

УДК: 616.594.171-007.75-007.21-036.1-07
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.1.51.2024.20

ХВОРОБА МЕНКЕСА: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

*Н. І. Токарчук¹, Т. В. Чекоун¹,
Л. С. Старинець², В. А. Антонець¹,
Л. П. Станіславчук¹*

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова¹
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»²
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Хвороба кучерявого волосся Менкеса (Menkes Kinky Hair Disease MKHD) (MD; ОМІМ: 309400) характеризується аномалією метаболізму міді, яка обумовлена мутацією в гені АТР7А, розташованому на Хq13.3, який має 23 екзони. Цей ген відповідає за кодування 1500 амінокислот і у великій кількості експресується у різних органах. Описано 357 різних мутацій у гені АТР7А. Хвороба Менкеса є відносно рідкісним захворюванням із частотою 1 випадок на 100 000-250 000 живонароджених дітей. Хвороба кучерявого волосся Менкеса – Х-зчеплена рецесивна патологія, яка вражає майже виключно хлопчиків.

Діагноз хвороби Менкеса встановлюється на основі молекулярно-генетичного дослідження гену АТР7А або мультигенних панелей, які містять ген АТР7А та біохімічного фенотипу (зниження рівня міді та церулоплазміну у сироватці крові).

При розробці терапевтичних стратегій для осіб із хворобою Менкеса розглядають три фундаментальні проблеми: 1) розблокування всмоктування міді в кишечнику; 2) мідь має бути доступною для ферментів усередині клітин, які потребують її як кофактор і 3) немовлят із хворобою кучерявого волосся Менкеса необхідно ідентифікувати та розпочати лікування на дуже ранньому етапі життя до того, як відбудеться незворотня нейродегенерація.

У статті представлено клінічний випадок хвороби Менкеса у хлопчика віком 7 місяців. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним методом дослідження панелі «Спадкових епілепсій», яка включала ген АТР7А та біохімічного фенотипу.

Описаний випадок демонструє складність діагностики хвороби Менкеса у періоді новонародженості через неспецифічність ознак захворювання (млявість, кволе смоктання, втрата ваги тощо) та важливість біохімічного та молекулярно-генетичного методів дослідження плоду при наступній вагітності або у новонародженого сибса з метою ранньої діагностики та його лікування.

Даний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики.

Ключові слова: хвороба Менкеса; дитина малюкового віку; діагностика.

Вступ

За понад 60 років, що минули з моменту первинного опису хвороби кучерявого волосся Менкеса (Menkes Kinky Hair Disease MKHD), прогрес у розумінні клінічних, біохімічних і молекулярних аспектів даного рідкісного порушення метаболізму міді випередив прогрес у розробці ефективних методів лікування [1]. Найбільш багатообіцяюча терапія на сьогоднішній день (ранні підшкірні ін'єкції міді), нормалізувала нервово-психічний розвиток у 30 % дітей із хворобою Менкеса та пом'якшила неврологічні ефекти в інших хворих. Однак у 50 % пацієнтів із хворобою Менкеса не виявлено ефекту від проведеного лікування, незважаючи на раннє встановлення діагнозу [2, 3].

Історія захворювання. Історія даного захворювання простежується ще із 1937 року, коли австралійські вчені-ветеринари визнали вирішальну роль дефіциту міді з демієлінізуючою хворобою у ягнят із атаксією [4]. Професор Девід Данкс у 1972 році визначив хворобу кучерявого волосся Менкеса як приклад аномальної мієлінізації людини через дефіцит міді та низький рівень церулоплазміну, який важливий для мідного ферменту. Відкриття Д. Данкса ґрунтувалося на його визнанні того, що незвичайне волосся у немовлят із хворобою Менкеса за текстурою схоже на ламку вовну ягнят, вироблених на ґрунті з дефіцитом міді в Австралії. Таким чином, спостереження, проведені з інтервалом у 35 ро-

ків щодо наслідків дефіциту міді в австралійських ягнят, стали надзвичайно актуальними для вивчення вродженої помилки метаболізму людини [5]. Вище наведене біохімічне відкриття викликало зацікавленість до фенотипу, який був ретельно описаний у 1962 році доктором Джоном Менкесом та його колегами з Колумбійського університету в Нью-Йорку. Дж. Менкес повідомив про 5 немовлят чоловічої статі в родині англо-ірландського походження, які страждали на характерний синдром неврологічної дегенерації з незвичайним волоссям і затримкою розвитку. Хлопчики здавалися здоровими при народженні та протягом перших кількох місяців життя, але згодом у них почалися судоми та регрес розвитку, і зрештою, вони померли у віці від 7 місяців до 3,5 років. Родовід сім'ї переконливо свідчив про те, що хвороба була Х-зчепленою генетичною патологією. Подальші звіти про клінічні випадки підтвердили, що хвороба Менкеса «кучерявого волосся» була визнаним синдромом із унікальними клініко-патологічними ознаками. Клінічна діагностика хвороби Менкеса «кучерявого волосся» була полегшена наявністю надійного біохімічного маркера (низький вміст міді та церулоплазміну в сироватці крові) [6].

Протягом наступних років додаткові описи клінічних, біохімічних і патологічних особливостей пацієнтів із хворобою Менкеса привернули увагу до фенотипового спектру розладу. Повідомлення про лікування

препаратом міді при класичному важкому типі захворювання вказували на незначний його вплив на перебіг хвороби Менкеса. Клінічні спостереження також виділили легку форму захворювання, при якій неврологічні порушення були значно менш вираженими.

Генетичний аналіз виявив локалізацію гену хвороби Менкеса на довгому плечі X-хромосоми поблизу централери. Збільшився досвід пренатального виявлення хвороби Менкеса і були розроблені біохімічні тести із використанням зразків ворсин хоріону з метою ранньої діагностики у вагітних із групи ризику. У США була створена Міжнародна асоціація батьків і професіоналів (Menkes International Association).

