$. Ознака В: позитивний сімейний анамнез. Ознака С (принаймні одна): кістково-м'язовий біль у двох або більше кінцівках, що повторюється щодня протягом 3 місяців; хронічний, поширений біль більше 3 місяців; повторні вивихи суглобів або явна нестабільність суглобів за відсутності травми
Критерій 3 (наявні усі ознаки)	1. Відсутня ламкість шкіри. 2. Виключення інших спадкових і набутих розладів сполучної тканини. 3. Виключення інших діагнозів

Примітка: для клінічного діагнозу hEDS потрібна одночасна наявність трьох критеріїв.

хами або без них, легке утворення синців, спонтанні екхімози; до другорядних — деформації стопи, набряки на ногах за відсутності серцевої недостатності, легка м'язова слабкість, аксональна полінейропатія, атрофія м'язів рук і ніг, клінодактилія, брахідактилія, випадіння піхви, матки, прямої кишки.

До основних критеріїв cvEDS входять тяжкі прогресуючі серцево-клапанні проблеми (найчастіше уражуються аортальний клапан, мітральний клапан), надмірна розтяжність шкіри, атрофічні рубці, тонка шкіра, легке утворення синців, гіпермобільність суглобів; до другорядних — пахова грижа, деформація грудної клітки, вивихи суглобів, деформації стоп [19].

Судинний підтип EDS проявляється такими основними критеріями, як розрив матки (зокрема в III триместрі), утворення норичі каротидно-кавернозного синуса та сімейний анамнез, підтверджений генетичним тестуванням, а другорядними — вроджений вивих стегна та спонтанний пневмоторакс [24]. Для vEDS характерний спонтанний розрив артерій, якому передувала аневризма, артеріовенозна фістула або розшарування. У середньому тривалість життя становить 51 рік [36]. Клінічні критерії hEDS наведено в таблиці 5 [6].

Діагноз встановлюється клінічно, проте для діагностування підтипів EDS слід звернутися до генетика [6]. Підходи до молекулярно-генетичного тестування можуть передбачати одночасне або послідовне тестування одного ге-

на, застосування мультигенної панелі та більш повного геномного тестування [20]. У разі підозри на EDS проводиться КТ, МРТ, ЕхоКТ для оцінювання стану серцево-судинної системи [24].

