

УДК: 616-055.76-056.7:575.116:612.017.2  
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.19

СИНДРОМ ВІЛЬЯМСА-БОЙРЕНА  
ТА ПОЄДНАНА ПАТОЛОГІЯ  
У МОНОХОРИАЛЬНИХ БЛИЗНЮКІВ  
(ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД ТА КЛІНІЧНИЙ  
ВИПАДОК)

*I. В. Ластівка<sup>1</sup>, В. В. Анцупова<sup>2</sup>,  
А. Г. Бабінцева<sup>1</sup>, О. І. Юрків<sup>1</sup>,  
Л. П. Шейко<sup>3</sup>, Л. І. Брішевац<sup>3</sup>*

Буковинський державний медичний університет<sup>1</sup>  
(м. Чернівці, Україна)  
Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця<sup>2</sup>  
Національний університет охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика<sup>3</sup> (м. Київ, Україна)

### Резюме

У зв'язку з широким впровадженням молекулярно-генетичних методів дослідження в практичну охорону здоров'я з'явилася можливість діагностувати рідкісні мікрodelеційні синдроми у пацієнтів з множинними вродженими вадами розвитку.

**Мета дослідження** – представити результати літературного пошуку та продемонструвати клінічне спостереження синдрому Вільямса-Бойрена у 10-ти місячних монохоріальних близнюків з вродженими вадами розвитку серцево-судинної системи в поєднанні з патологією нирок та додатковою селезінкою.

**Результати дослідження.** Синдром Вільямса-Бойрена (СВБ) – рідкісне вроджене захворювання, що характеризується специфічними черепно-лицьовими диморфізмами («обличчя ельфа») та хриплим голосом в поєднанні з ураженням серцево-судинної системи, розумовою відсталістю, порушенням опорно-рухового апарату та гіперкальціємією. СВБ зустрічається в популяції з частотою 1:7500-10000 немовлят.

Наявність особливого фенотипу пов'язують з гемізиготною мікрodelецією довгого плеча 7 хромосоми у ділянці 7q11.23. Розміри делеції варіюють від 1,5 до 1,8 Мб, та обумовлюють втрату різних суміжних генів. Діагноз встановлюється синдромологічно та підтверджується сучасними молекулярно-цитогенетичними методами. До патологічно значущих мутацій СВБ відносять втрату гену *ELN* та втрату розташованих поруч таких генів, як *LIMK1*, *RFC2*, *BAZ1B*, *GTF2I*, *STX1A*, *CLIP2*, *GTF2IRD*, *NCF*.

Гіплонедостатність гену *ELN* є основним маркером СВБ та обумовлює недостатність синтезу білка еластину, що призводить до розвитку патології серця та судин (еластинові артеріопатії), порушень зв'язкового апарату суглобів, аномалій голосових зв'язок та шкіри. Гемізиготність *LIMK1* пов'язана з порушенням зорово-просторового конструктивного пізнання. Делеція гену *RFC2* може спричинити дефіцит росту та порушень розвитку. Зниження інтелекту може бути обумовлене мутацією гену *GTF2I*, а гіперкальціємія – мутацією гену *BAZ1B*. Припущено, що на фенотипічні прояви СВБ також впливає знижена експресія неушкоджених генів, фланкуючих з делецією.

Діагностика, лікування та адаптація пацієнтів з СВБ потребує міждисциплінарної команди фахівців.

Наведений клінічний випадок демонструє мультисистемну патологію у 10-ти місячних немовлят з монохоріальною діамніотичною двійні, у яких клінічно діагностовано та підтверджено FISH-методом синдром Вільямса-Бойрена: *ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN<sup>-</sup>)*.

**Висновок.** Для підтвердження генетичної складової при вродженій мультисистемній патології необхідно використовувати сучасні молекулярно-генетичні методи діагностики. Визначення генетичної мутації, її розміру та походження є важливим для медико-генетичного консультування. Рання верифікація СВБ дає можливість скласти індивідуальний прогноз щодо життя та розвитку дитини, а також своєчасно визначити оптимальні шляхи лікування та адаптації; надавати консультативну допомогу батькам при плануванні наступного народження дітей у родині.

**Ключові слова:** синдром Вільямса-Бойрена; вроджені вади розвитку; стеноз легеневої артерії; надклапанний стеноз аорти; гіперкальціємія; нефрокальциноз; FISH-метод; ген еластину *ELN*.

### Вступ

У зв'язку з широким впровадженням в практичну охорону здоров'я молекулярно-генетичних методів дослідження з'явилася можливість діагностувати рідкісні спадкові синдроми у пацієнтів із вродженими вадами розвитку (ВВР) серця та нирок. З генетичної точки зору ВВР являють собою гетерогенну групу і можуть зустрічатися у вигляді ізольованих, системних та множинних вад різної етіології. Нозологічну приналежність вродженої патології іноді важко розпізнати у ранньому віці, тому наявність множинних ВВР, внутрішньоутробної гіпотрофії, характерних стигм дизембріогенезу є показаннями для огляду лікарем-генетиком. Своєчасна діагностика генетичних синдромів допомагає батькам дізнатися про прогноз розвитку захворювання, отри-

мати рекомендацію щодо наступної вагітності. Лікарі отримують інформацію про доцільність і терміни оперативного втручання, можливі ускладнення та визначають тактику подальшого ведення пацієнта [1-4].

**Мета** – представити результати літературного пошуку та продемонструвати клінічне спостереження синдрому Вільямса-Бойрена у 10-ти місячних монохоріальних близнюків з вродженими вадами розвитку серцево-судинної системи в поєднанні з патологією нирок та додатковою селезінкою.

**Визначення.** Синдром Вільямса-Бойрена (СВБ) / Williams-Beuren Syndrome (WBS) (OMIM #194050) – генетичний синдром, який виникає в результаті гемізиготної делеції у хромосомі 7q11.23 і включає спе-

цифічний фенотип: «обличчя ельфа», ВВР серцевої системи (надклапанний аортальний стеноз, стеноз периферичних легеневих артерій), розумову відсталість, ендокринні порушення (інфантильна гіперкальціємія, гіпотиреоз), зубощелепні аномалії [4-6].

**Епідеміологія.** Частота захворювання становить 1:7 500-10 000 новонароджених. Хлопчики та дівчатка вражаються однаково часто, однак чоловіки частіше мають серйозні серцеві захворювання, особливо надклапанний аортальний стеноз [4, 7, 8].

