

*В. М. Петренко*

## ОСОБЛИВОСТІ СПОЛУЧНОТКАНИННОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАКРИТОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

*В. Н. Петренко*

Особенности соединительнотканного обмена у детей с закрытой черепно-мозговой травмой

*V. M. Petrenko*

Specific features of connective tissue metabolism of children with closed craniocerebral injury

В цієї роботі, з метою діагностики порушення обміну сполучної тканини, проаналізовано результати лабораторних досліджень крові та сечі за біохімічними показниками у хворих із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ) з різним ступенем важкості та встановлено їх клініко-діагностичне значення.

Було обстежено 100 дітей, які перенесли закриту черепно-мозкову травму, серед них — 79 хлопчиків (79 %) і 21 дівчинка (21 %), віком від 3 до 17 років. Розподіл дітей на групи проводили за клінічними формами черепно-мозкової травми: I група — закрыта черепно-мозкова травма, струс головного мозку — 50 дітей (50 %), середній вік — (14,6 ± 2,5) років; II група — закрыта черепно-мозкова травма з забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості — 20 дітей (20 %), середній вік — (13,5 ± 4,5) років; III група — закрыта черепно-мозкова травма з забоем головного мозку важкого ступеня — 30 дітей (30 %), середній вік — (14,5 ± 3,5) років.

У сироватці крові хворих було визначено хондроїтинсульфати — за методом М. Németh-Csóka у модифікації Л. І. Слуцького, фракції глікозаміногліканів (ГАГ). В сечі було визначено вміст оксипроліну — за реакцією з хлораміном-Б, уронових кислот — за реакцією з карбазолом.

При легкій ЗЧМТ (струсі головного мозку) показники біохімічного дослідження крові та сечі залишалися в межах норми, тоді як зі зростанням тяжкості травми спостерігалось збільшення хондроїтинсульфату та зниження рівня загального ГАГ, його II і III фракцій, та збільшення оксипроліну в сечі, що свідчить про порушення обміну сполучної тканини, що може бути підґрунтям для несприятливого перебігу закритої черепно-мозкової травми у дітей в період реабілітації.

Виявлення змін з боку обміну сполучної тканини дозволяє додатково прогнозувати перебіг захворювання в період реабілітації та можливості відновлення у дітей після ЗЧМТ.

**Ключові слова:** діти, черепно-мозкова травма, дисплазія сполучної тканини, глікозаміноглікани, оксипролін

В данной работе, с целью диагностики нарушения обмена соединительной ткани, проанализированы результаты лабораторных исследований, биохимические показатели крови и мочи у больных с закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) разной степени тяжести и установлено их клинико-диагностическое значение.

Было обследовано 100 детей, которые перенесли закрытую черепно-мозговую травму, среди них — 79 мальчиков (79 %) и 21 девочка (21 %), в возрасте от 3 до 17 лет. Распределение детей на группы проводили по клиническим формам черепно-мозговой травмы: I группа — закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга — 50 детей (50 %), средний возраст (14,6 ± 2,5) лет; II группа — закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга средней степени тяжести — 20 детей (20 %), средний возраст (13,5 ± 4,5) лет; III группа — закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга тяжелой степени — 30 детей (30 %), средний возраст (14,5 ± 3,5) лет.

В сыворотке крови больных были определены хондроитинсульфаты — по методу М. Németh-Csóka в модификации Л. И. Слуцкого, фракции гликозаминогликанов (ГАГ). В моче были определены содержание оксипролина, путём реакции с хлорамин-Б, уроновых кислот, путём реакции с карбазолом.

При легкой ЗЧМТ (сотрясении головного мозга) показатели биохимического исследования крови и мочи оставались в пределах нормы, тогда как с ростом тяжести травмы наблюдалось увеличение хондроитинсульфата и снижение уровня общего ГАГ, его II и III фракций и увеличение оксипролина в моче, что свидетельствует о нарушении обмена соединительной ткани может быть основанием для неблагоприятного течения закрытой черепно-мозговой травмы у детей в период реабилитации.

Полученные изменения со стороны обмена соединительной ткани позволяют дополнительно прогнозировать течение заболевания в период реабилитации и возможности восстановления у детей после ЗЧМТ.

