

О.Ю. Чумак^{1,2}, А.П. Волоха¹

Комплексне оцінювання стану здоров'я дітей раннього віку з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 1(145): 32-41; doi:10.15574/SP.2025.1(145).3241

For citation: Chumak OYu, Volokha AP. (2025). Comprehensive assessment of the health status of early-age children with undifferentiated connective tissue dysplasia signs. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(145): 32-41. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).3241.

Онтогенетична спорідненість компонентів сполучної тканини з клітинами імунної системи обумовлює розвиток у пацієнтів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) інфекційного, аутоімунного, алергічного синдромів. Актуальністю сьогодення є вивчення особливостей захворюваності дітей грудного й раннього віку, які мали локомоторні та біохімічні ознаки НДСТ у періоді новонародженості.

Мета – встановити кореляцію між маркерами НДСТ у новонароджених і клінічними проявами НДСТ, особливостями захворюваності в них у віці 1–36 місяців.

Матеріали та методи. На I етапі дослідження у 122 новонароджених вивчено антропометричні та біохімічні (матриксна металопротеїназа-1 (MMP-1), тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 (TIMP-1)) маркери НДСТ. На II етапі проведено катamnестичне спостереження за 49 дітьми з-поміж обстежених у неонатальному періоді до віку 36 місяців. Шляхом анкетування та клінічного обстеження досліджено фенотипові (зовнішні) й вісцеральні (серцеві) маркери НДСТ, а також інфекційну, алергічну та аутоімунну захворюваність. Основна група (n=31) – діти з неонатальними антропометричними маркерами НДСТ, контрольна група (n=18) – діти без ознак НДСТ.

Результати. У дітей із неонатальними маркерами НДСТ у 36 місяців діагностовано поєднання множинних фенотипових і серцевих проявів НДСТ; а також встановлено вищий рівень захворюваності (p<0,05) на залізодефіцитну анемію (ЗДА), харчову алергію, бронхіальну астму, atopічний дерматит, алергічний риніт, ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА). Діти основної групи мали більше епізодів гострих респіраторних (ГРІ) і кишкових (ГКІ) інфекцій протягом року. Наявність НДСТ асоціювалась із захворюваністю на інфекційний мононуклеоз (ІМ), гострий RSV-бронхіоліт. Виявлено кореляцію між неонатальною активністю MMP-1, індексом MMP-1/TIMP-1 та захворюваністю на ЗДА, ЮІА, алергічні хвороби, ГРІ, ГКІ, ІМ, RSV-бронхіоліт у віці 1–36 місяців.

Висновки. Діти з неонатальними маркерами НДСТ у 36 місяців мають сполучення численних клінічних ознак цього захворювання. НДСТ є прогностично несприятливим чинником щодо інфекційної захворюваності, розвитку аутоімунних і алергічних хвороб, формування коморбідної та асоційованої соматичної патології в дітей раннього віку.

Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом установи. Для кожної дитини отримано інформовану згоду її матері на участь у дослідженні.

Ключові слова: діти, дисплазія сполучної тканини, імунітет, металопротеїнази, захворюваність.

Comprehensive assessment of the health status of early-age children with undifferentiated connective tissue dysplasia signs

O.Yu. Chumak^{1,2}, A.P. Volokha¹

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

²Lugansk State Medical University, Rivne, Ukraine

The ontogenetic affinity of connective tissue components with cells of the immune system predetermines the development of infectious, autoimmune, and allergic syndromes in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). The relevance of today is to study the peculiarities of the morbidity of infants and early-age children who had locomotor and biochemical signs of UCTD in the neonatal period.

Aim – to investigate the correlation between the markers of UCTD in newborns and clinical manifestations of UCTD, as well as the peculiarities of morbidity in them at the age of 1–36 months.

Materials and methods. At the first research stage, anthropometric and biochemical (matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1)) markers of UCTD had been studied in 122 newborns. At the second stage, 49 children from among those examined in the neonatal period up to the age of 36 months were subjected to follow-up observation. Phenotypic (external) and visceral (cardiac) signs of UCTD, as well as infectious, allergic, and autoimmune morbidity had been investigated by questionnaire survey and clinical examination. The main group (n=31) included children with neonatal anthropometric markers of UCTD, the control group (n=18) included children without signs of UCTD.

Results. In children with neonatal markers of UCTD at the age of 36 months, a combination of multiple phenotypic and cardiac signs of UCTD was diagnosed. A higher morbidity of iron deficiency anemia (IDA), food allergies, asthma, atopіc dermatitis, allergic rhinitis, juvenile idiopathic arthritis (JIA) was determined in children against the background of UCTD. The children of the main research group had more episodes of acute respiratory infections (ARI) and acute intestinal infections (AII) during the year. The presence of UCTD was associated with the morbidity of infectious mononucleosis (IM) and acute RSV-bronchiolitis. It was found that neonatal MMP-1 activity and MMP-1/TIMP-1 index correlated with the morbidity of IDA, JIA, allergic diseases, ARI, AII, IM, RSV-bronchiolitis in children aged 1–36 months.

Conclusions. The children with neonatal markers of UCTD at the age of 36 months have a combination of multiple clinical signs of this disease. UCTD is a prognostically unfavorable factor for infectious morbidity, development of autoimmune and allergic diseases, and formation of comorbid and associated somatic pathology in early-age children.

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 an institution. For each child, the informed consent of its mother to participate in the study was obtained.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children, connective tissue dysplasia, immunity, metalloproteinases, morbidity.

Вступ

Дослідження механізмів імовірного впливу дисплазії сполучної тканини на формування здоров'я дітей, якість їхнього життя і розвиток соматичної патології не втрачає актуальності протягом останнього десятиріччя [8,11,13,16,21,27]. За даними літератури, рівень поширеності недиференційованого варіанта дисплазії сполучної тканини (НДСТ) серед дітей шкільного віку в країнах Європи становить близько 10–21,5%, а в різних регіонах України прояви цієї хвороби різного ступеня тяжкості виявляються у 40–86% дітей [2,5,19,21,24–26]. Морфологічні та функціональні особливості сполучної тканини обумовлюють її участь у розвитку численної соматичної патології. Надзвичайна поширеність сполучної тканини в системах органів у сукупності зі спорідненістю походження її компонентів із клітинами імунної системи призводять до формування імунних порушень у пацієнтів із НДСТ [6,14,22]. Зміни в ланках імунітету можуть бути причиною розвитку та прогресування імуноопосередкованих патологічних станів, а також підвищеної схильності дітей до інфекційно-запальних захворювань.