**Історія.** Williams J. в 1961 р. та A. Veuren в 1962 р. описали синдром незалежно один від одного. Williams J. зі своїх пацієнтів виділив дітей з подібними дефектами серцево-судинної системи, з характерною зовнішністю та розумовою відсталістю; Veuren описав подібний синдром з додатковими ознаками зубощелепних аномалій і стенозу периферичної легеневої артерії [4, 9].

**Етіопатогенез.** Генетичну причину СВБ було відкрито в 1993 р. Захворювання пов'язане з делецією ділянки хромосоми 7q11.23 що знаходиться в критичній області СВБ (рис. 1) та часто зазнає перегруповання через наявність великих складних сегментних дуплікацій, які називаються малокопійними повторами (МКП). Загальний розмір делеції при СВБ коливається від 1,5 до 1,8 Мб. Втрачена ділянка може охоплюють близько 28 генів. Кореляція фенотип-генотип при СВБ відома для наступних генів: *ELN* – патологія серцево-судинної системи; *LIMK1* – порушення візуально-просторових пізнавальних здібностей; *GTF2I* – зниження інтелекту;

*STX1A* – вивільнення нейромедіатора та секреція інсуліну; *BAZ1B* – білок BAZ1B, що зв'язує рецептор вітаміну D; *CLIP2* – порушення функції мозочка; *GTF2IRD1* – краніофасціальні особливості; *NCF* – зменшення ризику гіпертонії [7,8,10-12]. Досліджено, що гаплонедостатність генів при СВБ синдромі призводить до типового дизморфізму обличчя, оральних аномалій, а також до аномалій розвитку нирок, шлунково-кишкового тракту [13]. Не виявлено ознак асоціації специфічних симптомів із походженням делеції від батька чи матері [14].

Частіше за все даний синдром виникає спорадично, тому ризик повторного народження дитини з таким самим захворюванням в родинях, де вже є одна дитина з СВБ, в переважній більшості випадків, оцінюється як низький. Сімейні форми успадковуються за аутосомно-домінантним типом успадкування. Високий ризик народження дитини з СВБ у людей, які страждають на цей синдром, а також у носіїв збалансованої хромосомної перебудови, яка зачіпає частину хромосоми 7 (7q11.23). Вважається, що існує спадкова схильність до СВБ, яка обумовлена наявністю геномного варіанту, що може призводити до мікроделецій. Спадковий характер підтверджується також наявністю однакових ознак у однойцевих близнюків [4, 15].

СВБ є мультисистемним розладом, однак серцево-судинні аномалії, які присутні у 80 % пацієнтів, є основною причиною захворюваності, інвалідності та смертності [6, 16-18]. Останні роботи свідчать про те, що нестача еластину призводить до аномального окружного росту артерій скоріше, ніж гіперплазія гладком'язових клітин судин. Ці нові відкриття можуть призвести до змін у майбутніх медичних методах лікування [6].

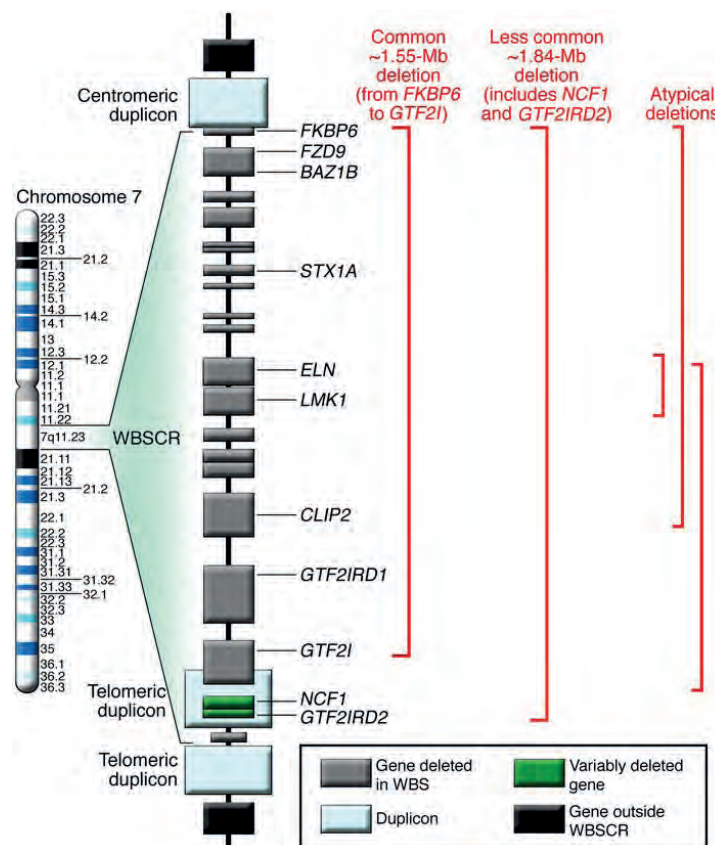


Рис. 1. Мікроделеція хромосоми 7q11.23, яка пов'язана з фенотипами синдрому Вільямса-Бойрена [10]

### Клінічні прояви

**Антропометричні показники.** При СВБ можливі легка внутрішньоутробна затримка розвитку та мікроцефалія [1, 4, 19]. Після народження у немовлят часто спостерігаються затримка розвитку, низький зріст та маса тіла (в середньому 2700 г). Виражене зниження темпів фізичного розвитку при даному захворюванні відмічається рано – в перші 2-3 роки життя, у 70 % дітей поганий приріст довжини та маси тіла спостерігається до 4-х років, в подальшому швидкість лінійного росту становить 75 % від норми, відзначається короткий пубертатний стрибок росту. Ріст в дорослому віці не перевищує 155-160 см. Погана прибавка маси тіла часто обумовлена труднощами з годуванням внаслідок дисфагії, гастро-езофагального рефлюксу, абдомінального больового синдрому, пов'язаного з хронічними закрепамми та/або ідіоматичною гіперкальціємією [19].

**Психомоторний розвиток.** Нервово-психічний розвиток таких дітей суттєво затримується. Самостійно ходити вони починають в 2-3 роки. Характерні легкі неврологічні порушення (легка спастичність, порушення координації рухів, м'язова гіпотонія); можливі слабо виражені ознаки дитячого церебрального паралічу [20]. Сприйняття та рухові функції знижені сильніше, ніж пам'ять та мовний розвиток. В перші роки життя діти відстають у мовному розвитку. Однак у 5-6 років мова розвивається, малюки багато говорять, однак страждає змістовний бік мови. У більш старших дітей можуть бути супутні психіатричні розлади, включаючи інтелектуальну відсталість, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, обсесивно-компульсивний розлад або ге-

нералізований тривожний розлад [7]. Середнє значення IQ становить 58 балів, що відповідає легкому ступеню олігофренії. Інтелектуальне відставання нерідко супроводжується порушенням рівноваги та координації рухів. Емоційна сфера характеризується дружелюбністю, комунікабельністю, тривожністю [1, 4].