**Ключевые слова:** дети, черепно-мозговая травма, дисплазия соединительной ткани, глицозаминогликаны, оксипролин

The author of this paper, in order to diagnose the imbalance of connective tissue metabolism, has analyzed the results of laboratory tests of blood and urine according to biochemical parameters of the patients with closed craniocerebral injury (CCI) with different severity and has established their clinical and diagnostic value.

100 children who had closed craniocerebral trauma were examined. There were 79 boys (79 %) and 21 girls (21 %), aged from 3 to 17 years among them. Distribution of children into groups was conducted according to the clinical forms of craniocerebral trauma: Group I — closed craniocerebral trauma, cerebral concussion — 50 children (50 %), average age (14,6 ± 2,5) years; Group II — closed craniocerebral trauma with cerebral contusion of moderate severity — 20 children (20 %), average age (13,5 ± 4,5 years); Group III — closed craniocerebral trauma with severe cerebral contusion — 30 children (30 %), average age (14,5 ± 3,5 years).

Chondroitin sulfates were determined in the blood serum of patients — according to the M. Németh-Csóka method in the modification of L. I. Slutskyi, fraction of glycosaminoglycans (GAG).

The content of oxyproline was determined in the urine — by the reaction with chloramine-B, uronic acids — by the reaction with carbazole.

In case of mild CCI (cerebral concussion), the indicators of biochemical studies of the blood and urine remained within the normal range, while with the increase in the severity of the injury, we observed an increase in chondroitin sulfate, and a decrease in the level of general GAG, its II and III fractions, and an increase in oxyproline in the urine, indicating the dysgenesis of the connective tissue metabolism and which may be the basis for the unfavorable course of closed craniocerebral injury of children during the rehabilitation period.

Detection of changes in the connective tissue metabolism allows additionally predict the course of the disease in the period of rehabilitation and the possibility of recovery of children after CCI.

**Key words:** children, craniocerebral injury, connective tissue dysgenesis, mucopolysaccharides, oxyproline.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є поширеним захворюванням, що вражає дітей в усьому світі, і становить глобальну проблему суспільної охорони здоров'я.

В усьому світі частота випадків ЧМТ у дітей коливається в широких межах і сильно варіює залежно від країни (від 47 до 280 на 100 тис. дитячого населення) [1].

В Україні ЧМТ щороку отримують 100—200 тис. осіб, з них 11,5—13,5 тис. — це діти. У структурі загального

травматизму внутрішньочерепні травми становлять 4 % [2]. Підвищена увага до проблеми черепно-мозкової травми в дитячому віці залежить і від того, що цей контингент потерпілих становить до 40 % від загальної кількості госпіталізованих у профільні відділення [3].

Черепно-мозкова травма у дітей призводить до серйозних фізичних, когнітивних і поведінкових наслідків [4]. У 50—90 % випадків після перенесеної травми мозку зберігається неврологічна симптоматика або формуються нові неврологічні синдроми, які є провідним фактором обмеження в подальшому навчанні дитини і професійній орієнтації [3].

Клінічний перебіг черепно-мозкової травми у дітей, на відміну від дорослих, характеризується низкою особливостей. Ці особливості виражаються в специфічних для зростаючого організму реакціях, що відображають, з одного боку, підвищену чутливість, вразливість мозку дитини, з другого — широкі компенсаторні можливості навіть в умовах важкої черепно-мозкової травми. Крім цього, в прогнозі результату важкої черепно-мозкової травми треба зважати на високий репаративний потенціал і високу пластичність дитячого мозку [5].

Також треба брати до уваги в перебігу ЧМТ і той факт, що несприятливі демографічні процеси в суспільстві супроводжуються різким погіршенням стану здоров'я дітей і підлітків. Аналіз стану здоров'я дитячого населення свідчить про те, що вже в дошкільному віці у 68 % дітей формуються багато функціональних порушень, а за час навчання кількість функціональних порушень з боку судинної системи збільшується в 2 рази.