Отримані результати проведених дотепер вітчизняних досліджень щодо змін в імунитеті на тлі проявів НДСТ досить суперечливі. Відомо, що з НДСТ асоціюються інфекційний, алергічний і аутоімунний імунопатологічні синдроми [4,18,19,25]. Однак діагностування цих станів у дітей неонатального й раннього віку потребує залучення специфічних методів обстеження, а маніфестація тяжких форм захворювань з огляду на обмежений діапазон компенсаторних можливостей іноді має летальний наслідок. Водночас науково визначено, що частота і різноманіття зовнішніх проявів НДСТ корелює з віком дитини, а відтак у неонатальному віці поодинокі виявлення маркерів-фенів НДСТ має низьку діагностичну цінність. Крім того, вік маніфестації і ступінь тяжкості цього захворювання залежить від взаємодії багатьох екзогенних чинників на тлі існуючої генетичної детермінованості. З огляду на зазначене актуальним напрямом подальших досліджень є катамнестичне спостереження дітей, у яких зареєстровані клінічні й лабораторні ознаки НДСТ у періоді новонародженості. Це дасть змогу простежити наявність зв'язку між станом неонатальних маркерів НДСТ і розвитком захворювань із патогенетично проявленою

імунологічною складовою на етапі постнатального розвитку.

Мета дослідження – виявити кореляцію між клініко-лабораторними маркерами НДСТ у дітей неонатального віку та клінічними проявами НДСТ, особливостями захворюваності в них у віці 1–36 місяців шляхом катамнестичного спостереження.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження здійснено у два етапи. На першому етапі проведено проспективне когортне обстеження 122 новонароджених дітей протягом перших двох тижнів життя під час їхнього перебування в пологових відділеннях центральних міських лікарень м. Рубіжного та м. Лисичанська Луганської області (Україна) у 2018–2020 рр. Вивчено дані перинатального анамнезу, проведено клінічне обстеження новонароджених. Також враховано певні антропометричні індекси, збільшення значень яких свідчило на користь доліхостеномелії (переважання поздовжніх розмірів тіла), що є визнаною локомоторною ознакою НДСТ. Зокрема, розраховано співвідношення розмаху рук до довжини тіла (ДТ), довжини верхнього сегмента тіла до нижнього, довжини кисті до ДТ, довжини стопи до ДТ та інтегральний індекс Вервека (співвідношення ДТ до подвоєної суми маси тіла (МТ) та обводу грудної клітки) [1,9,10,21]. Крім того, у новонароджених проаналізовано результати лабораторних досліджень, зокрема: сироваткову концентрацію біохімічних маркерів НДСТ (матричної металопротеїнази-1 (ММР-1), тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-1 (ТІМР-1), їхнє співвідношення (ММР-1/ТІМР-1)), показники клітинної та гуморальної ланки імунітету. За результатами неонатального етапу дослідження встановлено взаємозв'язок між наявністю локомоторних маркерів НДСТ, дисбалансом у системі біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених, з одного боку, і перинатальною захворюваністю, змінами показників В-лімфоцитарної та клітинної ланки імунітету, з іншого боку.

На першому етапі дослідження поділено дітей на групи за кількістю антропометричних маркерів НДСТ. Отже, до основної групи (n=82) залучено новонароджених зі збільшеними значеннями ≥ 2 антропометричних індексів, а до контрольної групи (n=40) – дітей без відхилення від норми жодного із зазначених маркерів НДСТ.

Таблиця 1

Основні показники анамнезу дітей із груп катamnестичного дослідження, абс. (%)

Показник		Основна група (n=31)	Контрольна група (n=18)	Коефіцієнт Крамера (φ)	Статистична значущість (p)
Стать	дівчатка	13 (41,94)	7 (38,89)	-0,030	0,834
	хлопчики	18 (58,06)	11 (61,11)		
Термін гестації на момент народження	доношені	23 (74,19)*	7 (38,89)	-0,344	0,016
	передчасно народжені	8 (25,81)	11 (61,11)		
Спосіб розродження	природний	16 (51,61)	9 (50,00)	-0,016	0,913
	операційний	15 (48,39)	9 (50,00)		
МТ на момент народження	≥ 2500 г	13 (41,94)	9 (50,00)	-0,078	0,584
	2499–2000 г	9 (29,03)	5 (27,78)	0,013	0,925
	≤ 1999 г	9 (29,03)	4 (22,22)	0,074	0,603
Дефіцит МТ на момент народження щодо гестаційного віку		14 (45,16)*	2 (11,11)	0,350	0,014
Вид вигодовування	штучне і/або змішане	3 (9,68)	2 (11,11)	0,023	0,614
	грудне	28 (90,32)	16 (88,89)		
Термін грудного вигодовування	до 3 місяців	10 (35,71)	2 (12,50)	0,237	0,092
	до 6 місяців	12 (42,86)	4 (25,00)	0,169	0,193
	понад 6 місяців	6 (21,43)**	10 (62,50)	0,372	0,009

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні <0,05; ** – достовірність різниці між групами на рівні <0,01.

У межах другого етапу дослідження протягом 2018–2023 рр. здійснено катamnестичне спостереження за дітьми з числа обстежених у періоді новонародженості від моменту їхньої виписки з акушерського стаціонару до віку 36 місяців. Дітей обстежено на базі центру первинної медико-санітарної допомоги № 1 м. Рубіжного, дитячих соматичних відділень КУ «Рубіжанська центральна міська лікарня» та КУ «Кремінська центральна районна лікарня». Критерії залучення дітей до катamnестичного дослідження: 1) інформована згода батьків на спостереження за розвитком дитини до трирічного віку, отримана на першому етапі дослідження; 2) згода батьків на заповнення анкет-опитувальників; 3) фізична можливість динамічного спостереження за розвитком і станом здоров'я дитини протягом перших 3 років життя, зокрема, доступ до медичної документації, можливість спілкування з батьками в месенджерах і за допомогою відео- й аудіозв'язку тощо.

