DOI 10.11603/24116-4944.2024.2.15090
УДК 612.7+616.5/31

©М. Д. Процайло, І. О. Крицький, Т. О. Воронцова, В. Г. Дживак, П. В. Гощинський
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

СИНДРОМАЛЬНІ ПРОЯВИ МАЛЬФОРМАЦІЙ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Мета дослідження – вивчення маловідомих комбінацій фенотипових проявів диспластичних змін сполучної тканини, що не відображені в класичній структурі діагностики цієї патології – субтотальної гніздової алопеції, сімейної гіпоплазії емалі зубів, лейконіхії, гігроми колінних суглобів.

Матеріали та методи. Було вивчено амбулаторну та стаціонарну документацію дівчинки Д. віком 7 р., яка перебувала на обстеженні в комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради. Гіпермобільність суглобів (ГМС) оцінювали відповідно до методу Бейтона. Здійснювали 5 послідовних тестів суглобів кінцівок та хребта. Ступінь ГМС оцінювали у балах: 1–2 бали – норма; 3–5 – помірна; 6–9 – виражена. Для діагностики синдромального перебігу захворювання застосовували метод Брайтона, враховуючи різноманітні комбінації великих та малих клінічних критеріїв у поєднанні з ГМС. Для діагностики синдрому гіпермобільності суглобів (СГМС) необхідна наявність 2 великих або 1 великого та 2 малих, або 4 малих критеріїв.

Результати дослідження та їх обговорення. У дівчинки Д. віком 7 р. алопеція розпочиналася з невеликого вогнища облисіння на потилиці, яке протягом 6 місяців поступово збільшувалося, захопивши майже всю голову, крім невеликих ділянок біля вух, що найбільше відповідає субтотальній вогнищевій алопеції. При згинанні колінних суглобів появлялися щільноеластичні утвори по передньозовнішніх поверхнях суглобів із чіткими контурами, без ознак запалення, не болючі, розміром 4×3 см, – гігроми колінних суглобів. Тонус мускулатури знижений, надмірна рухомість суглобів (мізинців, колінних суглобів – помірна гіпермобільність суглобів). Сплощення грудного кіфозу та поперекового лордозу – синдром прямої спини. Нігтьові пластинки обох кистей покриті множинними малими точкоподібними заглибленнями із матовим відтінком – лейконіхія. При огляді ротової порожнини виявили білі плями на передніх зубах мами та дитини, отже, має місце гіпоплазія емалі зубів.

Висновки. Рідкісна комбінація гіпермобільності суглобів, субтотальної гніздової алопеції, сімейної гіпоплазії емалі зубів, лейконіхії, гігром колінних суглобів вказує на системність ураження сполучної тканини. Унікальність даного випадку полягає ось у чому: він показав, що класичні клінічні критерії дисплазії сполучної тканини обмежені й не враховують інших, не менш важливих клінічних проявів синдрому гіпермобільності суглобів.

Ключові слова: сполучна тканина; гігрома; алопеція; нігті; суглоб; синдром; зуби.

M. D. Protsailo, I. O. Krycky, T. O. Vorontsova, V. G. Dzhyvak, P. V. Hoshchynskyi
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SYNDROME MANIFESTATIONS OF CONNECTIVE TISSUE MALFORMATIONS

The aim of the study – to study the little-known combination of phenotypic manifestations of dysplastic changes in connective tissue, which are not reflected in the classical structure of diagnostics of this pathology – subtotal alopecia areata, familial hypoplasia of tooth enamel, leukonychia, hygroma of the knee joints.

Materials and Methods. The outpatient and inpatient documentation of a 7-years-old girl D., who was undergoing examination at the municipal non-profit enterprise «Ternopil Regional Children's Clinical Hospital» of the Ternopil Regional Council, was studied. Hypermobility of the joints (HMJ) was assessed according to the Beighton method. 5 consecutive tests of the joints of the limbs and spine were performed. The degree of HMJ was assessed in points: 1–2 points – the norm; 3–5 – moderate; 6–9 – pronounced. To diagnose the syndrome course of the disease, the Beighton method was used, taking into account various combinations of large and small clinical criteria in combination with HMJ. For the diagnosis of joint hypermobility syndrome (SHMJ), the presence of 2 major, or 1 major and 2 minor, or 4 small criteria is required.