Висновки

З огляду на проведений у дітей аналіз генетичних синдромів, при яких трапляються вроджені аномалії серцево-судинної системи, можна зробити висновок, що існує певна закономірність, згідно з якою, при тих чи інших дефектах генів формуються конкретні ВВС, що дає змогу зробити деякий прогноз у лікуванні цієї категорії хворих. Окрім того, у клінічній практиці важливо фокусувати увагу на дітях з ознаками зовнішнього дисморфізму, частіше це — зміни лицевого черепа, деформації грудної клітки, кінцівок, а також наявність вроджених аномалій розвитку, зокрема, серцево-судинної системи, ураження органів слуху і зору, відставання у фізичному та нервово-психічному розвитку. Це дасть змогу вчасно запідозрити генетичне захворювання в пацієнта та скерувати його на додаткові методи обстеження та консультування генетика. Настороженість щодо таких дітей з боку лікаря допомагатиме в ранньому встановленні діагнозу та подальшому лікуванні, що дасть змогу продовжувати та поліпшувати якість життя цієї категорії хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Alfurayh N, Alsaif F, Alballa N, Zeitouni L, Ramzan K, Imtiaz F, Alakeel A. (2019). Leopard syndrome with PT-PN11 gene mutation in three family members presenting with different phenotypes. *Journal of Pediatric Genetics*. 9(4): 246–251.
- Allen MJ, Sharma S. (2023). Noonan Syndrome. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532269/>.
- Bawle VE. (2021). DiGeorge Syndrome. Medscape. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/886526-overview?form=fpf>.
- Biggs SE, Gilchrist B, May KR. (2023). Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. *Current Allergy and Asthma Reports*. 23: 213–222.
- Blereau PR, Kamat MD. (2010). Talipes calcaneovalgus. *Consultant* 360. 9; 11. URL: <https://www.consultant360.com/articles/talipes-calcaneovalgus>.
- Caliogna L, Guerrieri V, Annunziata S, Bina V, Brancato AM, Castelli A et al. (2021). Biomarkers for Ehlers–Danlos Syndromes: There Is a Role? *International Journal of Molecular Sciences*. 22(18): 10149.
- Coelho SG, Almeida AG. (2020). Marfan syndrome revisited: From genetics to clinical practice. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 39(4): 215–226.
- Conrady CD, Patel BC, Sharma S. (2023). Apert Syndrome. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518993/>.
- Cortés–Martín J, López Peñuela N, Sánchez–García JC, Montiel–Troya M, Diaz–Rodríguez, Rodríguez–Blancue R. (2022). Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *MDPI*. 9(8): 1168.
- Da Silva JD, Tkachenko N, Soares AR. (2023). Ellis-van Creveld Syndrome. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596643/>.
- Gelb BD, Tartaglia M. (2022). Noonan Syndrome with Multiple Lentigines. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1383/>.
- Isgandarova K, Molatta S, Sommer P. (2021). Late diagnosed DiGeorge syndrome in a 44-year-old female: a rare cause for recurrent syncopes in adulthood – a case report. *European Heart Journal Case Reports*. 5(5): ytab166. doi: 10.1093/ehjcr/ytab166.
- Jan AU, Ahmad S, Cheema TA, Ullah F, Waqar M, Hussain B. (2018). Chondroectodermal syndrome. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 30(3): 473–475.
- Krauser AF, Ponnarasu S, Schury MP. (2023). Holt–Oram Syndrome. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513339/>.
- Kumar B, Agstam S. (2019). Holt–Oram Syndrome: Hands are the Clue to the Diagnosis. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*. 9(4): 248–250.
- Kumari K, Saleh I, Taslim S, Ahmad S, Hussain I, Munir Z et al. (2023). Unraveling the Complexity of Apert Syndrome: Genetics, Clinical Insights, and Future Frontiers. *Cureus*. 15(10): e47281. doi: 10.7759/cureus.47281.
- Lackey AE, Muzio MR. (2023). DiGeorge Syndrome. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549798/>.
- Lotysh N, Vasylychenko L, Kravchenko T, Papinko R, Martiuk V. (2022). Chastota ta struktura vrodzhenykh vad rozvytku u novonarodzhennykh: analiz desyatyrychnoi dynamiki. *Eurasian scientific discussions proceedings of V International Scientific and Practical Conference Barcelona, Spain*. 5: 185–187. [Лотиш Н, Васильченко Л, Кравченко Т, Папінко Р, Мартюк В. (2022). Частота та структура вроджених вад розвитку у новонароджених: аналіз десятирічної динаміки. *Eurasian scientific discussions proceedings of V International Scientific and Practical Conference Barcelona, Spain*. 5: 185–187].
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics*. 175: 8–26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552. PMID: 28306229.
- Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A. (2018). Classic Ehlers–Danlos Syndrome. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/>.
- McDermott DA, Fong JC, Basson CT. (2019). Holt–Oram Syndrome. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1111/>.
- McDonald–McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS et al. (2020). 22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>.
- Miedzybrodzka Z. (2003). Congenital talipes equinovarus (clubfoot): a disorder of the foot but not the hand. *Journal of Anatomy*. 202 (1): 37–42.
- Miklovic T, Sieg VC. (2023). Ehlers–Danlos Syndrome. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549814/>.
- Pokrowiecki R, Chomik P, Borowiec M, Dowgierd K, Starzyńska A. (2018). Craniofacial and cutaneous findings in Noonan, Costello and LEOPARD syndromes. *Advances in dermatology and Allergology*. 35(5): 437–441.
- Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavroulias D, Pitcher A et al. (2021). The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Current Rheumatology Reports*. 23(11): 81.
- Poudel S, Basnet A, Bista S, Shah R, Chhetri Thapa B. (2023). Kartagener’s syndrome with recurrent respiratory infection: a case report. *Annals of Medicine & Surgery*. 85: 3102–3105.
- Roberts AE. (2022). Noonan Syndrome. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>.
- Ruchiattan K, Alifiar NO, Puspitosari D, Hindritiani R. (2023). Treatment of Facial Lentigines in an Adult Female Patient Suspected with Leopard Overlap Noonan Syndrome. *International Medical Case Reports Journal*. 16: 269–274.
- Schmitzer S, Burcel M, Dăscălescu D, Popteanu IC. (2018). Goldenhar Syndrome – ophthalmologist’s perspective. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 62(2): 96–104.
- Sharhorodska Yu. (2019). Vrodzheni vady sertsia novonarodzhennykh: henetychni aspekty. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina, Seriya «Medytsyna»*. 38: 79–85. [Шаргородська Ю. (2019). Вроджені вади серця новонароджених: генетичні аспекти. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина»*. 38: 79–85].
- Singhal D, Tripathy K. (2023). Oculo Auriculo Vertebral Spectrum. StatPearls. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576398/>.
- Stevens CA. (2023). Rubinstein–Taybi Syndrome. GeneReviews. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>.

34. Sulejmani F, Pokutta–Paskaleva A, Ziganshin B, Leshnowar B, Iannucci G, Elefteriades J, Sun W. (2017). Biomechanical properties of the thoracic aorta in Marfan patients. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 6(6): 610–624.
35. Tadesse A, Alemu H, Silamsaw M, Gebrewold Y. (2018). Kartagener’s syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 12: 5.
36. Van Damme T, Colman M, Syx D, Malfait F. (2022). The Ehlers–Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism. *Genes*. 13(2): 265.
37. Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P, Lacombe D. (2021). Rubinstein–Taybi syndrome: a model of epigenetic disorder. *Genes*. 12(7): 968.
38. Wang J, Wang X, Jia Y, Li X, Liu G, Sa R, Yu H. (2023). A homozygous EVC mutation in a prenatal fetus with Ellis–van Creveld syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 11(8): e2183. doi: 10.1002/mgg3.2183.
39. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. (2019). Apert Syndrome. *GeneReviews*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/>.
40. Yue X, Zhao X, Dai Y, Yu L. (2021). Leopard syndrome: The potential cardiac defect underlying skin phenotypes. *Hereditas*. 158: 34.
41. Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M. (2022). Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. *Archives of Disease in Childhood*. 107: 1073–1078.
42. Zhuraev R. (2011). Syndrom Marfana: evoliutsiia diahnosychnykh kryteriiv. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 1(87): 98–102. [Жураев Р. (2011). Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв. *Український медичний часопис*. 1(87): 98–102].

Відомості про авторів:

Сельська Зоряна Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8582-695X>.

Василькова Ірина Вікторівна — студентка медичного факультету № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0009-0001-1352-9101>.

Стаття надійшла до редакції 08.01.2024 р.; прийнята до друку 12.03.2024 р.