Ретроспективно проаналізовано дані амбулаторних карток (форма № 112/о) та історій хвороби (форма № 003/о) 49 дітей віком 36 місяців.

Для аналізу особливостей розвитку й захворюваності дітей розроблено клініко-анамнестичні анкети-опитувальники, у яких інтегровано інформацію, отриману анамнестичним, загальноклінічним і антропометричним методом обстеження.

В анкетах враховано наявність у дітей хронічної патології: залізодефіцитної анемії (ЗДА), білково-енергетичної недостатності (БЕН), автоімунних захворювань (ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП), гострого гломерулонефриту (ГГН), ювенільного ідіопатичного артрити (ЮІА)), алергічних захворювань (бронхіальної астми (БА), атопічного дерматиту (АД), алергічного риніту (АР), харчової алергії (ХА)). Також зареєстровано захворюваність на гострі респіраторні інфекції (ГРІ) (ринофарингіт, тонзиліфарингіт, ларингіт, ларинготрахеїт, бронхіт, бронхіоліт, пневмонію), гострі кишкові інфекції (ГКІ), інфекції сечовидільних шляхів (ІСВШ) із фіксуванням кількості документально підтверджених епізодів за рік. Окремо враховано випадки інфекційного мононуклеозу (ІМ) і гострого бронхіоліту, спричиненого респіраторно-синцітальним вірусом (RSV). Крім того, взято до уваги такі показники, як тривалість грудного вигодовування, рівень і гармонійність фізичного розвитку згідно з графіками Всесвітньої організації охорони здоров'я, викладеними в Уніфікованому протоколі «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку» від 14.09.2021.

Для оцінювання зовнішніх (фенотипових) ознак НДСТ у дітей із груп катamnестичного спостереження розроблено і використано фенотипо-

ві карти з реєстрування найбільш значущих фенотипових маркерів (ФМ) НДСТ за модифікованими критеріями Т. Мілковської–Димітрової з урахуванням фізичної можливості їхнього діагностування в дітей раннього віку [1,3,4,15,17,23]. Серед відомих ФМ під час дослідження взято до уваги такі: 1) локомоторні (доліхостеномелія – збільшення антропометричних індексів); 2) кістково-м'язові (арахнодактилія: індекс зап'ястка і тест великого пальця, деформація груднини (килеподібна/лійкоподібна/пласка), кили (пупкова/пахова/пахово-калиткова), діастиаз прямих м'язів живота, переважання довжини II пальця стопи над I, дисплазія кульшових суглобів, деформація стоп (вальгусна/варусна), клинодактилія мізинців кистей, переважання довжини IV пальця кисті над II, діастема, порушення терміну прорізування зубів, порушення форми зубного ряду); 3) ектодермальні (гемангіоми, телеангієктазії, приросла мочка вуха); 4) стигми дизембріогенезу (малі аномалії розвитку: аркоподібне піднебіння, сандалоподібна щілина, гіпертелоризм очей, епікант, широке перенісся, м'які вушні раковини, раковина вуха без завитка, відсутність козелка вуха); 5) видимі природжені вади розвитку (ретрогнатія, шкірна/кісткова синдактилія II і III пальців стоп).

Крім того, як вісцеральні ознаки НДСТ використано диспластичні маркери з боку серцево-судинної системи, діагностовані на підставі медичних висновків дитячих кардіологів і лікарів функціональної діагностики. З-поміж показників ехокардіографічного обстеження дітей у постнатальному періоді враховано такі параметри, асоційовані з НДСТ: пролапс аортального клапана (АоК) і/або трикуспідального клапана (ТК), аневризму міжпередсердної перетинки (МПП), дилатацію легеневої артерії (ЛА), розширення кореня аорти (КАо), а також наявність природжених вад серця: гемодинамічно значущої відкритої артеріальної протоки (ГЗ-ВАП), дефекту міжпередсердної перетинки (ДМПП), дефекту міжшлуночкової перетинки (ДМШП). Відхилення діаметру КАо від середнього значення вікової норми визначено шляхом розрахунку Z-критерію з урахуванням площі поверхні тіла, МТ і зросту дітей за визнаною формулою [12,20]. Водночас зафіксовано малі аномалії розвитку серця (МАРС), зокрема: відкритий овальний отвір, аномально розташовані хорди лівого шлуночка, ВАП, пролапс мітрального клапана. Втім,

зважаючи на досить часту їхню реєстрацію в дітей раннього віку та низьку діагностичну й прогностичну цінність, акцентовано увагу на поєднанні МАРС із вищезазначеними більш значущими сонографічними серцевими ознаками, які вважаються диспластико залежними.

Враховуючи попередній розподіл новонароджених дітей, основну групу ($n=31$) катамнестичного спостереження становили діти з неонатальними антропометричними ознаками НДСТ. До контрольної групи ($n=18$) увійшли діти без маркерів НДСТ.

Аналіз отриманої інформації оброблено за допомогою статистичної електронної програми «IBM SPSS Statistics 27» (США). Достовірність різниці між двома групами спостереження за певними ознаками оцінено на підставі обчислення непараметричного критерію Манна–Вітні (U). Спряженість між номінальними показниками встановлено за допомогою коефіцієнта Крамера (ф). Оцінювання між порядковими і шкальними параметрами без розподілу досліджуваних на групи здійснено шляхом розрахунку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (р). Для отримання більшої асимптотичної значущості (р) результатів розрахунків та з огляду на невеликий обсяг вибірки ($n=49$) використано метод максимальної правдоподібності з оцінюванням ступеня дисперсії за точним критерієм Фішера (F), що свідчило про переконливість отриманих результатів. Визначення тісноти взаємозв'язків між показниками проведено за шкалою Чеддока. Статистично достовірними визнано результати обчислення за $p<0,05$.

Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом установи. Для кожної дитини отримано інформовану згоду її матері на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз анамнестичних неонатальних показників (табл. 1) не виявив достовірних відмінностей між групами катамнезу за статтю, МТ на момент народження і способом розродження ($p>0,05$). Отже, можна вважати групи спостереження репрезентативними за цими ознаками. Водночас встановлено, що порівняно з контрольною в основній групі дослідження (з проявами НДСТ) вірогідно більше було дітей із дефіцитом

МТ на момент народження відповідно до гестаційного віку ($\phi=0,350$; $p=0,014$), а дітей, що народилися доношеними, було більше, ніж передчасно народжених ($\phi=-0,344$; $p=0,016$).