Results and Discussion. In a girl D., 7 years old, alopecia began with a small focus of baldness on the back of the head, which gradually increased over 6 months, capturing almost the entire head, except for small areas near the ears, which is most consistent with subtotal alopecia areata. When bending the knee joints, densely elastic formations appeared on the anteroexternal surfaces of the joints with clear contours, without signs of inflammation, not painful 4×3 cm, – hygroma of the knee joints. Muscle tone is reduced, excessive mobility of the joints (little fingers, knee joints – moderate hypermobility of the joints). Flattening of thoracic kyphosis and lumbar lordosis is a straight back syndrome. The nail plates of both hands are covered with multiple small pinpoint depressions with a matte tint – leukonychia. During the examination of the oral cavity, white spots were found on the child's front teeth – hypoplasia of tooth enamel.

Conclusion. A rare combination of joint hypermobility, subtotal alopecia areata, familial hypoplasia of tooth enamel, leukonychia, knee hygromas, indicates systemic connective tissue damage. The uniqueness of this case is that it showed that the classical clinical criteria for connective tissue dysplasia are limited and do not take into account other equally important clinical manifestations of joint hypermobility syndrome.

Key words: connective tissue; hygroma; alopecia; nails; joint; syndrome; teeth.

ВСТУП. Вивченню стану сполучної тканини в останні роки надають великого значення [1, 2]. Сполучну тканину (СТ) сучасна наука розглядає як сукупність різних тканин, що мають спільне походження та будову. Понад 50 % маси тіла людини становить СТ, яка формує каркас (опорно-руховий апарат), шкірні покриви, строму внутрішніх органів і разом із лімфою та кров'ю складає внутрішнє середовище організму. СТ об'єднує різні органи та системи в єдине ціле, що є необхідною умовою для процесів адаптації організму [3, 4].

Надзвичайно важлива місія СТ у морфогенетичних процесах росту, проліферації, коректної регенерації пошкоджених органів та частин тіла, особливо під час внутрішньоутробного розвитку, в перші роки життя дитини та в період статевого дозрівання [5, 6].

Різноманітність видів та функціональних особливостей СТ зумовлює широкий спектр синдромальних, фенотипових клінічних проявів захворювань. Розлади колагенезу в ембріональний та постнатальний періоди зумовлюють зміну структури та функції колагенових волокон, міжклітинного матриксу, що є причиною дисбалансу гомеостазу організму на тканинному, органному, організмовому рівнях [7, 8].

Розлади росту опороно-рухового апарату є основними проявами захворювань СТ. На сьогодні досить добре вивчено такі диференційовані спадкові захворювання СТ: уроджений недосконалий остеогенез; синдроми Марфана; Елерса – Данлоса; Стіклера; ахондроплазія. Якщо набір фенотипових ознак не відповідає клініці цих захворювань, то це є недиференційоване захворювання СТ, що найчастіше проявляється такими фенотипами: марфано-, елерсо-, MASS-подібним [9–12].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчення маловідомих комбінацій фенотипових проявів диспластичних змін сполучної тканини, що не відображені в класичній структурі діагностики цієї патології – субтотальної гніздової алопеції, сімейної гіпоплазії емалі зубів, лейконіхії, гігроми колінних суглобів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було вивчено амбулаторну та стаціонарну документацію дівчинки Д. віком 7 р., яка перебувала на обстеженні в комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради. Гіпермобільність суглобів (ГМС) оцінювали відповідно до методу Бейтона. Здійснювали 5 послідовних тестів суглобів кінцівок та хребта. Ступінь ГМС оцінювали у балах: 1–2 бали – норма; 3–5 – помірна; 6–9 – виражена. Для діагностики синдромального перебігу захворювання застосовували метод Брайтона, враховуючи різноманітні комбінації великих та малих клінічних критеріїв у поєднанні з ГМС. Для діагностики синдрому гіпермобільності суглобів (СГМС) необхідна наявність 2 великих або 1 великого та 2 малих, або 4 малих критеріїв. Отримана згода-заява від мами дитини на публікацію даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Клінічний випадок. Дівчинка віком 7 років. Від третьої доношеної вагітності, кесаревого розтину (перші дві вагітності – кесаревий розтин). Росла і розвивалася нормально. Скарги матері на потовщення колінних суглобів, які появилися без видимої причини 6 місяців тому. Поступово коліна «напухали». Спостережено підвищення температури, болю не було. Дитину лікував приватний лікар, їй втирали мазі, але видимого результату не відзначено.