Про ідентифікацію гену Менкеса за допомогою позиційного клонування було повідомлено в 1993 році [7]. Це знакове відкриття виявило, що ген Менкеса є членом сімейства АТФаз, що транспортують катіони та є молекулами, які сприяють транспорту іонів через клітинні та внутрішньоклітинні мембрани [8]. Таким чином, дане відкриття свідчить, що основним дефектом хвороби кучерявого волосся Менкеса є порушення транспорту міді через плазматичну мембрану із клітин або у внутрішньоклітинну органелу, а саме ендоплазматичний ретикулум [9]. Таким чином, з моменту першого опису хвороба Менкеса була предметом широкого клінічного, наукового вивчення та обговорення. Кульмінацією уваги стало виявлення дефектного гену, відкриття, яке дало основне розуміння метаболізму міді у ссавців і передбачало нову еру в дослідженні та історії даного захворювання.

Патофізіологія. При хворобі Менкеса основна аномалія метаболізму міді є вторинною по відношенню до мутації в гені *ATP7A*, розташованому на Xq13.3, який має 23 екзони. Цей ген відповідає за кодування 1500 амінокислот і у великій кількості експресується у різних органах, таких як мозок, легені, нирки та м'язи. На сьогодні в гені *ATP7A* виявлено близько 357 різних мутацій, включаючи вставки, делеції, часткові делеції, міссенс-мутації та мутації сплайсингу [10]. Генетичні дослідження свідчать, що у 75 % хворих носіями є матері. Однак, не простежується кореляція між мутаціями та клінічним перебігом захворювання [11].

Ген Менкеса експресується в усіх досліджуваних тканинах людини, за винятком печінки. Транскрипт інформаційної РНК (мРНК) має розмір приблизно 8,5 кб, з довгою 3' некодуючою частиною та кодуючою послідовністю 4,5 кб. З відкриттям гену Менкеса стало можливим більш глибоке дослідження основного біологічного дефекту клітини. Неможливість екструзії міді з клітин слизової оболонки кишечника в кров пояснює накопичення міді в цих клітинах і, як наслідок, зниження надходження міді в печінку в осіб із хворобою Менкеса. Подібним чином порушений експорт міді клітинами плаценти пояснює її накопичення, що спостерігається під час вагітності жінки із хворобою Менкеса, а також низький рівень міді в печінці у плодів із хворобою Менкеса. Порушення експорту міді ендотеліальними та гліальними клітинами судин, що утворюють гематоенцефалічний бар'єр, пояснює низький рівень міді та знижену активність її ферментів у мозку. Оскільки ген Менкеса слабо експресується в печінці, цей орган володіє альтернативними механізмами для виведення міді

і, таким чином, не характеризується як її накопиченням, так і дефіцитом її ферменту [12, 13].

Симптоми хвороби Менкеса. Волосся на шкірі голови немовлят із класичною хворобою Менкеса коротке, рідке, грубе та скручене. З боків голови і потилиці волосся часто менш рясне і навіть коротше, ніж на маківці. Брови зазвичай також мають незвичайний вигляд. Світлова мікроскопія волосся пацієнта ілюструє патогномічний **pili torti** (закручування стрижня волосся на 180°) і часто інші аномалії, включаючи трихоклазію (поперечний перелом стрижня волосся) і трихоптілез (поздовжнє розщеплення стрижня). Волосся має тенденцію до незначної пігментації і може демонструвати незвичайні кольори, такі як біле, сріблясте або сиве; однак у деяких дітей із хворобою Менкеса волосся може мати нормальну пігментацію.

У новонароджених дітей незвичайна пігментація волосся може свідчити про діагноз, однак його зовнішній вигляд часто нічим не примітний. Як і у здорових немовлят, новонароджені з хворобою Менкеса можуть не мати волосся або мати його нормальну пігментацію. Характерне жорстке волокнисте волосся розвивається до 4-5 місяців життя дитини [14].

Обличчя дитини з хворобою Менкеса має чітко виражені щелепи з обвислими щоками та вухами, які часто здаються великими. Піднебіння, як правило, готичне, а прорізування зубів затримується. Часто виявляється шумне звучне дихання, хоча дані при аускультатії серця і легень зазвичай без патологічних відхилень. Торакальною знахідкою може бути *pectus excavatum* (лійкоподібна деформація грудної клітки). Шкіра часто здається пухкою та надлишковою, особливо на потилиці та на тулубі [15].

Необхідно зазначити, що для дітей із хворобою Менкеса характерними є також пахова або пупкова кіла, *pectus excavatum* [16].

Неврологічно новонароджені з хворобою Менкеса, як правило, виглядають здоровими. Однак, із віком у таких дітей незмінно присутня гіпотонія. Глибокі сухожилльні рефлексії часто гіперактивні; смокання і плач зазвичай збережені; візуальна фіксація та відстеження порушені, тоді як слух збережений. Розвиток навичок обмежується періодичною посмішкою та лепетом у більшості немовлят із хворобою кучерявого волосся Менкеса. Затримка росту починається незабаром після початку нейродегенерації та є асиметричною, з відносно збереженим лінійним ростом порівняно з вагою [17].

Біохімічний фенотип при хворобі кучерявого волосся Менкеса включає низькі рівні міді в плазмі, печінці та мозку; знижену активність численних залежних від міді ферментів і парадоксальне накопичення міді в певних тканинах (наприклад, дванадцятипала кишка, нирки, селезінка, підшлункова залоза, скелетні м'язи). Ця сукупність біохімічних даних вказує на первинний дефект, що впливає на транспорт міді, який починається із порушення всмоктування на рівні травного тракту [18].

Певні клінічні ознаки хвороби Менкеса також чітко пов'язані із недостатньою активністю специфічних ферментів, які потребують міді. Частковий дефіцит *dopamine beta-hydroxylase* (DBH), критичного ферменту на шляху біосинтезу катехоламінів, відповідає за ано-

мальний нейрохімічний склад плазми та спинномозкової рідини у пацієнтів із хворобою кучерявого волосся Менкеса [19]. Клінічні ознаки пацієнтів із хворобою Менкеса, які потенційно пов'язані із дефіцитом DBH, включають нестабільність температури, гіпоглікемію, птоз повік, які є вегетативними аномаліями та можуть бути результатом селективної втрати симпатичної адренергічної функції [20].