Також встановлено, що серед дітей основної групи, які перебували на грудному вигодовуванні, лише 12 (42,86%) годувалися до 6 місяців, тоді як у контрольній групі – 10 (62,50%) дітей. Незважаючи на вищий відсоток дітей, які після народження перебували на суто грудному вигодовуванні, в основній групі дослідження залишилися на грудному вигодовуванні понад 6 місяців тільки 6 (21,43%) дітей проти 10 (62,50%) малюків у контрольній групі ($p<0,05$). Цілком імовірно, що нетривалий термін отримання грудного молока дитиною першого року життя є одним із несприятливих екзогенних чинників ризику і щодо експресії клінічних проявів НДСТ у дітей із генетичною детермінованістю цього захворювання, і щодо зниження імунного захисту організму. Проте ця гіпотеза має бути підтверджена дослідженням більших статистичних вибірок.

Оцінювання фізичного розвитку дітей віком 1–36 місяців показало, що в основній групі порівняно з контрольною спостерігався високий ($p<0,05$) і вищий за середній ($p<0,05$) рівні фізичного розвитку за рахунок переважання зросту над МТ. Це підтвердив аналіз розрахованих антропометричних індексів, зміщення яких свідчило про доліхоморфні пропорції тілобудови.

За результатами порівняльного аналізу фенотипових карт груп дослідження (табл. 2), переважна більшість дітей із неонатальними антропометричними маркерами НДСТ у віці 36 місяців мала підвищені значення 4 та більше кількісних антропометричних індексів у поєднанні з 3 та більше якісними фенотиповими проявами НДСТ ($p<0,0001$) із залученням не менше 2 систем організму (шкіри, кістково-м'язової і серцево-судинної систем). Водночас у більшості дітей із контрольної групи або не реєструвалося жодного ФМ диспластичного захворювання або фіксувалося 1–2 такі маркери. Це дає змогу з певною мірою впевненості вважати зміщення антропометричних індексів у бік доліхоморфії в періоді новонародженості ранньою релевантною кількісною ознакою диспластичних змін в організмі на доклінічній стадії НДСТ. Порівняльне оцінювання частоти реєстрації ФМ і вісцеральних серце-

вих маркерів (СМ) НДСТ у дітей із груп дослідження наведено в таблиці 2.

Серед вивчених фенотипових ознак НДСТ у групах порівняння найбільш діагностично значущими виявилися такі: доліхостеномелія ($p<0,001$), деформація груднини ($p<0,01$), наявність кили ($p<0,05$), діастаз прямих м'язів живота ($p<0,05$), деформація стоп ($p<0,05$), телеангіектазії ($p<0,05$), виражена венозна сітка на шкірі ($p<0,01$), високе піднебіння ($p<0,05$), сандалоподібна щилина ($p<0,05$), гіпертелоризм очей ($p<0,05$), епікант ($p<0,05$), широке перенісся ($p<0,05$).

Оцінювання результатів ехокардіографії виявило, що в основній групі спостереження асоційовані з НДСТ ознаки діагностувалися в 13 (41,94%) дітей ($p<0,01$), тоді як у контрольній групі – тільки в 1 (5,56%) дитини. Діти з антропометричними неонатальними маркерами НДСТ у ранньому віці частіше мали пролапс АоК/ТК ($p<0,05$), розширення КАо ($p<0,01$), ГЗ-ВАП ($p<0,05$). А лабораторні неонатальні маркери НДСТ (активність ММР-1, ТІМР-1) найбільш достовірно корелювали з наявністю ГЗ-ВАП ($p<0,05$), ДМШП ($p<0,01$), розширенням кореня аорти ($p<0,01$). Незважаючи на відсутність вірогідної різниці між групами за реєстрацією МАРС ($p>0,05$), в основній групі було 12 (38,71%) випадків комбінації МАРС зі значущими диспластикозалежними СМ ($p<0,01$).

Звертає на себе увагу, що в дівчаток обох груп достовірно частіше реєструвалися зовнішні маркери НДСТ, ніж у хлопчиків ($p<0,05$). Так, наприклад, відзначався зв'язок зі статтю таких ФМ: діастазу прямих м'язів живота ($p<0,05$), вираженої венозної сітки на шкірі ($p<0,05$), прирослої мочки вуха ($p=0,05$), епіканту ($p<0,05$) і ретрогнатії ($p=0,05$). Це узгоджується як із науковими даними щодо більшої схильності пацієнтів жіночої статі до сполучнотканинної дисфункції, так і з результатами попереднього дослідження щодо більшої вірогідності дисбалансу біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених дівчаток [10]. Діти, народжені передчасно, мали більшу кількість ФМ ($p<0,01$) у віці 36 місяців, ніж народжені доношеними.

У таблиці 3 наведено аналіз захворюваності на дефіцитні, алергічні й автоімунні хвороби дітей віком 1–36 місяців залежно від виявлення в них ознак НДСТ у неонатальному періоді.

У дітей грудного й раннього віку з проявами НДСТ реєструвався достовірно вищий рівень

Таблиця 2

Частота реєстрації клінічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини в дітей віком 36 місяців