При огляді розладів ходи не виявлено, рухи в колінних суглобах не обмежені, не болючі. Вісь кінцівок правильна. Довжина кінцівок однакова. При згинанні колінних суглобів появлялося сильне випинання шкіри по передньозовнішніх поверхнях суглобів латеральніше власних зв'язок надколінника (рис. 1).

Утвори мали щільноеластичну консистенцію, чіткі контури, без ознак запалення, не болючі, розміром 4×3 см. Ущільнення досягали найбільших розмірів при максимальному згинанні кінцівок і поступово зменшувалися та зникали при розгинанні ніг. Тонус мускулатури знижений, надмірна рухомість суглобів (мізинців, колінних суглобів – 4 бали, помірна ГМС). Сплощення грудного кіфозу та поперекового лордозу – синдром прямої спини.

Нігтьові пластинки обох кистей покриті множинними малими точкоподібними заглибленнями із матовим відтінком, як і у старшої сестрички. Дівчинка постійно носить глибоку шапочку (рис. 2).

Коли зняли шапочку, то побачили, що волосяний покрив на голові майже відсутній. Залишки рідного волосся

Рис. 1. Масивні гігроми передньої поверхні колінних суглобів.

Рис. 2. Субтотальна вогнищева алопеція.

розташовані по бокових поверхнях голови. Шкіра тонка, ніжна, із вираженою підшкірною венозною мережею кровопостачання. За словами мами, навесні вона помітила, що при розчісуванні утворилося невелике облисіння на потиличній ділянці, яке прогресивно збільшувалося впродовж 6 місяців, захопивши майже всю голову. У рідного дядька по материнській лінії має місце подібне облисіння, яке розпочалося в дитинстві.

Відповідно методу Брайтона, для діагностики синдрому гіпермобільності суглобів (СГМС) необхідна наявність 2 великих або 1 великого та 2 малих, або 4 малих критеріїв [9, 13]. У нашому випадку наявний тільки один великий критерій – синдром плоскої спини. Субтотальна гніздова алопеція, сімейна гіпоплазія емалі зубів, лейконіхії, гігроми колінних суглобів не відповідають ні малим, ні великим класичним критеріям, але не враховувати такі зміни неможливо, адже вони є прямими ознаками мальформацій зубів, волосся, нігтів, капсул суглобів – різних типів сполучної тканини. Тому такі зміни потрібно обов'язково враховувати при встановленні синдромального перебігу захворювання. На ґрунті більшої кількості обстежень такі ознаки доповнять великі та малі критерії методу Брайтона [10–13].

Попередній клінічний діагноз. Синдром гіпермобільності суглобів. Гніздова субтотальна алопеція. Лейконіхія. Сімейна форма гіпоплазії емалі зубів. Двобічні гігроми колінних суглобів. Синдром прямої спини.

Для уточнення діагнозу пропонували дослідження геному ДНК, але мати тимчасово відмовилася через високу вартість обстеження.

Облисіння, алопеція, – захворювання, при якому повністю або частково випадає волосся. Остаточна причина такого стану не відома. Найчастіше облисіння (95 %) зумовлене гормоном андрогеном, таку алопецію називають андрогенною [14, 15].

Рідко трапляється гніздова алопеція, що характеризується кількома вогнищами облисіння, які мають тенденцію до прогресування. Розрізняють декілька її видів: вогнищеву; багатовогнищеву; субтотальну; тотальну; універсальну (втрата волосся на всьому тілі). У нашому випадку алопеція розпочиналася з невеликого вогнища на потилиці, яке поступово збільшувалося, що найбільше відповідає субтотальній вогнищевій алопеції. Очевидно, цей стан втрати волосся має сімейний характер, адже у рідного дядька така ж алопеція [14, 15].