Зниження активності cytochrome C oxidase (CCO) сприяє гіпотонії та м'язовій слабкості у дітей із хворобою Менкеса [21].

За даними літератури, є повідомлення щодо патології органу зору у дітей при хворобі Менкеса, а саме про гіпопигментацію сітківки та звивистість судин, макулярну дистрофію, вроджену катаракту, часткову атрофію зорового нерва та зменшення гангліозних клітин сітківки, а також мікрокісти в пігментному епітелії райдужної оболонки. Крім того, у дітей із хворобою Менкеса зустрічається атрофія тимуса та порушення функції Т-клітин, що й пояснює їх схильність до інфекційних захворювань [22].

Будучи Х-зчепленим захворюванням, хвороба кучерявого волосся Менкеса зазвичай виникає у хлопчиків, у яких у віці 2-3 місяців спостерігається втрата раніше досягнутих етапів розвитку та поява гіпотонії, судом і затримки розвитку [23].

Характерні зміни волосся та обличчя у поєднанні з типовими неврологічними ознаками часто дозволяють припустити діагноз. У 1988 році К. Берлохер і Д. Надал зібрали ознаки та симптоми 127 пацієнтів із хворобою Менкеса, випадки яких були описані в медичній літературі до 1985 року. Разом із тим, у немовлят із хворобою Менкеса до початку нейродегенеративних змін клінічні ознаки менш виразні. Неможливо достовірно передбачити тривалість життя дітей із хворобою Менкеса, хоча при природному перебігу класичної хвороби Менкеса смерть зазвичай настає до 3 річного віку дитини. Поширеною причиною смерті у дітей із хворобою Менкеса є пневмонія, що призводить до дихальної недостатності. Хоча деякі пацієнти помирають раптово при відсутності будь-якого очевидного гострого медичного процесу [24].

Типовий анамнез дитини із хворобою Менкеса характеризується фізіологічною, здоровою вагітністю, однак передчасними пологами. Класична хвороба Менкеса часто залишається поза увагою у період новонародженості через її дуже непомітні клінічні прояви у новонароджених. Однак, при перегляді історії пологів цих немовлят зазвичай виявляються неспецифічні знахідки: передчасні пологи, великі кефалогематоми у дітей, народжених шляхом Кесарів розтину, гіпотермія, яка потребує теплового світла; гіпоглікемія, для якої введено підтримку за допомогою доведеного введення глюкози і жовтяниця, яка потребує кількох днів фототерапії [25].

За даними літератури, перші клінічні ознаки хвороби Менкеса зазвичай з'являються у віці 6-8 тиж. Батьки починають помічати затримку прогресу розвитку або появу незвичних рухів очей або кінцівок, що вказують на судомну активність; розвивається прогресуюча гіпотонія [26].

Епідеміологія. Хвороба кучерявого волосся Менкеса є відносно рідкісним захворюванням із частотою 1 випадок на 100 000-250 000 живонароджених дітей. Мутації у гені Менкеса трапляються у всіх расових і етнічних

групах. Очікується, що щороку у всьому світі народжуватиметься 540-1350 немовлят із хворобою Менкеса [27].

Для Х-зчеплених рецесивних летальних ознак, як у осіб із хворобою Менкеса, генетична теорія припускає, що одна третина немовлят є результатом нових мутацій. Очікується, що такі мутації (*de novo*) траплятимуться з однаковою частотою серед усіх расових і етнічних груп [28].

Хвороба кучерявого волосся Менкеса вражає майже виключно чоловіків, оскільки це Х-зчеплена рецесивна ознака. У жінок-носіїв, як правило, симптоми не виявляються, якщо відсутні генетичні особливості, а саме збалансовані хромосомні транслокації з точками розриву в межах гена Менкеса, анеуплоїдія статевих хромосом (синдром Тернера (каріотип [45, X]) з мутацією гена Менкеса в єдиній Х-хромосомі) або спотворена інактивація Х-хромосоми. Пацієнти з класичним фенотипом можуть відрізнятися за певними ознаками (наприклад, наявність функціонального зору, рівень особистісно-соціального розвитку, тяжкість судом), але вони незмінно демонструють глибоку гіпотонію та рухові порушення [29].

Лабораторні дослідження. Рання діагностика хвороби Менкеса ускладнюється ненадійністю біохімічних діагностичних маркерів протягом перших 6 тижнів життя дитини. Оскільки, у здорових немовлят протягом перших 6 тижнів життя вміст міді та церулоплазміну в сироватці крові знижений [30].

Разом із тим, рівні катехолу в плазмі та цереброспінальній рідині є підвищеними у пацієнтів із хворобою Менкеса в будь-якому віці, включаючи період новонародженості та навіть пренатальний період. Високі рівні катехолів дигідроксифенілаланіну (DOPA), дигідроксифенілгліколю (DHPG), дезамінованого метаболіту норадреналіну (NE), дефіцит дофамін-бета-гідроксилази (DBH) незмінно пов'язані із хворобою Менкеса [31, 32, 33].

Оскільки оптимальний успіх будь-якої терапевтичної стратегії для цього захворювання вимагає розпізнавання пацієнтів із хворобою Менкеса до появи неврологічних симптомів, доцільним є використання швидких тестів, які можуть надійно діагностувати або виключити хворобу кучерявого волосся у період новонародженості [34]. Одним із таких нещодавно визнаних тестів є визначення рівнів катехоламінів у плазмі. Рівні катехолу в плазмі виходять за референтний діапазон, що вказує на дефіцит DBH, та вважається цінним критерієм для швидкої точної діагностики хвороби Менкеса в ранньому неонатальному періоді, коли інтерпретація інших біохімічних тестів є недостовірною. Рівень плацентарної міді, який підвищується при хворобі Менкеса, є ще одним надійним біохімічним маркером для неонатальної діагностики.