**Голова, обличчя, зуби.** Ці пацієнти мають особливу будову обличчя («обличчя ельфа»): широке чоло, розходження брів по середній лінії, бітемпоральна периорбітальна надлишковість, маленький ніс з відкритими ніздрями, широка верхня щелепа, вуха, що стирчать, опущені донизу повні щоки, великий рот з повними губами, сплющене перенісся, плоский тупий кінчик носа, маленьке загострене підборіддя, голубі очі та припухлість повік (рис. 2). Особливості обличчя розпізнаються приблизно у віці 3-4 місяців та стають явними в грудному віці та ранньому дитинстві [1, 4]. Пацієнти з СВБ часто мають неправильний прикус, мікрогнатію, неправильну форму зубних дуг, виражену скупченість зубів або діастему, гіподонтію, мікродонтію, часткову адонтію (40 %), гіпоплазію емалі. Для дітей старшого віку характерні рідкі зуби [13, 21].

**Зір, слух.** У дитинстві пацієнти можуть мати інфекції середнього вуха та проблеми з зором. Часто зустрічаються голубі райдужки з зірчастим малюнком, косоокість (50 %), короткі очні щілини, амбліопія, порушення рефракції, патологічна звивистість судин сітківки [13]. Підвищена чутливість до звуку спостерігається у 90 % пацієнтів із СВБ, прогресуюча сенсорно-невральна втрата слуху – у 63 %; описані також гіперакузія, одинакузія, слухова аллодінія тощо [5, 8, 22].

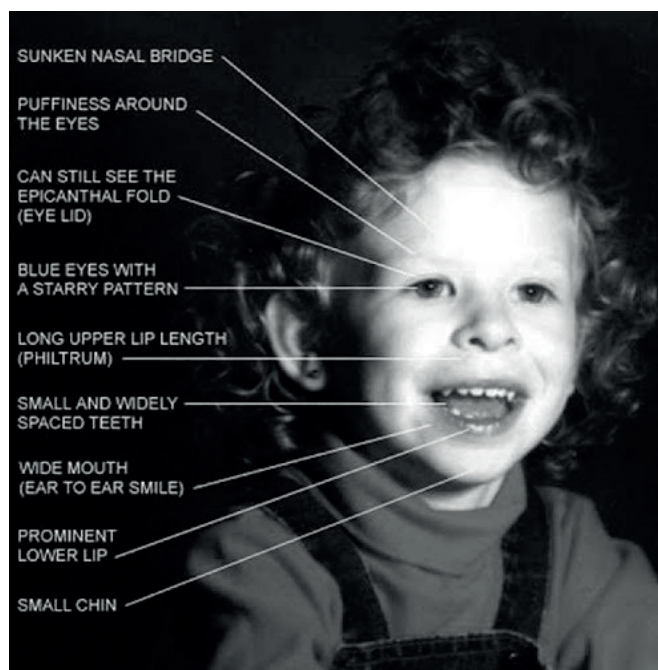


Рис. 2. Фенотипові ознаки синдрому Вільямса-Бойрена [23]

**Серцево-судинна система.** Ураження серцево-судинної системи при СВБ спостерігається в 53-100 % випадків та пов'язано саме з еластичною артеріопатією. На першому році життя діагностуються вроджені вади серця (найбільш часто – надклапанний стеноз аорти (55 %) та стеноз легеневої артерії (60 %). До інших

структурних аномалій, які зустрічаються у пацієнтів із СВБ відносяться: дефект міжшлуночкової перегородки (8-21 %), пролапсмітрального клапана (15 %) та аортальна недостатність (10 %), гіпоплазія аорти [6, 7, 17, 18]. З 2-5 років виявляється гіпертрофічна кардіоміопатія, часто розвивається артеріальна гіпертензія (40-50 %)



[5, 12, 17]. Неструктурні серцево-судинні проблеми, які є поширеними, включають системну гіпертензію, яка зустрічається у 40-50 % хворих [11, 16]. Стеноз ниркової артерії зустрічається у 7-58 % пацієнтів і може бути значущим фактором розвитку системної гіпертензії [6, 11].

За результатами дослідження Геттінгенського університету (Німеччина) відомо, що випадки раптової смерті у пацієнтів які страждають на СВБ становлять 1:1000 пацієнтів і часто пов'язані з застосуванням седативних препаратів або анестезії під час кардіохірургії. Даний показник у 25-100 разів вищий, ніж у загальній популяції відповідного віку [6, 8]. До факторів, які пов'язані з високим ризиком зупинки серця та смерті в більшості випадках відносять двосторонню обструкцію вихідного тракту та стеноз коронарних артерій [6, 16, 17].

**Опорно-руховий апарат та зв'язки.** У дітей з СВБ часто спостерігаються дифузна м'язова гіпотонія та пов'язані з нею зміни скелета: довга шия, низька талія, опущені плечі; вузька та впала грудина, кіфосколіз, гіперлордоз; Х-подібні ноги, сплюснення стоп, клишоногість, вальгусна деформація I-го пальця на стопах [1, 4]. Внаслідок дисплазії сполучної тканини частими є пахові та пупкові грижі, дивертикули кишечника, сечового міхура, пролапс прямої кишки, гіпермобільність суглобів [20]. Характерною ознакою є скрипучий тембр голосу, що пов'язано з порушенням еластичності голосових зв'язок [21].

**Нирки та сечовивідні шляхи.** При СВБ описані наступні зміни з боку нирок та сечовивідних шляхів: дивертикули сечового міхура, гіпоплазія нирки, міхурово-сечоточниковий рефлюкс, гіперкальціурія, нефрокальциноз, нефролітаз, ниркова недостатність [24]. Ризик структурних аномалій нирок і сечовивідних

шляхів збільшується в 12-36 разів при СВБ порівняно з нормальною популяцією [25, 26].

**Ендокринні порушення** при СВБ включають ідіопатичну гіперкальціємію (у 15-50 % хворих), гіперкальціурію (у 30 %), гіпотиреоз, раннє статеве дозрівання; у дорослих можливий розвиток цукрового діабету. Гіперкальціємія сприяє роздратованості, блювоті, закрепам, м'язовим судомам. Гіперкальціурія може ускладнюватися нефрокальцинозом та нефролітазом, у важких випадках з порушенням функції нирок [5, 24-26].