Клінічний маркер НДСТ	Значення (абс. (%)) і статистична достовірність показника в групах порівняння			
	основна група (n=31)	контрольна група (n=18)	статистичний критерій (коефіцієнт Крамера, ф)	статистична значущість (р)
<i>ФМ дисплазії сполучної тканини</i>				
Наявність 1 ФМ	31 (100,00)***	5 (27,78)	0,789	<0,0001
Поєднання ≥4 ФМ	22 (70,97)***	0	0,688	0,000001
Доліхостеномелія	25 (80,65)***	2 (11,11)	0,523	0,000251
Арахнодактилія	7 (22,58)	1 (5,56)	0,222	0,068
Деформація грудини	12 (38,71)**	0	0,434	0,002
Кили (пупкова / пахова/пахово-калиткова)	8 (25,81)#	1 (5,56)	0,252	0,05
Діастаз прямих м'язів живота	10 (32,26)*	1 (5,56)	0,309	0,031
Переважаюча довжина II пальця стопи над I	3 (9,68)	0	0,195	0,173
Вальгусна/варусна деформація стоп	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Дисплазія кульшових суглобів	2 (6,45)	0	0,157	0,271
Клинодактилія мізинців	3 (9,68)	0	0,195	0,173
Переважаюча довжина IV пальця кисті над II	3 (9,68)	0	0,195	0,173
Діастема	1 (3,23)	0	0,110	0,441
Порушення терміну прорізування зубів	1 (3,23)	0	0,110	0,441
Порушення форми зубного ряду	2 (6,45)	0	0,157	0,271
Гемангіоми	3 (9,68)	0	0,195	0,173
Телеангіектазії	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Приросла мочка вуха	2 (6,45)	0	0,157	0,271
Виразена венозна сітка на шкірі	10 (32,26)**	1 (5,56)	0,309	0,031
Аркоподібне піднебіння	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Сандалоподібна щілина	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Гіпертелоризм очей	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Епікант	8 (25,81)#	1 (5,56)	0,252	0,05
Широке перенісся	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
М'які вушні раковини	1 (3,23)	0	0,110	0,441
Раковина вуха без завитка	1 (3,23)	0	0,110	0,441
Відсутність козелка вуха	1 (3,23)	0	0,110	0,441
Ретрогнатія	2 (6,45)	0	0,157	0,271
Шкірна синдактилія II і III пальців стоп	5 (16,13)#	0	0,275	0,027
<i>СМ дисплазії сполучної тканини</i>				
Наявність 1 СМ	13 (41,94)**	1 (5,56)	0,388	0,007
Поєднання МАРС із СМ	12 (38,71)**	0	0,434	0,002
Пролапс Аок/ТК	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Аневризма МПП	1 (3,23)	0	0,110	0,441
Дилатація ЛА	2 (6,45)	0	0,157	0,271
Розширення КАо	8 (25,81)**	0	0,519	0,005
ГЗ-ВАП	4 (12,90)#	0	0,282	0,049
ДМПП	2 (6,45)	0	0,157	0,271
ДМШП	6 (19,35)	1 (5,56)	0,190	0,183

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні <0,05; ** – достовірність різниці між групами на рівні <0,01; *** – достовірність різниці між групами на рівні <0,001; # – достовірність різниці між групами на рівні <0,05 з поправкою за F за $p < 0,1$ коефіцієнта ф.

Таблиця 3

Порівняльний аналіз соматичної захворюваності дітей віком 1–36 місяців, абс. (%)

Захворювання	Основна група (n=31)	Контрольна група (n=18)	Статистичний критерій (коефіцієнт Крамера, ϕ)	Статистична значущість (p)
Усього дітей із дефіцитними станами,	18 (58,06)*	4 (22,22)	0,347	0,015
у т.ч. ЗДА	17 (54,84)*	4 (22,22)	0,318	0,026
БЕН	7 (22,58)	2 (11,11)	0,143	0,318
Усього дітей з алергічними захворюваннями,				
у т.ч. ХА	12 (38,71)*	2 (11,11)	0,295	0,040
БА	4 (12,90)*	0	0,282	0,049
АД	8 (25,81)*	1 (5,56)	0,252	0,050
АР	10 (32,26)*	1 (5,56)	0,309	0,031
Усього дітей з аутоімунними хворобами,	9 (29,03)*	0	0,361	0,011
у т.ч. ІТП	2 (6,45)	0	0,157	0,271
ГГН	1 (3,23)	0	0,110	0,441
ЮІА	6 (19,35)*	0	0,285	0,046
Усього захворювань	67***	10	0,789	<0,0001

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні <0,05; *** – достовірність різниці між групами на рівні <0,001; # – достовірність різниці між групами на рівні <0,05 з поправкою за F за $p < 0,1$ коефіцієнта ϕ .

Таблиця 4

Порівняльний аналіз інфекційної захворюваності дітей віком 1–36 місяців у групах спостереження (U)

Показник захворюваності	Основна група (n=31)	Контрольна група (n=18)
Число епізодів інфекційних захворювань протягом року в дітей віком 24–36 місяців		
ГРІ: усього звернень, абс. (%)	98 (80,99)***	22 (88,00)
ГКІ, абс. (%)	19 (15,70)***	2 (8,00)
ІСВШ, абс. (%)	4 (3,31)	1 (4,00)
Усього епізодів ГРІ, ГКІ та ІСВШ	121***	25
Кількість дітей віком 1–36 місяців		
ІМ, абс. (%)	9 (29,03)*	0
RSV-бронхіоліт, абс. (%)	12 (38,71)*	2 (11,11)

Примітки: * – достовірність різниці між групами на рівні <0,05; *** – достовірність різниці між групами на рівні <0,001.

захворюваності на ЗДА ($p < 0,05$), ХА ($p < 0,05$), БА ($p < 0,05$), АД ($p = 0,05$), АР ($p < 0,05$), ЮІА ($p < 0,05$). Проте за кількістю дітей із БЕН, ІТП і ГГН не встановлено відмінностей між групами дослідження ($p > 0,05$). Слід акцентувати, що в дітей основної групи віком 1–36 місяців загальна кількість діагнованих аутоімунних захворювань становила 9 випадків ($p < 0,05$) порівняно з відсутністю аутоімунної патології в дітей контрольної групи. За даними медичної документації серед 6 (19,35%) випадків ЮІА у 2 (6,45%) дітей діагностувався системний варіант захворювання і в 4 (12,90%) дітей – олігоартритичний варіант.

За результатами оцінювання інфекційної захворюваності (табл. 4), у дітей із проявами НДСТ віком 24–36 місяців протягом року відзначалося достовірно більше епізодів ГРІ ($U = 56,0$; $p = 0,000002$) та ГКІ ($U = 139,0$; $p = 0,000707$), ніж у дітей із контрольної групи. Проте серед дітей віком 1–24 місяці вірогідних відмінностей між групами за захворюваністю на ГРІ та ГКІ не встановлено ($p > 0,05$). Також не виявлено достовірного зв'язку між частотою реєстрації випадків ІСВШ та наявністю НДСТ у дітей ($U = 258,0$; $p = 0,418$).