Pili torti у волоссі матері пацієнта з хворобою Менкеса вважається остаточним доказом її статусу як носія гена. Однак ця аномалія волосся виявляється лише приблизно у половини облігатних гетерозигот Менкеса. Таким чином, не можна виключати носійство навіть, якщо мікроскопічне дослідження волосся потенційної жіночої гетерозиготи є негативним для *pili torti* [35].

У діагностиці та лікуванні пацієнтів із хворобою Менкеса також допомагають візуалізаційні дослідження.

Зокрема, МРТ головного мозку для оцінки грубих структурних ушкоджень; аномалії білої речовини, що відображають порушення мієлінізації, дифузну атрофію, вентрикуломегалію та звивистість церебральних кровоносних судин, які є типовими знахідками при хворобі кучерявого волосся.

У немовлят із хворобою Менкеса також часто зустрічаються субдуральні гематоми, а у пацієнтів із цим станом, які живуть триваліше існує загроза розвитку інсульту.

Магнітно-резонансна ангіографія (МРА) головного мозку для визначення васкулопатії: візуалізує вигляд «штопора» церебральних судин при хворобі Менкеса [36].

Гістологічні дослідження. Патологія головного мозку при хворобі Менкеса включає виражену втрату нейрональних клітин у корі головного мозку та мозочку, демієлінізацію, дистрофічні клітини Пуркінє, проліферацію мітохондрій і розширення судин головного та спинного мозку. Було задокументовано аномальний ліпідний склад головного мозку, що, імовірно, відображає порушення мієлінізації. Патологічні зміни судинної системи (звивистість і ектазія) також характерні для хвороби Менкеса.

Електроенцефалограма: ЕЕГ зазвичай використовується для дослідження можливої судомної активності. Результати ЕЕГ мають від помірних до серйозних відхилень від норми, хоча в деяких осіб із класичною хворобою Менкеса були зареєстровані нормальні показники [37].

Ехокардіографія дозволяє виявити диспластичні коронарні судини при хворобі Менкеса.

Цистографія або УЗД органів малого таза: дослідження виявляють дивертикули сечового міхура майже у кожного пацієнта із хворобою Менкеса [38, 39].

Ультразвукове дослідження черевної порожнини: дослідження використовується для визначення поліпів антрального відділу (рідкісна клінічна проблема при хворобі Менкеса).

Рентгенографія: часто виявляються аномалії формування кісткової тканини черепа (черв'якові кістки), довгих кісток (метафізарне відростання) і ребер (передне розширення, численні переломи).

Рілі torti при дослідженні волосся під світловим мікроскопом є надійним діагностичним тестом. Однак, як і у випадку з вмістом міді та церулоплазміну в плазмі, ця ознака не є достовірною для дуже ранньої діагностики (тобто до появи неврологічних симптомів), оскільки волосся в осіб із хворобою Менкеса часто є нормальним від народження до кількох місяців.

Молекулярно-генетичний аналіз: аналіз мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для скринінгу делецій із секвенуванням екзону 12 [40].

Медична допомога. При розробці терапевтичних стратегій для осіб із хворобою кучерявого волосся Менкеса (МКНД) розглядають три фундаментальні проблеми: 1) розблокування всмокування міді в кишечнику; 2) мідь має бути доступною для ферментів усередині клітин, які потребують її як кофактор і 3) немовлят із хворобою кучерявого волосся Менкеса необхідно ідентифікувати та розпочати лікування на дуже ранньому етапі життя до того, як відбудеться незворотня нейродегенерація. Опублікований досвід на цю тему показує,

що парентеральне введення міді в будь-якій формі відновлює циркулюючу мідь і церулоплазмін до референтних рівнів, на відміну від перорального прийому міді. Разом із тим, хоча низькі запаси міді в печінці швидко поповнюються за допомогою парентеральної терапії, вміст міді в мозку під час лікування збільшується лише поступово, якщо взагалі зростає [41].

Церулоплазмін – єдиний мідний фермент, активність якого завжди нормалізується у відповідь на терапію міддю, оскільки цей фермент синтезується в печінці, де ген Менкеса не експресується.

Наразі замісна терапія препаратом міді не забезпечує суттєвого неврологічного покращення у пацієнтів із хворобою Менкеса, навіть при ранньому початку лікування. Відсутні також докази того, що постійне лікування препаратом міді впливає на тривалість життя пацієнтів із хворобою Менкеса. Зважаючи на можливість незначного клінічного ефекту або покращення якості життя пацієнта при безнадійній хворобі, рішення щодо замісного лікування препаратом міді у симптоматичних пацієнтів, можливо, найкраще приймати батькам після відвертого обговорення дуже обмежених переваг терапії, які можна очікувати [42].

Однак, у випадках, коли хвороба діагностується до початку неврологічного ураження, обґрунтована замісна терапія препаратом міді, оскільки можлива профілактика нейродегенеративних особливостей.

Іншим терапевтичним засобом, який привернув увагу науковців, є вітамін С, що може обмежувати взаємодію між міддю та металотіонеїном; його здатність як відновника може посилити поглинання міді клітинами. Хоча досвід такого лікування невеликий, вочевидь, вітамін С суттєво не покращує біохімічні або клінічні відхилення у пацієнтів із хворобою Менкеса. Вітамін Е також був запропонований у якості терапії для дітей із хворобою кучерявого волосся Менкеса, ймовірно, через його антиоксидантні властивості, які можуть зменшити наслідки дефіциту Cu/Zn. Незалежно від того, який метод лікування хвороби кучерявого волосся Менкеса використовується, втручання на якомого ранньому етапі є надзвичайно важливим, оскільки вікно можливостей до неврологічної симптоматики не перевищує кількох місяців [43].

Консультації. Консультації фахівців необхідні в догляді та лікуванні дітей із хворобою кучерявого волосся Менкеса [44]. Особливо корисними для пацієнтів та їхніх родин є такі фахівці як лікар генетик (для консультування та вказівок щодо пренатальної оцінки наступних вагітностей, тестування на носійство членів сім'ї, групи ризику); невролог (для лікування судом, оцінки розвитку); гастроентеролог та дієтолог (з питань вигодування); уролог (для лікування проблем сечовивідних шляхів, включаючи непрохідність, пов'язану з дивертикулами сечового міхура); отоларинголог (при розвитку хронічних інфекцій); стоматолог (для профілактики карієсу); психолог/соціальний працівник (за потреби, щоб допомогти батькам і членам родини з емоційними та практичними економічними проблемами, пов'язаними із доглядом за немовлям з хворобою кучерявого волосся Менкеса); фізіотерапевт та ерготерапевт (для максимізації результату розвитку нервової системи).