**Шкіра та її придатки.** У дітей з СВБ можуть спостерігатися квола шкіра, гіпоплазія нігтів, рання сивина волосся голови [1, 4, 21, 27].

**Шлунково-кишковий тракт.** У перші 2 роки життя діти погано їдять, у них часто буває блювота, закрепи, які змінюються діареєю. Вони постійно відчують спрагу. Нерідко ці ознаки поєднуються з порушенням обміну речовин: підвищення в крові вмісту кальцію та холестерину. На 3-му році життя соматичний стан дітей покращується, але більш яскраво проявляється відставання в психомоторному розвитку [4, 8, 21].

Абдомінальний больовий синдром нерідко відмічається у дітей із СВБ. Серед можливих причин його появи – рефлюкс-езофагіт, грижа стравохідного отвору діафрагми, виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, ішемічна хвороба кишківника, хронічний закреп, дивертикуліт тощо [4, 21].

В доступних наукових джерелах наводиться три системи оцінювання клінічних ознак для первинної діагностики СВБ [28-30]. У таблиці наведені критерії синдромологічної діагностики СВБ згідно of American Academy of Pediatrics (2001) [31].

Таблиця

Система оцінювання фенотипу для діагностики СВБ [31]

Ріст, розвиток, харчування (в анамнезі та наразі) (3 з 5 пунктів – 1 бал)
1. Переношеність більше 41 тиж.
2. Ріст та вага менше 5 перцентилі
3. Блювота та гастро-езофагеальний рефлюкс
4. Тривалі колики (тривалістю більше 4 хвилин)
5. Хронічний закреп
Поведінка та нервово-психічний розвиток (3 з 6 пунктів – 1 бал)
1. Надмірна дружелюбність
2. Гіперакузія
3. Тривожність
4. Затримка розвитку та розумова відсталість
5. Порушення зорової орієнтації
6. Затримка розвитку мовлення з наступною надмірною говірливістю
Черепно-ліцеві ознаки (8 з 17 пунктів – 3 бала)
1. Бітемпоральне звуження (стиснення)
2. Епікант, пласке перенісся
3. Страбізм (наразі та в анамнезі)
4. Короткий ніс та «відкриті» ніздрі
5. Повні щоки
6. Довгий фільтр
7. Маленькі широко розставлені зуби
8. Широкий рот
9. Велика мочка вуха
10. Широке чоло
11. Припухлі повіки
12. Зірчастий малюнок райдужки

13. Припіднятий кінчик носа
14. Гіпоплаія виличної кістки
15. Пухлі губи
16. Невірний прикус (малоклюзія)
17. Маленька щелепа
Серцево-судинна система – данні ЕхоКГ (1 з 2 пунктів – 5 балів)
1. Надклапанний стеноз аорти
2. Стеноз гілок легеневої артерії
Серцево-судинна система (1 з 3 пунктів – 1 бал)
1. Інші вроджені вади серця
2. Серцевий шум
3. Гіпертензія
Дисплазія сполучної тканини (2 з 6 пунктів – 2 бали)
1. Хриплий голос
2. Пупкова кила
3. Дивертикул кишечника або сечового міхура
4. Довга шия або похилі плечі
5. Обмеження або розбавтаність суглобів
6. Випадіння прямої кишки
Рівень кальцію (1 з 2 пунктів – 2 бали)
1. Гіперкальціємія
2. Гіперкальціурія

Відповідно до представлених критеріїв, якщо оцінка менше 3, синдром Вільямса-Бойрена малоймовірний; якщо бал  $\geq 3$ , слід розглянути аналіз FISH. Середній бал для СВБ становить 9 (стандартне відхилення 2,86). При виявленні надклапанного стенозу аорти пацієнта слід направити до генетика для молекулярно-генетичного дослідження [31].

**Діагностика.** При підозрі на СВБ необхідно провести комплексне обстеження, яке включає: оцінку фізичного та психічного розвитку; визначення у сироватці крові рівня кальцію, азоту сечовини, креатиніну, тиреотропного гормону, вільних T3 та T4 гормонів, рівня цукру; проведення ото-акустичної емісії/аудиограми; огляд очного дна; ЕхоКГ, електрокардіограми [21]. Для підтвердження діагнозу СВБ слід провести молекулярно-генетичне тестування: пошук делеції в регіоні 7q11.23 методом флуоресцентної гібридації *in situ* (FISH). Хромосомний мікроматричний аналіз – сучасний діагностичний тест, який може бути використаний для виявлення делеції та визначення її розміру [7, 18, 21, 32, 33].

Пацієнти з СВБ частіше потрапляють у поле зору спеціалістів у дитинстві. За даними доступної літератури СВБ діагностується зазвичай у дітей віком старше року. Середній вік на момент постановки діагнозу приблизно становив 5 роки: 1 рік – у випадку наявності вроджених вад розвитку серця, та 10 років – у разі розумової відсталості та/або аномального нейропсихологічного профілю без очевидних вроджених вад розвитку серця [32]. Вік пацієнтів, у якому вперше виявляють СВБ, знизився у країнах з широким використанням сучасних молекулярно-генетичних методів обстеження – FISH та хромосомний мікроматричний аналіз [8, 21].

**Диференційна діагностика.** Важливо виключити інші розлади нервової системи, які можуть нагадува-

ти СВБ: фетальний алкогольний синдром, синдром Ді Джорджа (делеція 22q11.2), синдром Нунан, синдром Сміта-Магenezиса, синдром Кабукі, синдром Маршалла. Аутосомно-домінантний надклапанний аортальний стеноз є ще одним захворюванням, яке слід виключити, оскільки він являє окреме захворювання [7].

**Лікування.** Ефективне лікування та спостереження дітей з СВБ вимагає міждисциплінарного підходу та команди спеціалістів за наступними напрямками:

1. Медико-генетична допомога включає медико-генетичну консультацію родин в яких є хворий на СВБ; визначення генетичного дефекту та верифікацію діагнозу. Якщо один із батьків має СВБ, або є носієм збалансованої хромосомної перебудови, яка зачіпає частину хромосоми 7 (7q11.23) – рекомендується пренатальне молекулярно-генетичне дослідження плоду [21, 23, 29].

2. **Кардіологія та кардіоторакальна хірургія:** при народженні діти з СВБ часто потребують кардіологічної допомоги з приводу надклапанного стенозу аорти, що вимагає операції на відкритому серці кардіоторакальним хірургом. Після операції пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом кардіолога через ризик гіпертензії та артеріопатії, які також можуть призвести до стенозу легеневої артерії, недостатності мітрального клапана та стенозу ниркової артерії. Консервативні лікувальні заходи з використанням гіпотензивних препаратів проводяться з метою лікування артеріальної гіпертензії [5-10, 11, 16-18, 21].