Зміни нігтьових пластинок (оніходистрофія) часто поєднуються з алопецією. Більшість науковців вважають, що це зумовлено генетичними чинниками [10]. Активація деяких генів, що відповідають за імунологічну сумісність, зумовлює синтез специфічних білків, які вмикають ряд патологічних імунних перетворень. Дослідження в цьому напрямку тривають. Зміни нігтьових пластинок у нашому випадку характеризувалися множинними поверхневими дуже дрібними точкоподібними дефектами на фоні матової поверхні нігтів, що характерно для лейконіхії [16].

При огляді зубів виявили білі плями на передніх зубах. Плями локалізувалися на нижній частині різців, овальної форми, із чіткими контурами. Точно такі ж плями виявили у мами й старшої сестрички. За даними літератури, остаточна причина білих плям на зубах не відома. Найчастіше це явище спостерігають при вживанні води та продуктів харчування, збагачених фтором – флюороз [12]. Дисбаланс мінерального обміну при дефіциті вітамінів, солей кальцію, фосфору може зумовити такі зміни [16, 17]. У нашому випадку, враховуючи сімейну схильність, має місце уроджена гіпоплазія емалі зубів (рис. 3).

Гігрома, суглобова грижа, – підшкірний, об'ємний утвір, різної величини та форми, розташований у ділянці суглоба. Причина цієї недуги остаточно не встановлена. Існують декілька теорій, які деякою мірою пояснюють патогенез утворення гігром [20, 21].

Відповідно до запальної теорії, міцність синовіальної оболонки зменшується внаслідок запалення, що зумовлює її випинання – утворення суглобової грижі [12, 20, 21]. Більшість науковців основну роль у виникненні гігроми вбачають у слабкості суглобової капсули, що зумовлено генетичними причинами. Оскільки суглоби ніг несуть основне навантаження, то стінки капсули розтягуються і утворюється мішкоподібна порожнина, що заповнюється суглобовою рідиною. Тому гігроми найчастіше утворюються в колінних і гомілковостопних суглобах [20, 21].

У нашому випадку дисплазія сполучної тканини була основною причиною слабкості стабілізувальних елементів колінних суглобів, що зумовило надмірну еластичність капсули суглобів із відповідною клінікою – гігромою колінних суглобів.

Рекомендації. Із метою профілактики прогресування уже наявних гігром колінних суглобів та появи нових, як тимчасовий захід колінні суглоби фіксують еластичними туторами, стягувальними еластичними бинтами. Заборонили стрибки, великі силові навантаження на ноги.

Рекомендовано планове оперативне лікування з метою видалення гігром колінних суглобів [20, 21]. Силові навантаження на нижні кінцівки повинні бути адекватними, помірними. Корисні плавання, їзда на велосипеді без великих фізичних зусиль, комплекс лікувальної фізкультури.

Не бажано відвідувати сауну, гарячі ванни, термальні озера, теплові процедури на колінні суглоби, що посилює

Рис. 3. Гіпоплазія емалі зубів у матері та дитини.

розтягнення і так надмірно еластичної сполучної тканини. Санаторне лікування в місцевості з посиленою інсоляцією та високою температурою не бажане. Корисні загартовування, прогулянки на прохолодному свіжому повітрі. Їжа повинна бути збалансованою, збагаченою білками, вітамінами, мінеральними компонентами.

Обов'язковий щорічний моніторинг стану здоров'я, що включає огляд стоматолога, дерматолога, ортопеда, педіатра.

Після генетичного обстеження (геному ДНК) буде встановлено остаточний клінічний діагноз із відповідними профілактичними та лікувальними рекомендаціями. *Якість життя* дівчинки знижена через виражений косметичний дефект волосяного покриву голови, нігтів, форми колінних суглобів і відповідні застереження щодо фізичних навантажень та способу життя.

Ефективних лікувальних засобів боротьби з алопецією не існує, тому користування перукою – найкращий вихід із цієї ситуації.