Дієта. Загалом, максимізація споживання калорій у дітей із хворобою кучерявого волосся Менкеса є важливою, оскільки їх фізичний розвиток та харчування часто недостатні.

Подальша амбулаторна допомога. Наразі виділяють кілька моментів щодо загального догляду за пацієнтами із хворобою кучерявого волосся Менкеса (МКНД) та їхніми родинами: що стосується імунізації немовлят із хворобою Менкеса, жодних конкретних протипоказань не відзначено. Крім того, рекомендується сезонна вакцинація проти грипу; профілактика інфекцій сечовивідних шляхів необхідна для пацієнтів із дивертикулами сечового міхура; фізична та/або трудотерапія є корисною стимуляцією та може максимізувати досягнення розвитку у пацієнтів із хворобою кучерявого волосся Менкеса. Така терапія є індивідуальною до конкретної дитини на основі рівня її неврологічної дисфункції. Обґрунтована також психосоціальна підтримка дитини і членів родини, враховуючи, що хвороба кучерявого волосся Менкеса має значний емоційний вплив на сім'ю. Батькам пацієнтів із хворобою Менкеса часто важко спостерігати за переходом від видимого здоров'я дитини до фактично безповоротної хвороби протягом перших кількох місяців життя. Злість, зневіра, провинна та тривога щодо невизначеного майбутнього є поширеними реакціями з боку батьків. Крім того, нажаль, відсутній надійний спосіб щодо прогнозу тривалості життя дітей із хворобою Менкеса.

Профілактика. Медико-генетичне консультування та пренатальна діагностика є необхідними для запобігання хвороби Менкеса. Однак, слід враховувати, що приблизно одна третина всіх випадків хвороби кучерявого волосся Менкеса є результатом нових мутацій [45].

Клінічний випадок

У статті представлено клінічний випадок хвороби Менкеса у хлопчика М., віком 7 місяців. Клінічний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики.

Анамнестичні дані. Хлопчик народився від II вагітності, II пологів (I вагітність – здорова дівчинка, 8 років). Вагітність перебігала на тлі токсикозу першої половини та кровотечі на ранніх термінах. Пологи на 36-37 тижні вагітності природнім шляхом, однак із зеленими навколоплідними водами. Дитина народилася із масою тіла 2390 г, довжиною тіла 51 см. Оцінка за шкалою Апгар склала 7-8 балів. Хлопчик виписаний додому з пологового будинку на 6-ту добу, знаходився на грудному вигодовуванні. На 10-ту добу після народження мати звернулася до педіатра зі скаргами на млявість, погане смоктання, втрату ваги у дитини (маса тіла на 10-ту добу життя – 2100 г). Дитина була госпіталізована, відкориговане годування, виписаний додому зі стабільною прибавкою у масі тіла. В 3-х місячному віці стан дитини погіршився за рахунок появи судомного синдрому, з приводу чого був госпіталізований в стаціонар повторно.

Зі слів матері, у рідного брата та сестри батька дитини були летальні випадки немовлят у періоді новонародженості.

Клінічні прояви. На час госпіталізації у віці 3 міс. стан дитини важкий. Скарги матері на млявість дитини, погане смоктання, періодичне поперхування, слинотечу, судоми, що виникають по 3-5 разів на добу тривалістю 10-15 хв.

Шкіра чиста, бліда, підшкірно-жирова клітковина витончена, тургор тканин знижений. Волосся ламке, кучеряве, заплутане – kinky hair (рис. 1).



Рис. 1. Kinky Hair (ламке, кучеряве, заплутане волосся) у дитини із хворобою Менкеса

Затримка фізичного розвитку (співвідношення маса тіла/зріст у межах від –2 до –3 стандартного відхилення). При огляді виявлені судоми у вигляді мимовільних рухів язика, посмикування правої руки, асиметрія обличчя, підвищене слиновиділення. Голова збільшена за раху-

нок лобної та потиличної частини, широке перенісся, велике тім'ячко 3,5×3,5 см, не напружене. М'язовий тонус значно знижений. Голову не утримує. Патології з боку органів дихання та серцево-судинної системи не було виявлено. Периферичні лімфовузли не збільшені.

Живіт м'який, печінка виступає з під краю реберної дуги на 3 см, селезінка не збільшена. Наявна пахова правобічна кила. Сечовиділення не порушене. Випорожнення 4 рази на добу, жовто-зеленого кольору, кашкоподібні.

Дитина консультована неврологом. Призначена протисудомна терапія (фенобарбітал, депакін). У зв'язку із відсутністю позитивної динаміки, наявністю судомного синдрому, затримки психомоторного, фізичного розвитку хлопчик був направлений в НДСЛ «ОХМАТДИТ» для виключення спадкового порушення обміну речовин.

Проведені обстеження: тандемна мас-спектрометрія амінокислот та ацилкарнитинів у крові, метаболічний скринінг сечі, вміст олігосахаридів методом тонкошарової хроматографії – без патологічних відхилень; лактат 4,56 мкмоль/л (норма), активність галактозо-1-фосфат уридилтрансферази – 22 ОД/г гемоглобіну (норма), активність біотинідази – 10 нмоль/хв/мл плазми (норма). Разом з тим, було виявлено знижений рівень міді – 0,17 мг/л (норма – 0,8-1,55 мг/л) та церулоплазміну 0,053 г/л (норма – 0,2-0,4 г/л) у сироватці крові; знижений рівень міді в добовій сечі – 0,008 мг/24 год (норма – 0,012-0,08 мг/24 год).