3. **Ендокринологія:** ендокринологи часто лікують гіперкальціємію, гіпотиреоз і зниження росту у пацієнтів із СВБ. Через ризик гіперкальціємії необхідна модифікація дієти та збільшення питного режиму на 50 % більше вікових потреб, призначення препаратів магнію, а також застосування при необхідності пероральних

кортикостероїдів або внутрішньовенне введення бі-фосфонатів (памідронат). Рівень кальцію у пацієнтів вимагає ретельного контролю, оскільки дієта з низьким вмістом кальцію може призвести до рахіту. Якщо очевидний низький зріст дитини, лікування гормоном росту також може бути корисною. Ендокринолог регулярно контролює рівень глюкози та функцію щитовидної залози. Дітям із СВБ часто потрібна замісна терапія гормонами щитовидної залози [7, 19, 21].

4. **Нефрологія:** якщо внаслідок гіперкальціурії розвивається конкремент у нирках, необхідно звернутися до нефролога для проведення літотрипсії [21, 24-26].

5. **Гастроентерологія:** направлення до гастроентеролога є виправданим для дітей, які мають проблеми з годуванням, оскільки їм може знадобитися постійний зонд. Лікування синдрому абдомінального болю проводиться в залежності від причин його розвитку [5, 21, 23, 33].

6. **Дієтологія:** немовлята з проблемами вигодовування часто потребують лікування і консультації з дієтологом [21].

7. **Психіатрія:** рекомендується психіатричне обстеження, щоб визначити потребу в медикаментах або психотерапії для лікування супутніх психічних розладів [2, 23].

8. **Стоматологія та ортодонція:** через ризик неправильного прикусу та зубних аномалій також рекомендується звернутися до ортодонта та/або стоматолога [13, 21].

9. **Допоміжні послуги:** у зв'язку з порушенням нервового розвитку та інтелектуальною відсталістю діти з СВБ часто потребують спеціальних освітніх програм, ерготерапії, фізичної терапії, логопедії і сенсорної інтеграції [2, 3, 8, 15]. Для всіх дітей з розладами нейророзвитку рекомендована перевірка слуху та зору. Діти із СВБ мають ризик гіперметропії та рецидиву середнього отиту; тому вони потребують планового тестування на втрату слуху та зору [2, 3, 5, 8, 13, 15, 22].

10. Акушерство та гінекологія: вагітності жінок із СВБ відносяться до групи високого ризику розвитку ускладнень. Вагітним жінкам з СВБ проводять комплексний моніторинг серцево-судинної та сечовидільної систем у зв'язку з високим ризиком розвитку аритмії,

серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби та інфекцій сечовивідних шляхів. Проведення пренатального УЗД-скринингу плоду є рекомендованим для жінок із СВБ [33].

**Прогноз.** Прогноз відносно сприятливий, можлива часткова соціальна адаптація. Захворюваність при СВБ значною мірою зумовлена наявністю артеріопатії та ВВР серця. Пацієнти з СВБ можуть жити напів-самостійно і часто бути працездатними [7].

Частіше за все синдром виникає спорадично, тому ризик повторного народження в родині дитини з таким же захворюванням оцінюється як низький. Що стосується успадкування, існує 50 % ймовірність того, що батьки з СВБ «передадуть» мікрodelецію своїм дітям. Якщо в одного з батьків є одна дитина з СВБ, але батько не захворів, ризик того, що брат або сестра захворіють на СВБ, є низьким [21].

### Клінічний випадок

У статті представлено рідкісний випадок синдрому Вільямса-Бойрена у монохоріальній діамніотичній дівчині. Клінічний випадок опубліковано за згодою батьків із дотриманням принципів біоетики, що підтверджено протоколом Комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету.

На консультацію до лікаря-генетика лікарем-дитячим-неврологом були спрямовані дві 10-ти місячні дівчинки – монохоріальні діамніотичні близнюки, з вродженими вадами розвитку, затримкою фізичного і психомоторного розвитку. При огляді дівчаток виявлені специфічні черепно-лицеві дизморфізми: епікант, пласке широке перенісся, косоокість, короткий ніс з відкритими ніздрями, повні щоки, довгий фільтр, маленькі широко розставлені зуби, макростомія, деформація вух, широке чоло, припухлі повіки, зірчастий малярний райдужки, припіднятий кінчик носа, пухлі губи.

За даними УЗД у обох дівчаток присутні наступні вроджені вади розвитку: стеноз легеневої артерії, відкритий овальний отвір, додаткова селезінка. Біохімічний аналіз крові: гіперкальціємія.



Рис. 3, 4. Фенотипові ознаки СВБ у монохоріальних близнюків

Родинний анамнез. Діти народилися на 37-38 тижні гестації природним шляхом від п'ятої незапланованої вагітності, яка перебігала на фоні хронічної фето-плацентарної недостатності, опасистості II ступеня. Мати під час вагітності знаходилась на обліку в жіночій консультації акушерського стаціонару. Попередні вагітності завершилися народженням здорових дітей (хлопчик та дві дівчинки). Вік матері та батька на момент народження дітей – 28 та 29 років відповідно. Батьки здорові. Мати до зачаття не працювала, батько працював будівельником. Шкідливі звички, кровноспорідненість шлюбу батьки заперечують. Спадковість по лінії матері обтяжена наявністю цукрового діабету, батька – онкопатологією.

Історія хвороби. Перша дитина з двійні народилася з масою тіла 2050 г, довжиною тіла 45 см, обводом голови 32 см, обводом грудної клітки 27 см. Оцінка за шкалою Апгар склала 8/9 балів. Друга дитина з двійні народилася з масою тіла 2250 г, довжиною тіла 48 см, обводом голови 31 см, обводом грудної клітки 28 см. Оцінка за шкалою Апгар склала 8/9 балів. При оцінці антропометричних показників перша дитина відповідала категорії дітей з малою масою тіла до терміну гестації, друга дитина – категорії дітей з малою масою тіла при народженні. Відповідно до оцінки морфо-

функціональної зрілості за новою шкалою Баллард зрілість дітей відповідала 37 тижням гестації.

У неонатальному періоді I-й з двійні дівчинці встановлено клінічний діагноз: «Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, гострий період, синдром пригнічення ЦНС; кон'югаційна жовтяниця; вроджена вада серця: стеноз легеневої артерії (тиск 40 мм рт. ст.), відкритий овальний отвір (3-4 мм), недостатність кровообігу I ступеня; мала маса тіла до терміну гестації; I-ша з двійні». У II-ої з двійні дівчинки діагностовано: «Ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, гострий період, синдром пригнічення ЦНС; слизово-гнійний кон'юнктивіт обох очей; кон'югаційна жовтяниця; вроджені вади серця: стеноз легеневої артерії (тиск 32 мм рт. ст.), відкритий овальний отвір (3-4 мм); недостатність кровообігу I ступеня; II-га з двійні».