Крім того, спостерігалася (табл. 4) асоціація НДСТ із захворюваністю дітей віком 1–36 місяців на ІМ ($\phi = 0,361$; $p = 0,011$) і гострий

бронхіоліт, спричинений RSV ($\phi=0,295$; $p=0,039$). При цьому ІМ діагностувалося в 1 дитини першого року життя та у 8 дітей віком 2–3 роки.

Варто зауважити, що серед дітей раннього віку з проявами НДСТ (рис.) достеменно більше мали 3 ($U=202,0$; $p=0,041$), 4 ($U=216,0$; $p=0,031$) або 5 ($U=198,0$; $p=0,049$) епізодів ГРІ протягом року. Водночас дітей, які не мали жодного епізоду ГРІ ($U=217,0$; $p=0,007$) або мали лише 1 епізод ($U=173,0$; $p=0,002$) за рік, було більше в контрольній групі.

Беручи до уваги значущість коморбідності у формуванні здоров'я дітей, досліджено частоту патогенетично пов'язаної (коморбідної) та асоційованої патології в дітей із маркерами НДСТ. Так, у 14 (45,16%) дітей основної групи порівняно з дітьми контрольної групи поєднувалося 2 та більше захворювань ($\phi=0,482$; $p=0,000742$) з-поміж виявлених алергічних, автоімунних і/або дефіцитних станів. Найчастіше поєднувалися БА з АД ($p=0,653$; $p=0,000069$), АР ($p=0,558$; $p=0,001$) і ХА ($p=0,484$; $p=0,006$), а також ХА, АД і АР ($p<0,05$). Водночас комбінувалися такі інфекційні захворювання, як ІМ ($p=0,659$; $p=0,000056$) і ГКІ ($p=1,000$; $p=0,000$), з RSV-бронхіолітом.

Разом з тим, у дітей із проявами НДСТ виявлено асоціацію автоімунних захворювань, як-от ЮІА ($p=0,449$; $p=0,011$) та ІТП ($p=0,330$; $p=0,045$), із захворюваністю на RSV-бронхіоліт; ІТП – із ХА ($p=0,330$; $p=0,045$) і БЕН ($p=0,486$; $p=0,006$). Серед дітей основної групи дослідження спостерігався також взаємозв'язок між ЗДА та АР ($p=0,349$; $p=0,05$), БЕН та АД ($p=0,739$; $p=0,000002$), АР ($p=0,618$; $p=0,000214$), ХА ($p=0,680$; $p=0,000026$); ХА – з RSV-бронхіолітом ($p=0,349$; $p=0,05$). Отже, НДСТ може бути потенційно загрозливим чинником щодо обтяження перебігу кожного з діагностованих захворювань.

Результати рангового кореляційного аналізу активності біохімічних маркерів НДСТ у новонароджених і рівня їхньої захворюваності протягом спостереження в катамнезі наведено в таблиці 5.

Вельми цікавим виявилось встановлення прямопропорційної кореляції між неонатальною активністю MMP-1 і значеннями індексу MMP-1/TIMP-1 (табл. 5) та наявністю у віці 1–36 місяців ЗДА ($p<0,05$), алергічної патології ($p<0,05$), ЮІА ($p<0,05$). Підвищені значення MMP-1 та співвідношення MMP-1/TIMP-1 також асоціювались із захворюваністю на ГРІ ($p<0,01$), ГКІ ($p<0,05$), ІМ ($p<0,01$), RSV-бронхіоліт ($p<0,01$). Водночас не виявлено достовірного зв'язку неонатального

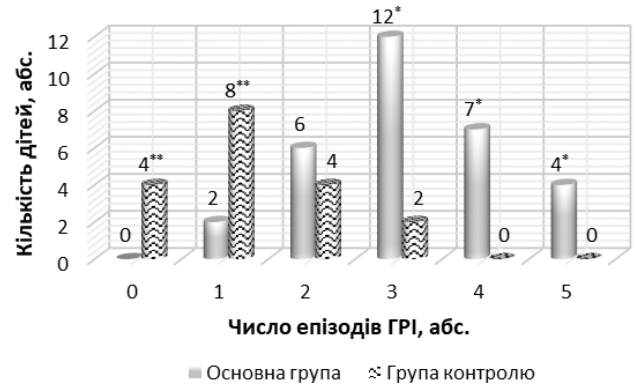


Рис. Середнє число епізодів гострих респіраторних захворювань за рік у групах порівняння

вмісту сироваткової TIMP-1 ані з інфекційною захворюваністю, ані з частотою виявлення соматичної патології в дітей раннього віку ($p>0,05$).

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено, що діти з неонатальними антропометричними й лабораторними маркерами НДСТ у віці 36 місяців мають сполучення фенотипових і вісцеральних ознак клінічної маніфестації цього захворювання з полісистемністю ураження (із залученням шкіри, кістково-м'язової та серцево-су-

Таблиця 5

Кореляція між неонатальним вмістом сироваткових металопротеїназ і захворюваністю дітей віком 1–36 місяців (p)

Захворювання	Показники метаболізму сполучної тканини в дітей неонатального віку	
	MMP-1, нг/мл	MMP-1/TIMP-1, ум. од.
Поєднання ≥ 4 ФМ	0,428** ($p=0,005$)	0,418** ($p=0,007$)
ЗДА	0,321* ($p=0,041$)	0,308* ($p=0,05$)
БЕН	$p>0,05$	$p>0,05$
БА	0,291# ($p=0,026$)	$p>0,05$
АД	$p>0,05$	$p>0,05$
АР	0,381* ($p=0,014$)	0,364* ($p=0,019$)
ХА	0,376* ($p=0,015$)	0,311* ($p=0,048$)
ІТП	$p>0,05$	$p>0,05$
ГГН	$p>0,05$	$p>0,05$
ЮІА: у т.ч. системний	0,330* ($p=0,035$) 0,311* ($p=0,048$)	$p>0,05$ 0,321* ($p=0,041$)
ГРІ	0,451** ($p=0,003$)	0,465** ($p=0,002$)
ГКІ	0,287* ($p=0,025$)	$p>0,05$
ІСВШ	$p>0,05$	$p>0,05$
ІМ	0,422** ($p=0,006$)	0,444** ($p=0,004$)
RSV-бронхіоліт	0,485** ($p=0,001$)	0,439** ($p=0,004$)

Примітки: * – кореляція достовірна на рівні $p<0,05$; ** – кореляція достовірна на рівні $p<0,01$; # – кореляція достовірна на рівні $p<0,05$ з поправкою за Фішером за $p<0,1$ коефіцієнта p .