У роботах останніх десятиліть повідомляють про збільшення синдромальної патології, в основі якої лежить дисплазія сполучної тканини. Сполучна тканина є «конституціональною базою організму», дисплазія сполучної тканини є «аномалією конституції». Слід брати до уваги і той факт, що клінічні прояви будь-якого із захворювань на тлі дисплазії сполучної тканини істотно відрізняються від перебігу хвороби при її відсутності [6]. Порушення обміну сполучної тканини призводить до патології кістково-суглобової системи, внутрішніх органів а також до різних аномалій центральної нервової системи [7].

Відомо, що основу міжклітинної (основної) речовини сполучної тканини утворюють протеоглікани, які складаються з невеликої білкової частини (5—10 %) і глікозаміногліканів (90—95 %). Глікозаміноглікани (ГАГ) містять N-ацетилгексозаміни, глюкозу, галактозу, манозу, фукозу і N-ацетилнейрамінову (сіалову) кислоту. Кислі ГАГ відрізняються високим вмістом уронових кислот (глюкуронової, ідуринової) і сульфатів. Найважливіші представники ГАГ — гіалуронова кислота, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат і гепарин [8]. Хондроїтин — нессульфатований ГАГ, основний полісахарид протеогліканів хряща. Найважливішими компонентами хряща є хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат, які різняться за фізико-хімічними властивостями, а також розподілом у сполучній тканині різних видів. Зокрема, хондроїтин-4-сульфат переважає у кістковій тканині, хрящі, склері, аорті, а хондроїтин-6-сульфат — у тканинах суглобових хрящів, сухожилках, шкірі, клапанах серця, міжхребцевих дисках [9].

У сполучній тканині всі ГАГ ковалентно з'єднані з білками, створюючи макромолекулярні протеогліканові агрегати. Під час руйнування сполучної тканини кількість вільних ГАГ у крові збільшується, що зумовлює

підвищення їх екскреції із сечею. Зростання вмісту компонентів сполучної тканини у біологічних рідинах також може бути зумовлено нездатністю печінки синтезувати та руйнувати ГАГ внаслідок розвитку гепатопатій. Все це дає можливість визначити порушення метаболізму компонентів сполучної тканини за різних захворювань органів і систем дитини [10].

З метою діагностики порушення обміну сполучної тканини на біохімічному рівні, прогнозування перебігу захворювання визначають екскрецію оксипроліну в сечі, який є маркером обміну колагену. У вільному вигляді перебуває тільки 1 % оксипроліну. Тому збільшення кількості вільного і, відповідно, зниження рівня зв'язаного оксипроліну може побічно свідчити про порушення синтезу колагену.

Мета дослідження: дослідити обмін сполучної тканини та проаналізувати отримані результати лабораторних досліджень крові та сечі за біохімічними показниками у хворих із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ) з різним ступенем важкості.

Обстежено 100 дітей, які перенесли закриту черепно-мозкову травму. Діти перебували на лікуванні в неврологічному відділенні міської дитячої лікарні № 5 м. Харкова. Серед них — 79 хлопчиків (79 %) і 21 дівчинка (21 %), віком від 3 до 17 років. Середній вік дітей в групах становив  $(13,5 \pm 4,5)$  років.

Обстеження дітей проводили через  $6,1 \pm 0,8$  місяців після перенесеної черепно-мозкової травми. Розподіл дітей на групи був здійснений за клінічними формами черепно-мозкової травми:

I група — ЗЧМТ, струс головного мозку — 50 дітей (50 %), середній вік —  $(14,6 \pm 2,5)$  років;

II група — ЗЧМТ, забій головного мозку середнього ступеня тяжкості — 20 дітей (20 %), середній вік —  $(13,5 \pm 4,5)$  років;

III група — ЗЧМТ, забій головного мозку важкого ступеня — 30 дітей (30 %), середній вік  $(14,5 \pm 3,5)$  — років.

Усі хворі підлягали лабораторному обстеженню (біохімічні аналізи крові та сечі), які дозволяють оцінити стан обміну сполучної тканини.

Усім пацієнтам лабораторні дослідження проводили на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Сітенка НАМН України» (м. Харків) 2016 року. Як матеріал для дослідження була використана кров та сироватка крові. Проби крові для досліджень відбирали з ліктьової вени натщесерце.