Інструментальні методи дослідження: УЗД органів черевної порожнини – печінка помірно збільшена, однорідна, середньої ехогенності; з боку жовчного міхура, селезінки, нирок – патологічних змін не виявлено. Ехо КГ – без відхилень від норми.

ЕФГДС – без патологічних змін. НСГ – ехогенність паренхіми мозку підвищена, витончене мозолисте тіло, хвостате ядро ліворуч підвищеної ехогенності. ЕЕГ – па-

терн епілептиформної ЕЕГ з ознаками дезорганізації кіркового ритму. МРТ головного мозку – виявлено підвищену звивистість інтракраніальних судинних структур, зміни сигналу на рівні зовнішньої капсули, субдуральну гігрому.

Дані результатів досліджень МРТ головного мозку (підвищена звивистість судин), зниження рівня міді та церулоплазміну в плазмі крові, дозволили запідозрити у дитини хворобу Менкеса.

У подальшому дитині проведено молекулярно-генетичне дослідження мультпигенної панелі «Спадкових епілепсій», що включала ген *ATP7A*. Дане обстеження проводилось у генетичній лабораторії «Invitae» (м. Сан-Франциско, США). За даними аналізу секвенування і тестування на делеції/дуплікації 1836 генів один патогенний варіант (в гомозиготному стані) був ідентифікований у *ATP7A* (делеція (Екзони2-17)), що асоційований з Х-зчепленою хворобою Менкеса, синдромом потиличного рогу та дистальною спадковою моторною нейропатією. Також ідентифіковано алелі підвищеного ризику у *ABCG8* та *COL18 A1*, асоційований з аутосомно-рецесивним синдромом Кноблоха.

Дитина повторно була госпіталізована у віці 7 місяців. Вигодовування переважно зондом, самостійно смочке з пляшечки повільно. Шкіра чиста, бліда, підшкірно-жирова клітковина витончена. Голову не тримає, не сидить, не перевертається. Зір сумнівний, спостерігається горизонтальний ністагм, але на звуки реагує. Емоції негативні. Періодично спостерігаються посмикування кінцівок, переважно правої руки. Наявна затримка фізичного розвитку (рис. 2).



Рис. 2. Фенотип дитини із Хворобою Менкеса

Дитина виписана зі стаціонару із клінічним діагнозом: Хвороба Менкеса. Х-зчеплений тип успадкування. Набута внутрішня непрогресуюча, компенсована гідроцефалія. Вроджений ністагм обох очей. Часткова атрофія зорових нервів обох очей. Аневризма ДМПП. Правобічна пахово-каліткова кила. Хронічний аспіраційний синдром.

Відомо, що наразі мати з дитиною проживають в Італії, де хлопчик отримує саплементацию препарату

міді – гістидин міді по 250 мг двічі на добу та протисудомну терапію.

Висновки

1. Хвороба Менкеса характеризується аномалією метаболізму міді, яка обумовлена мутацією в гені *ATP7A*, розташованому на Xq13.3, який має 23 екзони. Цей ген відповідає за кодування 1500 амінокислот і у великій кількості експресується у різних органах. На сьогодні

в гені *ATP7A* виявлено близько 357 різних мутацій. Хвороба Менкеса є відносно рідкісним захворюванням із частотою 1 випадок на 100 000-250 000 живонароджених. Хвороба успадковується за X-зчепленим рецесивним типом та вражає майже виключно хлопчиків.

2. Діагноз хвороби Менкеса встановлюється на основі молекулярно-генетичного дослідження (тестування одного гена *ATP7A* або мультигенні панелі) та біохімічного фенотипу (зниження рівня міді та церулоплазміну у сироватці крові).

3. Представлено рідкісний клінічний випадок хвороби Менкеса у хлопчика. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним методом дослідження панелі «Спад-

кових епілепсій», яка включала ген *ATP7A* та біохімічного фенотипу.

4. Представлений у статті випадок демонструє складність діагностики хвороби Менкеса у періоді новонародженості через неспецифічність ознак захворювання (м'якість, кволе смоктання, втрата ваги тощо) та важливість біохімічного та молекулярно-генетичного методів дослідження плоду при наступній вагітності або у новонародженого сибса з метою ранньої діагностики та його лікування.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Література:

- Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab*. 2019; 126(1):6-13. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.005
- Morrell A, Tallino S, Yu L, Burkhead JL. The role of insufficient copper in lipid synthesis and fatty-liver disease. *IUBMB Life*. 2017; 69(4):263-270. doi: 10.1002/iub.1613
- Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(1):15-29. doi: 10.1038/nrneuro.2010.180
- Kaler SG, Ferreira CR, Yam LS. Estimated birth prevalence of Menkes disease and ATP7A-related disorders based on the Genome Aggregation Database (gnomAD). *Mol Genet Metab Rep*. 2020; 24:100602. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100602
- Ashrafi MR, Ghasemi D, Safavi M. Menkes Disease. *Arch Iran Med*. 2021; 1;24(12):919-920. doi: 10.34172/aim.2021.138
- Means MJ, Santos FJR, Sotardi ST, Beslow LA. Menkes Disease: Clinical Presentation and Imaging Characteristics. *Neuropediatrics*. 2022; 53(3):218-220. doi: 10.1055/a-1762-0354
- Møller LB, Hicks JD, Holmes CS, Goldstein DS, Brendl C, Huppke P, et al. Diagnosis of copper transport disorders. *Curr Protoc Hum Genet*. 2011; 17: Unit17.9. doi: 10.1002/0471142905.hg1709s70
- Kim YH, Lee R, Yoo HW, Yum MS, Bae SH, Chung SC, et al. Identification of a novel mutation in the ATP7A gene in a Korean patient with Menkes disease. *J Korean Med Sci*. 2011; 26(7):951-3. doi: 10.3346/jkms.2011.26.7.951
- Skjorringe T, Amstrup Pedersen P, Salling Thorborg S, Nissen P, Gourdon P, Birk Møller L. Characterization of ATP7A missense mutants suggests a correlation between intracellular trafficking and severity of Menkes disease. *Sci Rep*. 2017; 7(1):757. doi: 10.1038/s41598-017-00618-6
- Ferreira CR. Prevalence of adenylosuccinate lyase deficiency based on aggregated exome data. *Mol Genet Metab Rep*. 2017; 10: 81-82. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.12.009
- Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. Variation across 141,456 human exomes and genomes reveals the spectrum of loss-of-function intolerance across human protein-coding genes. *bioRxiv (Preprint)*. 2019; doi: 10.1101/531210
- Bhattacharjee A, Yang H, Duffy M, Robinson E, Conrad-Antoville A, Lu YW, et al. The Activity of Menkes Disease Protein ATP7A Is Essential for Redox Balance in Mitochondria. *J Biol Chem*. 2016; 291(32):16644-58. doi: 10.1074/jbc.M116.727248
- Donsante A, Yi L, Zerfas PM, Brinster LR, Sullivan P, Goldstein DS, et al. ATP7A gene addition to the choroid plexus results in long-term rescue of the lethal copper transport defect in a Menkes disease mouse model. *Mol Ther*. 2011; 19(12):2114-23. doi: 10.1038/mt.2011.143
- Evans JB, Hastings JG, Kaffenberger BH. Acquired Pili Torti. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(4):488. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4677
- Gironi LC, Peruzzi C, Chierici V, Marolda A, Papa A, Zottarelli F, Savoia P, Bona G, Colombo E. Pili torti, pale and elastic skin, and severe neurological impairment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(3):360-363. doi: 10.1111/ddg.13407
- Ceccanti S, Mastrangelo M, Andreoli G, Denis A Cozzi DA. Laparoscopic patch repair of a Morgagni hernia in Menkes disease. *Asian J Endosc Surg*. 2021;14(3):553-556. doi: 10.1111/ases.12865
- De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: A systematic review and definition of the clinical subtypes. *J Inherit Metab Dis*. 2023; 46(2):163-173. doi: 10.1002/jimd.12590
- Møller LB. Small amounts of functional ATP7A protein permit mild phenotype. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 31:173-7. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.07.022
- Hu W, Fang H, Tang J, Zhou Z, Wu L. Genetic analysis of a child with early onset neurodevelopmental disorder with involuntary movement and a literature review. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023; 40(4):385-389. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20221206-00844
- Altarelli M., Ben-Hamouda N., Schneider A., Berger M. M. Copper deficiency: Causes, manifestations, and treatment. *Nutr. Clin. Pract*. 2019; 34 (4): 504-513. doi: 10.1002/ncp.10328
- Ahmed MI, Hussain N. Neuroimaging in Menkes Disease. *J Pediatr Neurosci*. 2017; 12(4):378-382. doi: 10.4103/jpn.JPN_20_17
- Bhat JN, Maertens P. Low function of natural killer cells in treated classic Menkes disease. *Turk J Pediatr*. 2020; 62(3):498-500. doi: 10.24953/turkjped.2020.03.021
- Gerdes AA, Møller LB, Horn N. Ethics in pre-ART genetics: a missed X-linked Menkes disease case. *J Assist Reprod Genet*. 2023; 40(4):811-816. doi: 10.1007/s10815-023-02778-z
- Ramani PK, Sankaran BP. Menkes Kinky Hair Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809752/>
- Wang Z, Chen Q, Wang Y, Liu L, Li C. Clinical and genetic analysis of three children with Menkes disease due to variants of ATP7A gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023; 40(6):668-673. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20220816-00550