динної системи). Водночас НДСТ можна визнати несприятливим чинником щодо зниження проти-інфекційного захисту в дітей раннього віку.

Виявлений під час дослідження зв'язок між наявністю клініко-лабораторних ознак НДСТ у новонароджених та їхньою захворюваністю в грудному й ранньому віці дає змогу вважати неонатальні маркери НДСТ предикторами подальшого розвитку автоімунних, алергічних захворювань, а також формування коморбідної та асоційованої патології. Беручи до уваги високу ймовірність обтяження перебігу соматичних та інфекційних захворювань у дітей на тлі НДСТ, результати дослідження можуть бути підґрунтям для формування серед дітей із маркерами НДСТ груп ризику щодо прогнозованих змін в імунній системі. Своєю чергою, це сприятиме аргументованому залученню до моніторингу дитячого імунолога для своєчасного корегування імунних порушень і поліпшення якості життя дітей раннього віку.

Висновки

Зважаючи на низьку діагностичну цінність якісних фенотипових маркерів НДСТ у дітей

грудного й раннього віку, як релевантні діагностичні критерії можна запропонувати кількісно обчислені антропометричні індекси ($p < 0,001$) та асоційовані з НДСТ сонометричні серцеві прояви, зокрема, пролапс Ао/ТК ($p < 0,05$), розширення КАо ($p < 0,01$), ГЗ-ВАП ($p < 0,05$), ДМШП ($p < 0,01$). Проте в дітей віком 1–36 місяців МАРС не має діагностичної значущості щодо НДСТ ($p > 0,05$).

На тлі НДСТ у дітей віком 1–36 місяців частіше реєструються автоімунні ($p < 0,05$), алергічні ($p < 0,05$) захворювання і дефіцитні стани ($p < 0,05$), зокрема БЕН та ЗДА.

Недиференційована дисплазія сполучної тканини є прогностично несприятливим чинником щодо захворюваності дітей віком 1–36 місяців на ГРІ ($p < 0,0001$), ГКІ ($p < 0,001$) та більшої схильності до клінічної маніфестації ІМ ($p < 0,05$) і RSV-інфекції ($p < 0,05$).

Для дітей із НДСТ характерна коморбідна і/або асоційована соматична та інфекційна патологія.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF et al. (2016). Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. *Pediatrician*. 7(2): 5-39. doi: 10.17816/PED725-39.
2. Antypkin YuH, Okhotnikova OM, Oshlianska OA, Omelchenko LI. (2019). Problemni pytannia dytiachoi revmatologii. Monohrafiia. Za redaktsiieiu Antypkina Yu.H., Okhotnikovo O.M., Oshliansko O.A., Omelchenko L.I. Kyiv: «Lohos»: 700. [Антипкін ЮГ, Охотнікова ОМ, Ошлянська ОА, Омельченко ЛІ. (2019). Проблемні питання дитячої ревматології. Монографія. За редакцією Антипкіна ЮГ, Охотнікової ОМ, Ошлянської ОА, Омельченко Л.І. Київ: «Логос»: 700].
3. AvansyanV, Ghamdan Al-Harazi, Domenyuk S et al. (2020). Morphology of facialskeleton in children with undifferentiated connectivetissue dysplasia. *Dentistry*. 3(10): 130-141. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.32.
4. Barchan HS. (2020). Optyimizatsiia prohnozuvannia perebihu ta profilaktyky rekurentnykh respiratornykh infektsii u ditei. Dys. na zdobuttia nauk. stupenia kandydata medychnykh nauk: spets.: 14.01.10 – pediatriia: 186. [Барчан ГС. (2020). Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей. Дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук: спец.: 14.01.10 – педіатрія: 186].
5. Bentsa TM. (2021). Dysplaziia spoluchnoi tkanyny: osoblyvosti klinichnykh prolaviv, diahnostryky ta likuvannia. *Liky Ukrainy*. 7(253): 28-31. [Бенца ТМ. (2021). Дисплазія сполучної тканини: особливості клінічних проявів, діагностики та лікування. Ліки України. 7(253): 28-31]. doi: 10.37987/1997-9894.2021.7(253).245657.
6. Berard, RA, Laxer RM. (2016). Pediatric Mixed Connective Tissue Disease. *Current Rheumatology Reports*. 18(5). doi: 10.1007/s11926-016-0576-x
7. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosaet C et al. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 21(24): 55. doi: 10.3390/ijms21249739.
8. Chang M. (2023). Matrix metalloproteinase profiling and their roles in disease. *RSC Advances* 13: 6304-6316. doi: 10.1039/d2ra07005g.
9. Chumak OYu, Volokha AP. (2021). Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(118): 25-31. [Чумак ОЮ, Волоха АП. (2021). Патологічні стани у новонароджених дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в їхніх матерів. Сучасна педіатрія. Україна. 6(118): 25-31]. doi: 10.15574/SP.2021.118.25.
10. Chumak OYu, Volokha AP. (2024). The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(97): 64-71 [Чумак ОЮ, Волоха АП. (2024). Вміст сироваткової матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 у новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 1(97): 64-71]. doi: 10.15574/PP.2024.97.64.
11. Ejma-Multański A, Wajda A, Paradowska-Gorycka A. (2023). Cell Cultures as a Versatile Tool in the Research and Treatment of Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Cells*. 12(20): 2489-2511. doi: 10.3390/cells12202489.
12. Gautier M, Detaint D, Fermanian C et al. (2010). Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol*. 11(40): 888-894. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.040.