ВИСНОВКИ. 1. Поєднання алопеції, гіпоплазії емалі зубів, лейконіхії, гігром колінних суглобів, гіпермобільності суглобів вказує на системність ураження сполучної тканини.

2. Унікальність даного випадку полягає ось у чому: він показав, що класичні клінічні критерії дисплазії сполучної тканини обмежені й не враховують інших, не менш важливих клінічних проявів синдрому гіпермобільності суглобів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Незважаючи на те, що окреслено чіткі класичні алгоритми діагностики дисплазії сполучної тканини у практичній медицині, трапляються нові, маловідомі фенотипові прояви системного ураження сполучної тканини, тому пошук таких критеріїв триває, адже ця проблема ставить нові виклики на рівні сучасної медицини.

Відповідність матеріалів статті щодо проведення обстежень/досліджень/лікування нормам біоетики. При підготовці статті не проводилися наукові дослідження, які потребують висновку комісії з біоетики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синдром дисплазії сполучної тканини в системі диспансерного спостереження сімейного лікаря / М. Д. Процайло, І. Б. Чорномидз, І. М. Горішний, Т. О. Воронцова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2022. – № 1. – С. 95–98. DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.1.13258.

2. The Prevalence of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Senior Students / M. Protsailo, V. Dzhyvak, I. Krycky, P. Hoshchynskiy // Reabilitacijos mokslai: slauga, kineziterapija. – 2023. – 2 (29). – P. 69–81. DOI: https://doi.org/10.33607/rmske.v2i29.1426.

3. Черкас О. А. Основні принципи будови та організації сполучної тканини / О. А. Черкас, П. А. Кобеза, Д. Г. Марченко // Морфологія. – 2023. – № 1 (17). – С. 77–85. DOI: https://doi.org/10.26641/1997.2023.1.77-85.

4. Неттер Ф. Г. Атлас анатомії людини : 7-е вид. / Ф. Г. Неттер ; наук. ред. пер. Л. Р. Матушек-Варцеба, І. Є. Герасимюк, В. В. Кривецький, О. Г. Попадинець : Всеукраїнське спеціалізоване в-во «Медицина», 2020. – 736 с.

5. Павліна В. Гістологія: підручник і атлас з основами клітинної і молекулярної біології / В. Павліна, М. Росс. – К. : ВСВ «Медицина». – 8-е вид. : у 2 т. / пер. з англ. ; наук. ред. пер. О. Степаненко, Ю. Чайківський. – 2021. – 624 с.

6. Біохімія сполучної тканини / Н. В. Оберніхіна, А. Г. Михайлова, Т. П. Прадій, Т. С. Санжур. – Електронний ресурс : Бібліотека НМУ. – Режим доступу : https://ir.librarynmu.com>bitstream: Біохімія сполучної тканини.pdf. – 2020.

7. Руденко Ю. П. Застосування засобів фізичної терапії дітей із патологічними змінами зорового та опорно-рухового апаратів на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Ю. П. Руденко, О. М. Звіряка, А. М. Руденко // Проблеми здоров'я, фізичної реабілітації та ерготерапії : матеріали IV Всеукраїнської дистанційної науково-практичної інтернет-конференції. – Суми : В-во СуДПУ імені А. С. Макаренка, 2018. – С. 134–138.

8. Clinical features of connective tissue dysplasia, Osgood-Schlatter disease and multiple cortical disorders in a child / M. D. Protsailo, O. Ye. Fedortsiv, V. G. Dzhyvak, I. O. Krycky // Wiadomosci Lekarskie Medical Advances. – 2023. – 76 (8). August. – P. 1854–1860. DOI: 10.36740/Wlek202308120.

9. Марушко Ю. В. Синдром гіпермобільності суглобів у дітей / Ю. В. Марушко // Дитячий лікар. – 2012. – № 6 (19). – С. 40–44.

10. Поліморфізм проявів дисплазії сполучної тканини у дітей / М. Д. Процайло, І. Б. Чорномидз, Н. М. Гнатьо, Т. О. Воронцова // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2023. – № 2. – С. 49–56. DOI: 10.11603/ 24116-4944.2023.2.14337.