На підставі клінічних даних, черепно-лицьових дисморфізмів та проведеній портретній діагностиці за допомогою програми Face2Gene було запідозрено синдром Вільямса-Бойрена.

Діагноз був підтверджений FISH-методом з використанням локус специфічних міток до хромосоми 7: ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN-) (рис. 5,6). Для визначення розміру делеції та втрачених генів рекомендовано проведення хромосомного мікроматричного аналізу.

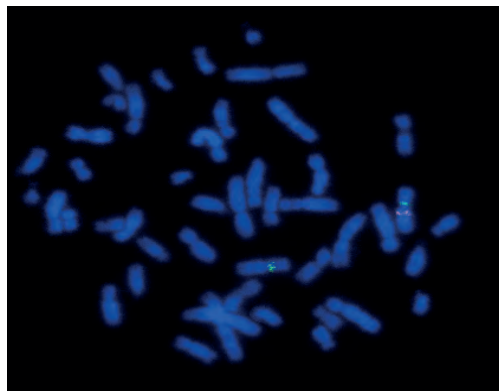
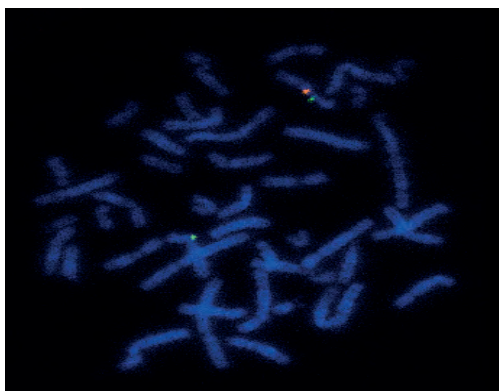


Рис. 5,6. Результат молекулярно-цитогенетичного дослідження периферичної крові близнюків

Локус-специфічні мітки до хромосоми 7: ELN (7q11.23, червона) та EGFR (7p11.2, зелена). Використані набори флуоресцентних міток: MetaSystems; Кількість проаналізованих метафаз для кожної суміші міток: 20

Лікування та реабілітація

Кардіолог та кардіохірург. 1-ша з двійні дівчинка прооперована у віці 10 місяців – проведено розширення висхідної аорти та розширення кільця та стовбура легеневої артерії. 2-га з двійні дівчинка прооперована у віці 1 року – проведено операцію висхідної аортопластики. Після оперативного лікування дівчатка знаходилися під спостереженням лікаря-кардіолога. У віці 1 року 1 місяця діти проходили стаціонарне лікування у кардіоревматологічному відділенні з причин ознак серцевої недостатності на фоні залишкової патології після оперативної корекції вади серця та затримки фізичного розвитку.

Дитячий невролог. Спостереження близнят з приводу затримки психомоторного розвитку.

Педіатр. Консультація близнят у віці 1 року 2 місяців. Мати висловлювала скарги на швидку втомлюваність дітей, поганий апетит, затримку фізичного та статокінетичного розвитку. При огляді у дітей відмічена ви-

ражена гіпотонія, гіпорексія. При оцінці фізичного розвитку за перцентильними таблицями встановлено, що маса/ріст першої дитини становлять 6680 г/67 см (-2DS), параметри другої дитини – 6980 г/68 см (-2DS).

Нефролог. У нефрологічне відділення дитячої лікарні на стаціонарне лікування діти поступили у віці 1 рік 3 місяці зі скаргами на млявість, поганий апетит, субфебрильну температуру. Стан дітей при надходженні розцінено як середньої тяжкості за рахунок інтоксикаційного, сечового та анемічного синдромів. Діти випивають до 300 мл рідини, дитячі суміші – до 100 мл кожні 3 години.

На момент огляду двійні: діти правильної астеничної статури, дефіцит маси тіла до 15 %, неспокійні, примхливі. Шкіра чиста, бліда, язик обкладений білим нальотом, повіки незначно набряклі, периферичні вузли не пальпуються. Специфічні черепно-лицьові дисморфізми («обличчя ельфа»). Над легеньми вислуховується везикулярне дихання здійснюється рівномірно у всіх відділах легень. Тони серця ритмічні, ослаблені, систолічний шум. Печінка до краю дуги; живіт доступний для пальпації, симптом Пастернацького позитивний; сеча при сечовипусканні жовта, з неприємним запахом; дефекація нормальна.



Біохімічне дослідження крові. У обох близнюків виявлено підвищення рівня лужної фосфатази, фосфору, кальцію, лактатдегідрогенази. При дослідженні сечі виявлено лейкоцитурію, еритроцитурію, фосфатурію; при бактеріальному дослідженні сечі висіяна кишкова паличка.

УЗД нирок виявило різницю в їх розмірах та помірну гіпоплазію. Контури обох нирок деформовані, ехогенність паренхіми підвищена, позитивний симптом «гіперехогенних пірамідок».

Обом дітям встановлено клінічний діагноз: Основний: Хронічна хвороба нирок, стадія III. Ускладнення: Інфекція сечових шляхів неуточної локалізації. Супутній: Синдром Вільямса-Борена. Стеноз легеневої артерії, стан після оперативного лікування. Залізодефіцитна анемія. Помірна білково-енергетична недостатність. Додаткова селезінка. Нефрокальциноз.

Після проведеного обстеження та лікування діти виписані додому з рекомендаціями (спостереження неврологом, кардіологом, нефрологом та сімейним лікарем).

З метою визначення функції нирок в динаміці та корекції патогенетичної терапії діти проходять планову госпіталізацію в нефрологічному відділенні дитячої лікарні. Також діти щороку проходять обстеження в ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» та отримують рекомендації щодо профілактики інфекційного ендокордиту та контролю за роботою серця та судин.