13. Grandone E, Grigoryev KN, Nakaidze IA, Gashimova NR et al. (2022). Metalloproteinases as biochemical markers of pregnancy pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 16(1): 38-47. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.275.
14. Jeganathan N, Sathananthan M. (2020). Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 198: 735-759. doi: 10.1007/s00408-020-00383-w.
15. Koniushenska AA, Franchuk MA. (2012). Syndrom nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny. *Pulmonologichni aspekty. Zdorovia dytyny*. 7(42): 147-154. [Конюшевська АА, Франчук МА. (2012). Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Пульмонологічні аспекти. Здоров'я дитини. 7(42): 147-154]. doi: 10.22141/2224-0551.0.742.2012.193653.
16. Lukyanenko N, Kens K, Dobrik O. (2021). The role of metabolic therapy in the treatment of renal parenchymal hypoxia in children with pyelonephritis associated with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Kidneys*. 10(1): 10-18. [Лук'яненко НС, Кенс КА, Добрик ОО. Роль метаболічної терапії в лікуванні гіпоксії паренхіми нирок у дітей з пієлонефритом, асоційованим із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Нирки: 10(1): 10-18]. doi: 10.22141/2307-1257.10.1.2021.227202.
17. Milkovska-Dimitrova T, Karakashov A. (1987). Vrozhdena soi-dienitielnokanna malostoikost u detsata. *Sofia: Medytsyna i fizkultura*: 189. [Мілковська-Дімітрова Т, Каракашов А. (1987). Врождена соєдінителнотканна малостойкість у дечата. Софія: Медицина і фізкультура: 189].
18. Oshlyanska OA, Vovk VM. (2017). Incidence peculiarities of acute respiratory disease among children with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Perinatologiya i pediatriya*. 1(69): 115-120. [Ошлянська ОА, Вовк ВМ. (2017). Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатологія і педіатрія. 1(69): 115-120]. doi: 10.15574/PP.2017.69.115.
19. Pochinok TV, Vasyukova MM, Kudlackaya-Tyshko IS, Kazakova LN. (2019). Prognosis of the formation and diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia to assess the further child wellbeing. *Scientific look into the future*. 1(13-01): 115-118. [Починок ТВ, Васюкова ММ, Казакова ЛМ, Мельничук ВВ. (2019). Прогнозування формування та діагностика синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини для оцінки подальшого стану здоров'я дитини. Науковий погляд у майбутнє. 1(13-01): 115-118]. doi: 10.30888/2415-7538.2019-13-01-018.
20. Prokopovych L, Golovenko O, Perepeka I, Truba Y, Lazoryshnyet V. (2018). Criteria for diagnosis of the hypoplastic aortic arch in newborns and infants. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2(31): 90-92. [Прокопович ЛМ, Головатенко ОС, Перепека ІА, Труба ЯП, Лазоришинець ВВ. (2018). Критерії встановлення діагнозу гіпоплазії дуги аорти у новонароджених і немовлят. Вісник серцево-судинної хірургії. 2(31): 90-92]. doi: 10.30702/ujcv/18.31/19(090-092).
21. Protsailo MD, Chornomydz YuA, Hnato NM, Vorontsova TO, Chornomydz IB. (2023). Polimorfizm proiaviv dysplatsii spoluchnoi tkanyny u ditei. *Aktualni pytannia pediatrii, pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. 2: 49-56. [Процайло МД, Чорномидз ЮА, Гнатю НМ, Воронцова ТО, Чорномидз ІБ. (2023). Поліморфізм проявів дисплазії сполучної тканини у дітей. Актуальні питання педіатрії, педіатрії, акушерства та гінекології. 2: 49-56]. doi: 10.11603/24116-4944.2023.2.14337.
22. Strelkova MI, Senatorova GS. (2020). Features of phenotypic manifestations, anamnesis, connective tissue metabolism among children on the background of acute bronchitis. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 5; 1(23): 204-209. doi: 10.26693/jmbs05.01.204.
23. Tsymbalista OL, Havryliuk OL. (2011). Syndrom nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny u ditei, khvorykh na uskladnenu pozalikarnianu pnevmonii. *Zdorovia dytyny*. 3(30): 52-54. [Цимбаліста ОЛ, Гаврилук ОЛ. (2011). Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей, хворих на ускладнену позалікарняну пневмонію. Здоров'я дитини. 3(30): 52-54]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21919>.
24. Usenko O, Voitiv Ya, Shcherbyna S. (2021). Method of diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bukovinian Medical Herald*. 25; 2(98): 114-118. [Усенко О, Войтів Я, Щербина С. (2021). Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Буковинський медичний вісник. 25; 2(98): 114-118]. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.18.
25. Veselova TV. (2017). Nedyferentsiiovana dysplaziia spoluchnoi tkanyny – problema ta shliakhy vyirishennia. *Dytiachyi likar*. 3(54): 26-32 [Веселова ТВ. (2017). Недиференційована дисплазія сполучної тканини – проблема та шляхи вирішення. Дитячий лікар. 3(54): 26-32].
26. Voitsekhivska AI, Korchynskyi VS. (2018). Teoretychnyi analiz nedyferentsiiovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny u ditei. *Zbirnyk statei 22-yi Vseukrainskoi praktychno-piznavalnoi konferentsii «Naukova dumka suchasnosti i maibutnoho», 26 veresnia-6 zhovtnia 2018 r., m. Dnipro: 21-23.* [Войцехівська АІ, Корчинський ВС. (2018). Теоретичний аналіз недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей. Збірник статей 22-ї Всеукраїнської практично-пізнавальної конференції «Наукова думка сучасності і майбутнього», 26 вересня-6 жовтня 2018 р., м. Дніпро: 21-23]. URL: <https://naukam.triada.in.ua/index.php/arkhiv-konferentsij/arkhiv-konferentsiji-22>.
27. Zhuk SI, Nazarenko LG. (2017). Connective tissue dysplasia is a factor of perinatal risk. *XIII World Congress of Perinatal Medicine doi:Bel-grade, Serbia. October 26-29, 2017. Journal of Perinatal Medicine*. 45: 378. URL: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c-cm&AN=125873604&site=ehost-live>.

Відомості про авторів:

Чумак Ольга Юрївна – аспірант каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; асистент каф. акушерства і гінекології та дитячих хвороб (педіатрії) ДЗ «ЛДМУ». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0002-3880-152X>.

Волоха Алла Петрівна – д.мед.н., проф. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.

Стаття надійшла до редакції 17.11.2024 р., прийнята до друку 11.02.2025 р.