11. Multiple malformations due to dysplastic changes in connective tissue in children / M. Protsailo, V. Dzhyvak, I. Krycky [et al.] // Deka in Medicine. – 2024. – Vol. 1, № 2. – P. e275-e275. DOI: 10.69863/dim. 2024. e275.

12. Кравченко А. И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) / А. И. Кравченко // Травма. – 2014. – № 1. – Т. 15. – С. 118–124.

13. Поворнюк В. В. К вопросу о синдроме гипермобильности суставов // В. В. Поворнюк, Е. И. Подлианова // Біль. Суглоби. Хребет. – 2012. – № 1. (05). – С. 33–35.

14. Clinical case of alopecia totalis in pediatric practice / O. A. Troi, T. A. Kyian, N. I. Balatska [et al.] // Modern Pediatrics. Ukraine. – 2023. – Vol. 4 (132) – P. 99–103. DOI 10.15574/SP.2023.132.99.

15. Вогнищева (гніздова) алопеція: загальні рекомендації щодо діагностики та лікування / В. О. Кушнір, О. В. Катілов, А. О. Лободюк, Н. М. Кушнір // Дитячий лікар. – 2019. – № 1 (64). – С. 5–14.

16. Fawcett R. S. Nail abnormalities: clues to systemic disease / R. S. Fawcett, S. Linford, D. L. Stulberg // Am. Fam. Physician. – 2004. – Mar. 15. – Vol. 69 (6). – P. 1417–1424.

17. Маркданте К. Д. Основи педіатрії за Нельсоном : у 2-х т. ; пер. 8-го англ. вид. / К. Д. Маркданте, Р. М. Клігман. – К. : Медицина, 2019. – 378 с.

18. Фліс П. С. Ортодонтія : підручник / П. С. Фліс. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 312 с.

19. Шешукова О. В. Некаріозні ураження зубів : навч. посіб. / О. В. Шешукова, В. П. Труфанова, Т. В. Поліщук. – Полтава : Астрая, 2017. – 134 с.

20. Freh Hefti. Pediatric Orthopedics in Practice / Hefti Freh. – Springer-Verlad Berlin Heidelberg, 2007. – 781 p.

21. Травматологія та ортопедія : підручник / за ред. Г. Г. Голки, О. А. Бур'янова, В. Г. Климовицького. – Вінниця : Нова книга. – 2014. – 416 с.

REFERENCES

1. Protsailo, M. D., Chornomydz, I. B., Horishniy, I. M., & Vorontsova, T. O. (2022). Syndrom dysplaziyi spoluchnoyi tkanyny v systemi dyspansernoho sposterezhennya simeynoho likarya [Connective tissue dysplasia syndrome in the dispensary observation system of a family doctor]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, **1**, 95–98. https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.2.15090 [in Ukrainian].

2. Protsailo, M., Dzhyvak, V., Krycky, I., & Hoshchynskiy, P. (2023). The prevalence of undifferentiated connective tissue dysplasia in senior students. *Reabilitacijos Mokslai: Slauga, Kineziterapija*, **2**(29), 69–81. https://doi.org/10.33607/rmske.v2i29.1426.

3. Cherkas, O. A., Kobeza, P. A., & Marchenko, D. G. (2023). Osnovni pryntsypy budovy ta orhanizatsii spoluchnoi tkanyny [Basic principles of the structure and organization of connective tissue]. *Morfolohiia – Morphology*, **1**(17), 77–85. https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.1.77-85 [in Ukrainian].

4. Obernikhina, N. V., Mykhailova, A. H., Pradii, T. P., & Sanzhur, T. S. (2020). *Biokhimiya spoluchnoyi tkanyny* [*Biochemistry of connective tissue*]. NMU Library. Retrieved from: https://ir.librarynmu.com. [in Ukrainian].