## Висновки.

1. Синдром Вільямса-Борена – рідкісне захворювання, що зустрічається в популяції з частотою 1:7500-10000 немовлят, характеризується наявністю особливого фенотипу та мультисистемного ураження: «обличчя ельфа»;

## Література:

1. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. 1st ed. Springer Verlag; 2005. 1076 p.
2. Jaeger G, Røjvik A, Hjelmskjold E, Hansla A, Falkman KW. Consequences of rare diagnoses for education and daily life: development of an observation instrument. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):165. doi: 10.1186/s13023-022-02303-y
3. Tarani L, Rasio D, Tarani F, Parlapiano G, Valentini D, Dylag KA, et al. Pediatrics for disability: a comprehensive approach to children with syndromic psychomotor delay. *Current Pediatric Reviews.* 2022;18(2):110-20. doi: 10.2174/1573396317666211129093426
4. Hamosh A. Williams-Beurensyndrome. WBS. OMIM. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders[Internet]. 2019[update 2020 Dec 10; cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://omim.org/entry/194050>
5. Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrom. *Am J MedGenet C SeminMedGenet.* 2007;145C(3):280-90. doi:10.1002/ajmg.c.30139
6. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams Syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):483-90. doi: 10.1111/pan.13620
7. Wilson M, Carter IB. Williams Syndrome[Internet]. In: *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2023[cited 2024 Jan 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/>
8. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z
9. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation.* 1961;24:1311-8. doi: 10.1161/01.cir.24.6.1311
10. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1606-15. doi: 10.1172/JCI35309
11. Sivasubramanian R, Meyers KE. Hypertension in children and adolescents with Turner syndrome (TS), neurofibromatosis 1 (NF1), and Williams syndrome (WS). *Curr Hypertens Rep[Internet].* 2021[cited 2024 Apr 7];23(4):18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-021-01136-7> doi: 10.1007/s11906-021-01136-7
12. Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:1178-97. doi: 10.1007/s00018-008-8401-y
13. Alessandra P, Altieri F, Giovannoni D, Di Giorgio R, Barbato E, Galluccio G, et al. Williams syndrome: oral findings and orthodontic management of a rare disease. *IJDOS.* 2021;8(8):3690-4. doi: 10.19070/2377-8075-21000756
14. Von Beust G, Laccone FA, Andriano M, Wessel A. Clinical aspects and genetics of Williams-Beuren syndrome. Clinical and molecular genetic study of 44 patients with suspected Williams-Beuren syndrome. *Klin Padiatr.* 2000;212(6):299-307. doi: 10.1055/s-2000-9605
15. Perfect MM, Riccio CA, Bray MA, editor. Health-related disorders in children and adolescents: A guidebook for educators and service providers. 2nd ed. American Psychological Association; 2023. Chapter. Gilson CB, Monkaba T, Mello MP, Pegg R. Williams syndrome. p. 221-7. doi: <https://doi.org/10.1037/0000349-026>
16. Colins RT. Cardiovascular Disease in Williams Syndrome. *Circulation.* 2013;127(21):2125-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064

вроджені вади серцево-судинної системи; розумова відсталість; зміни в опорно-руховому апараті; гіперкальціємія. Діагноз встановлюють синдромологічно і підтверджують молекулярно-цитогенетичними методами.

2. У зв'язку з вродженими вадами серця та враховуючи високу частотою аномалій нирок і сечовивідних шляхів при СВБ рекомендовано систематичне спостереження кардіологом та нефрологом з застосуванням лабораторного та ультразвукографічного обстеження пацієнтів.

3. Наведений клінічний випадок СВБ, підтвердженого FISH у 10-місячної монохоріальної діамніотичної дівчинки, свідчить про поєднану патологію різних систем організму. В обох дітей діагностовано черепно-лицевий дисморфізм («обличчя ельфа»), затримку фізичного та психомоторного розвитку, стеноз легенів, відкритий овальний отвір, артеріальну гіпертензію, інфантильну гіперкальціємію, гіперкальціурію, ускладнену нефрокальцинозом, аномалії зору (косокість), додаткову селезінку.

4. У пацієнтів із СВБ визначення генетичної мутації, її розміру та її походження має важливе значення для медико-генетичного консультування. Рання верифікація СВБ дає можливість надати персоналізований прогноз щодо життя та розвитку дитини, а також своєчасно визначити оптимальні шляхи лікування та адаптації; надати консультативну допомогу батькам при плануванні наступного народження дітей у родині.

5. Діагностика, лікування та адаптація пацієнтів з СВБ потребує міждисциплінарної команди фахівців.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.



17. Dadlani GH, Mercado C, Roberts V, Blackwelder H, Erickson K, Shrimpton G, et al. Cardiovascular screening in Williams syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology*[Internet]. 2020[cited 2024 Mar 7];58:101267. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1058981320301363?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101267
18. Min S, Kinnear C, D'Alessandro LCA, Bouwmeester J, Yao R, Chiasson D, Keeley F, et al. Genetic diagnosis and the severity of cardiovascular phenotype in patients with elastin arteriopathy. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*[Internet]. 2020[cited 2024 Mar 7];13: e002971. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCGEN.120.002971?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCGEN.120.002971?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org) doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002971
19. Yao D, Ji C, Chen W, Li M, Zhao Z-Y. Physical growth and development characteristics of children with Williams syndrome aged 0-24 months in Zhejiang Province. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(3):233-7. doi: 10.1515/jpem-2018-0185
20. Ito Y, Ito T, Kurahashi N, Ochi N, Noritake K, Sugiura H, et al. Gait characteristics of children with Williams syndrome with impaired visuospatial recognition: a three-dimensional gait analysis study. *Exp Brain Res*. 2020;238(12):2887-95. doi:10.1007/s00221-020-05946-0
21. Morris CA, Braddock SR, Council on genetics. *Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome*. *Pediatrics*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 6];145(2): e20193761. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/2/e20193761/68224/Health-Care-Supervision-for-Children-With-Williams?autologincheck=redirected> doi: 10.1542/peds.2019-3761
22. Silva LAF, Kawahira RSH, Kim CA, Matas CG. Abnormal auditory event-related potentials in Williams syndrome. *Eur J Med Genet*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 6];64(3):104163. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176972122100029X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104163
23. Hopkins B, Geandu E, Linkenauger S, editor. *The Cambridge Encyclopedia of Child Development*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2017. Chapter. from Part IX Developmental pathology. Skwerer DP. Williams syndrome p.736-42. doi: 10.1017/9781316216491.116
24. Sammour ZM, Gomes CM, de Bessa J Jr, Pinheiro MS, Kim CA, Hisano M, et al. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol*. 2014;10(5):804-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.01.013
25. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;63(1):301-4. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19960503)63:1%3C301::aid-ajmg49%3E3.0.co;2-p
26. Stathaki M, Papadopoulou E, Koukouraki S, Sifakis S, Papadaki E, Kalmanti M, et al. Pelvic hypoplastic kidney in a patient with Williams-Beuren syndrome. *Hell J Nucl Med*. 2011;14(2):160-2.
27. Kozel BA, Bayliss SJ, Berk DR, Waxler JL, Knutsen RH, Danback JR, et al. Skin findings in Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 2014;164A(9):2217-25. doi: 10.1002/ajmg.a.36628
28. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet*. 1995;57(1):49-53.
29. Sugayama SMM, Leone C, Chaffaille MLLF, Okay TS, Kim CA. Williams syndrome. Development of a new scoring system for clinical diagnosis. *Clinics*. 2007;62(2):159-66. doi: 10.1590/S1807-59322007000200011
30. Leme DES, Souza DH, Mercado G, Pastene E, Dias A, Moretti-Ferreira D. Assessment of clinical scoring systems for the diagnosis of Williams-Beuren syndrome. *Genet Mol Res*. 2013;12(3):3407-11. doi: 10.4238/2013.September.4.7
31. *Health Care Supervision for Children with Williams syndrome*. *American Academy of Pediatrics*. 2001;107(5):1192-204. doi: 10.1542/peds.107.5.1192
32. Ferrero GB, Biamino L, Sorasio L, Banaudi E, Peruzzi L, Forzano S, et al. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. *Eur J Med Genet*. 2007;50(5):327-37. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.05.005
33. Lv X, Yang X, Li L, Yue F, Zhang H, Wang R. Prenatal diagnosis of 7q11.23 microdeletion: Two cases report and literature review. *Medicine*[Internet]. 2023[cited 2024 Feb 7];102(43): e34852. Available from: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/10270/prenatal\\_diagnosis\\_of\\_7q11\\_23\\_microdeletion\\_two.84.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/10270/prenatal_diagnosis_of_7q11_23_microdeletion_two.84.aspx) doi: 10.1097/md.00000000000034852