26. Chen J., Jiang Y., Shi H., Peng Y., Fan X., Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020; 472(10):1415-1429. doi: 10.1007/s00424-020-02412-2
27. Li X, Jia T, Zhang X, Gan L, Guo Q, Li X. Pedigree study and analysis of ATP7A gene variants in three children with Menkes disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2021; 38(2):108-111. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20200216-00083
28. Fujisawa C, Kodama H, Hiroki T, Akasaka Y, Hamanoue M. ATP7A mutations in 66 Japanese patients with Menkes disease and carrier detection: A gene analysis. *Pediatr Int.* 2019; 61(4):345-350. doi: 10.1111/ped.13817
29. Smpokou P, Samanta M, Berry GT, Hecht L, Engle EC, Lichter-Konecki U. Menkes disease in affected females: the clinical disease spectrum. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A (2):417-20. doi: 10.1002/ajmg.a.36853
30. Aguila-Rosas J, García-Martínez BA, Ríos C, Diaz-Ruiz A, Obeso JL, Quirino-Barreda CT, Ibarra IA, Guzmán-Vargas A, Lima E. Copper release by MOF-74(Cu): a novel pharmacological alternative to diseases with deficiency of a vital oligoelement. *RSC Adv.* 2024; 2;14(2):855-862. doi: 10.1039/d3ra07109j
31. Zlatic S, Comstra HS, Gokhale A, Petris MJ, Faundez V. Molecular basis of neurodegeneration and neurodevelopmental defects in Menkes disease. *Neurobiol Dis.* 2015; 81:154-61. doi: 10.1016/j.nbd.2014.12.024
32. Schmidt K, Ralle M, Schaffer T, Jayakanthan S, Bari B, Muchenditsi A, Lutsenko S. ATP7A and ATP7B copper transporters have distinct functions in the regulation of neuronal dopamine-β-hydroxylase. *J Biol Chem.* 2018; 293(52):20085-20098. doi: 10.1074/jbc.RA118.004889
33. Quarles Jr CD, Macke M, Michalke B, Zischka H, Karst U, Sullivan P, Field MP. LC-ICP-MS method for the determination of «extractable copper» in serum. *Metallomics.* 2020; 12(9):1348-1355. doi: 10.1039/d0mt00132e
34. Lee T, Yagi M, Kusunoki N, Nagasaka M, Koda T, Matsuo K, Yokota T, Miwa A, Shibata A, Morioka I, Kodama H, Takeshima Y, Iijima K. Standard values for the urine HVA/VMA ratio in neonates as a screen for Menkes disease. *Brain Dev.* 2015; 37(1):114-9. doi: 10.1016/j.braindev.2014.01.014
35. Fernandez Ballesteros MD, Gómez-Moyano E.J Visual Dermatology: Menkes Disease. *J Cutan Med Surg.* 2021; 25(2):211. doi: 10.1177/1203475420932516
36. Rangarh P, Kohli N. Neuroimaging findings in Menkes disease: a rare neurodegenerative disorder. *BMJ Case Rep.* 2018; 22: bcr2017223858. doi: 10.1136/bcr-2017-223858
37. Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L, Darra F, Procopio E, Mardari R, Zanusi C, Di Rosa G, Soddu C, Severino M, Ermani M, Longo D, Sartori S, Menkes Working Group in the Italian Neuroimaging Network for Rare Diseases.. Neuroimaging Changes in Menkes Disease, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017; 38(10):1850-1857. doi: 10.3174/ajnr.A5186
38. Kim MY, Kim JH, Cho MH, Choi YH, Kim SH, Im YJ, Park K, Kang HG, Chae JH, Cheong HI. Urological Problems in Patients with Menkes Disease. *J Korean Med Sci.* 2018; 34(1): e4. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e4
39. Hui WF, Hon KL, Leung AKC, Pang KKY, Leung MWY. Tubular Dysfunction and Ruptured Ureter in a Child with Menkes Syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2021; 17:2021:4398456. doi: 10.1155/2021/4398456
40. Caicedo-Herrera G, Candelo E, Pinilla J, Vidal A, Cruz S, Pachajoa HM. Novel ATP7A gene mutation in a patient with Menkes disease. *Appl Clin Genet.* 2018; 11:151-155. doi: 10.2147/TACG.S180087
41. Panichsillaphakit E, Kwanbunbumpen T, Chomtho S, Visuthranukul C. Copper-histidine therapy in an infant with novel splice-site variant in the ATP7A gene of Menkes disease: the first experience in South East Asia and literature review. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(4): e247937. doi: 10.1136/bcr-2021-247937
42. Matsumoto A, Kano S, Kobayashi N, Matsuki M, Furukawa R, Yamagishi H, Yoshinari H, Nakata W, Wakabayashi H, Tsuda H, Watanabe K, Takahashi H, Yamagata T, Matsumura T, Osaka H, Mori H, Iwamoto S. Unfavorable switching of skewed X chromosome inactivation leads to Menkes disease in a female infant. *Sci Rep.* 2024; 3;14(1):440. doi: 10.1038/s41598-023-50668-2
43. Ogata R, Chong PF, Maeda K, Imagi T, Nakamura R, Kawamura N, Kira R. Long surviving classical Menkes disease treated with weekly intravenous copper therapy. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 54:172-174. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.04.020
44. Ojha R, Prasad AN. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc.* 2016; 9:371-85. doi: 10.2147/JMDH.S93454
45. Costa LS, Pegler SP, Lellis RF, Krebs VL, Robertson S, Morgan T, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Menkes disease: importance of diagnosis with molecular analysis in the neonatal period. *Rev Assoc Med Bras.* 2015; 61(5):407-10. doi: 10.1590/1806-9282.61.05.407

MENKES DISEASE: A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

N. I. Tokarchuk¹, T. Chekotun¹, L. S. Starynets², V. Antonets¹, L. Stanislavchuk¹

National Pirogov Memorial Medical University¹,
Vinnitsia Regional Children's Clinical Hospital²
(Vinnitsia, Ukraine)

Summary.

Menkes Kinky Hair Disease (MKHD) is characterized by an abnormality in copper metabolism caused by a mutation in the ATP7A gene, which is located on Xq13.3 and has 23 exons. In addition, this gene encodes 1500 amino acids and is expressed in large quantities in various organs. It's worth mentioning that about 357 different mutations have been identified in the ATP7A gene. It is a relatively rare disease with an incidence of 1 case per 100,000 to 250,000 live births. MKHD is an X-linked recessive trait that almost exclusively affects boys.

The diagnosis of this rare disease is based on the genetic-molecular study of a metabolic disease panel, including the ATP7A gene and the biochemical phenotype (a decrease in serum copper and ceruloplasmin levels).

In developing therapeutic strategies for individuals with Menkes disease, three fundamental problems are being addressed: 1) unlocking the absorption of copper in the intestine; 2) making copper available to enzymes in cells that require it as a cofactor; and 3) identifying infants with Menkes disease and initiating treatment at a very early stage of life, before irreversible neurodegeneration occurs.

This article presents a clinical case of Menkes disease in a 7-month-old boy. The diagnosis was confirmed by molecular genetic testing (NGS) of the Neurometabolic Disorders Panel, which included the ATP7A gene and biochemical phenotype.

The described case illustrates the complexity of diagnosing Menkes disease in the neonatal period due to the non-specificity of disease symptoms (lethargy, weak sucking, weight loss, etc.) and the importance of biochemical and molecular genetic methods of fetal investigation in subsequent pregnancies or in a newborn sibling for early diagnosis and treatment.

This case will be published with the consent of the mother in accordance with bioethical principles.

Key words: Menkes disease; Infant; Diagnosis.

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Чекотун Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: tchecotun@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Старинець Людмила Сергіївна – педіатр, завідувач ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради (м. Вінниця, Україна).

e-mail: starlyuda32@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>

Resercher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Антонець Валентина Андріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії No1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: valentinaantnec38@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5375-7638>

Resercher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ACN-1759-2022>

Станіславчук Лариса Петрівна – асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

e-mail: loris.p1978@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>

Resercher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>

Contact information:

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Tetiana Chekotun – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)

e-mail: tchecotun@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Liudmila Starynets – pediatrician, Head of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnitsya Regional Children's Clinical Hospital of Vinnitsya Regional Council» (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: starlyuda32@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>

Resercher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Valentina Antonets – PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics No1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine).

e-mail: valentinaantnec38@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5375-7638>

Resercher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ACN-1759-2022>

Larysa Stanislavchuk – Assistant Professor, Department of Children Infections of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsya, Ukraine).

e-mail: loris.p1978@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2028-6627>

Resercher ID: <https://ResearchID.co/rid65798>



Надійшло до редакції 23.12.2023 р.

Підписано до друку 10.02.2024 р.