5. Protsailo, M. D., Fedortsiv, O. Ye., Dzhyvak, V. H., & Krytskyi, I. O. (2023). Clinical features of connective tissue dysplasia, Osgood-Schlatter disease and multiple cortical disorders in a child. *Wiadomości Lekarskie*, **76**(8), 1854–1860. https://doi.org/10.36740/WLek202308120

6. Amirdzhanova, G. I., & Guseva, S. A. (2023). Neurological aspects of connective tissue dysplasia. *Journal of Neurology and Clinical Practice*, *12*(4), 215–224 DOI:10.17116/jnevro20231230717.

7. Antunes, M., & Scarsi, M. (2023). Evolutionary trajectory of undifferentiated connective tissue disease. *Rheumatology International*, *43*(9), 1645–1653 doi: 10.1007/s10238-025-01668-1

8. Bodnar, O. B., & Plesh, I. A. (2022). Синдром дисплазії сполучної тканини в системі диспансерного спостереження сімейного лікаря [Connective tissue dysplasia syndrome in the system of dispensary observation of a family doctor]. *Буковинський медичний вісник*, *26*(3), 45–51. DOI:10.11603/24116-4944.2022.1.13258

9. Fedorova, O. V. (2021). Analysis of external phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Medical Archive*, *15*(2), 89–95. medarhive.ru

10. Francomano, C. (2020). *Hereditary disorders of connective tissue with an emphasis on Ehlers-Danlos syndromes*. Ehlers-Danlos Society. https://www.ehlers-danlos.com/2017-eds-international-classification

11. Gerych, P. R., & Marushko, Y. V. (2021). Дисплазія сполучної тканини: особливості клінічних проявів [Connective tissue dysplasia: features of clinical manifestations]. *Modern Pediatrics. Ukraine*, *5*(117), 12–19. lu-journal.com.ua

12. Vandersteen AM, et al. J Med Genet Genetic complexity of diagnostically unresolved Ehlers-Danlos syndrome 2023;0:1–7 2023;0:1–7. doi:10.1136/jmg-2023-109329

13. Kovalyova, O. M. (2020). Дисплазії сполучної тканини — сучасний погляд на проблему [Connective tissue dysplasias — a modern view on the problem]. *Здоров'я України*, *14*(3), 28–29. mif-ua.com

14. Marushko, T. V., & Dudka, I. V. (2022). Спадкові дисплазії сполучної тканини: основні проблеми кардіологічної діагностики [Hereditary connective tissue dysplasias: main problems of cardiological diagnostics]. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, *2*(90), 67–74. https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/871

15. Mikulska, A., & Celińska-Löwenhoff, M. (2023). Undifferentiated connective tissue disease: Comprehensive review. *Biomedicines*, *11*(3), 743. DOI: 10.1007/s11926-023-01099-5

16. Morlino, S., & Colombi, M. (2022). Clinical genetics evaluation and testing of connective tissue disorders. *American Journal of Medical Genetics*, *188*(8), 2311–2325. DOI: 10.1186/s12920-022-01321-w

17. Reynaud, Q., & Miossec, P. (2023). Reviewing hereditary connective tissue disorders based on PRISMA statements. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *18*(1), 112. doi: 10.1007/s00414-024-03290-4

18. Reviewing hereditary connective tissue disorders: Proposals of harmonic medicolegal assessments Nicola Galante et all. Int J Legal Med . 2024 Nov;138(6):2507-2522. doi: 10.1007/s00414-024-03290-4. Epub 2024 Jul 15.

19. Sharafi, M., & Smith, T. (2023). The incidence and mortality of connective tissue diseases (2012–2023). *The Lancet Rheumatology*, *5*(10), e589–e597. doi: 10.1093/rheumatology/keaf414

20. V N Nikolenko., & Ivanova, L. N. (2020). Morphological signs of connective tssue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *International Journal of Biomedicine*, *10*(3), 241–245. DOI: 10.1186/s12891-020-03698-0

21. Troi, O. A., Kyian, T. A., Balatska, N. I., Levadna, L. O., & Kozynkevych, H. E. (2023). Clinical case of alopecia totalis in pediatric practice. *Modern Pediatrics. Ukraine*, **4**(132), 99–103. DOI: 10.15574/SP.2023.132.99.

Отримано 10.09.2024
Прийнято до друку 27.09.2024
Електронна адреса для листування: protsaylo@tdmu.edu.ua