## WILLIAMS-BEUREN SYNDROME AND COMBINED PATHOLOGY IN MONOCHORIAL TWINS (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE)

*I. V. Lastivka<sup>1</sup>, V. V. Antsupova<sup>2</sup>, A. H. Babintseva<sup>1</sup>, O.I. Yurkiv<sup>1</sup>, L. P. Sheiko<sup>3</sup>,*

*L. I. Brisevac<sup>3</sup>*

*Bukovinian State Medical University<sup>1</sup> (Chernivtsi, Ukraine),  
Bogomolets National Medical University<sup>2</sup>,  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine<sup>3</sup> (Kyiv, Ukraine)*

### Summary.

The widespread introduction of molecular genetic research methods into health care practice has made it possible to diagnose rare microdeletion syndromes in patients with multiple congenital malformations..

**Aim of the study** is to present the results of a literature search and demonstrate a clinical observation of Williams-Beuren syndrome in 10-month-old monozygotic twins with congenital malformations of the cardiovascular system in combination with kidney pathology and an additional spleen.

**Results.** Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare congenital disorder characterized by specific craniofacial dysmorphisms (elphic face) and a hoarse voice in combination with cardiovascular damage, mental retardation, musculoskeletal disorders, and hypercalcemia. WBS occurs in the population with a frequency of 1:7,500-1000 infants.

The presence of a specific phenotype is associated with a hemizygous microdeletion of the long arm of chromosome 7 at region 7q11.23. The size of the deletion varies from 1.5 to 1.8 Mb and results in the loss of several neighboring genes. The diagnosis is made syndromologically and confirmed by modern molecular cytogenetic methods. Pathologically significant WBS mutations include loss of the ELN gene and loss of neighboring genes such as LIMK1, RFC2, BAZ1B, GTF2I, STX1A, CLIP2, GTF2IRD, NCF.

Haploinsufficiency of ELN gene is the main marker of WBS and causes insufficient synthesis of elastin protein, which leads to development of pathology of heart and blood vessels (elastin arteriopathy), disorders of connective apparatus of joints, abnormalities of vocal cords and skin. LIMK1 hemizygosity is associated with impaired visual-spatial constructive cognition. Deletion of the RFC2 gene can cause growth retardation and developmental delay. Reduced intelligence can be caused by a mutation of the GTF2I gene and

hypercalcemia by a mutation of the BAZ1B gene. The phenotypic manifestations of WBS are also thought to be influenced by the reduced expression of flanking intact genes.

The diagnosis, treatment, and adjustment of patients with WBS require an interdisciplinary team of specialists.

The presented clinical case demonstrates multisystem pathology in 10-month-old monozygotic twins in whom Williams-Beuren syndrome was clinically diagnosed and confirmed by FISH: ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN-).

**Conclusion.** To confirm the genetic component in congenital multisystem pathology, it is necessary to use modern molecular genetic diagnostic methods. Determination of genetic mutation, its size and origin is important for medical genetic counseling. Early confirmation of the WBS allows to make an individual prognosis of the child's life and development, as well as to determine in time the optimal methods of treatment and adaptation, and to advise the parents in planning the next birth of children in the family.

**Key words:** Williams-Beuren Syndrome; Congenital Malformations; Pulmonary Artery Stenosis; Supravalvular Stenosis of the Aorta; Hypercalcemia; Nephrocalcinosis; FISH-method; Elastin Gene ELN.

**Контактна інформація:**

**Ластівка Ірина Володимирівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** lastivkairina@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791>

**Анцупова Віта Вячеславівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).

**e-mail:** vitaantsupova@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7849-2602>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500>

**Бабінцева Анастасія Генадіївна** – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/GLR-5882-2022>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

**Юрків Оксана Іванівна** – кандидат медичних наук, доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

**e-mail:** yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

**Researcher ID:** <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

**Шейко Лариса Павлівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна).

**e-mail:** lora.sheiko@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9004-9307>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1817123>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9939422900>

**Брішевац Людмила Іванівна** – асистент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ, Україна).

**e-mail:** ljudmilabrisevac@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5200-1852>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-5504-2018>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095>

**Contact Information:**

**Iryna Lastivka** – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** lastivkairina@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791>

**Vita Antsupova** – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pathophysiology of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** vitaantsupova@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7849-2602>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500>

**Anastasiya Babintseva** – Doctor of Medicine, Docent, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** babintseva@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>

**Researcher ID:** <http://www.researcherid.com/rid/GLR-5882-2022>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

**Oksana Yurkiv** – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor, Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**e-mail:** yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

**Researcher ID:** <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

**Larysa Sheiko** – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** lora.sheiko@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0001-9004-9307>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1817123>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9939422900>

**Ljudmila Brisevac** – Assistant Professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

**e-mail:** ljudmilabrisevac@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5200-1852>

**Researcher ID:** <https://www.webofscience.com/wos/author/record/W-5504-2018>

**Scopus Author ID:** <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095>