У сироватці крові хворих було визначено вміст хондроїтинсульфатів — за методом М. Németh-Csóka у модифікації Л. І. Слуцького, фракції глікозаміногліканів (ГАГ) — за М. П. Штерн із співавторами.

В сечі було визначено вміст оксипроліну — за реакцією з хлораміном-Б, уронових кислот — за реакцією з карбазолом [11].

Статистичний аналіз результатів лабораторних досліджень було проведено за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (*analysis of variance*, ANOVA) з апостеріорним тестом Дункана. Обчислення проводили у програмі IBM Statistic SPSS 20.0 [12].

За результатами біохімічного дослідження крові було встановлено, що вміст хондроїтинсульфатів в крові в усіх хворих був вищим норми ( $N < 0,100$ ), і якщо між групами вірогідних відмінностей не було ( $p > 0,05$ ), то у хворих I групи спостереження  $(0,11 \pm 0,15)$  відмінності від норми не виявлено, а у дітей II  $(0,13 \pm 0,06)$  і III  $(0,14 \pm 0,05)$  груп спостереження рівень хондроїтинсульфатів вже статистично значущо вищий норми (табл. 1).

Таблиця 1. Показники біохімічного дослідження крові з визначенням хондроїтинсульфатів та фракцій глікозаміногліканів у хворих з ЗЧМТ

Показники	Норма, N	I група	II група	III група	ANOVA
Хондроїтинсульфати, г/л	до 0,100	0,11 ± 0,15 0,01 ÷ 0,87	0,13 ± 0,06* 0,02 ÷ 0,25	0,14 ± 0,05** 0,03 ÷ 0,25	F = 0,625 p = 0,539
Глікозаміноглікани (загальні), у. о.	11,1—13,1	10,9 ± 1,8 6,2 ÷ 13,1	9,2 ± 1,5*** 6,7 ÷ 11,9	9,5 ± 1,7*** 7,5 ÷ 13,5	F = 6,293 p = 0,003
I фракція (Хондроїтин-6-сульфат), у. о.	5,4 — 6,3	5,8 ± 0,6 4,2 ÷ 7,5	6,6 ± 1,0 4,3 ÷ 7,9	6,7 ± 1,0 5,2 ÷ 8,3	F = 7,946 p = 0,001
II фракція (Хондроїтин-4 сульфат), у. о.	3,5 — 4,3	3,4 ± 0,8 1,5 ÷ 4,2	1,9 ± 0,9*** 1,0 ÷ 3,9	1,8 ± 0,7*** 1,0 ÷ 3,5	F = 30,488 p = 0,001
III фракція (Високосульфатовані ГАГ), у. о.	2,2—3,1	2,4 ± 0,6 0,5 ÷ 3,1	1,1 ± 0,5*** 0,5 ÷ 2,4	1,1 ± 0,3*** 0,5 ÷ 2,1	F = 56,304 p = 0,001

Примітка. Статистична значущість: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$

Було встановлено, що у пацієнтів III групи спостерігається зменшення змісту загальних ГАГ, при цьому якщо в I групі рівень ГАГ ( $10,9 \pm 1,8$  у. о.) статистично не відрізняється від нижньої межі норми, то у хворих II ( $9,2 \pm 1,5$  у. о.) і III ( $9,5 \pm 1,7$  у. о.) груп ця відмінність була вже статистично значущою ( $p < 0,001$ ).

Вміст I фракції ГАГ у хворих I групи лежить в межах норми ( $5,8 \pm 0,6$  у. о.), в II ( $6,6 \pm 1,0$  у. о.) та III ( $6,7 \pm 1,0$  у. о.) — вже вищий норми ( $p > 0,05$ ).

Для II фракції ГАГ характерний зворотний процес, тобто, якщо в групі зі струсом головного мозку ( $3,4 \pm 0,8$  у. о.) зменшення не досягає статистично значущого рівня, то в групах із забоем головного мозку середнього ступеня ( $1,9 \pm 0,9$  у. о.) і ( $1,8 \pm 0,7$  у. о.) сп-

стерігається зменшення практично в 2 рази від нижньої межі референтної норми ( $p < 0,001$ ). Аналогічні спостереження для III фракції ГАГ, які в I групі хворих ( $2,4 \pm 0,6$  у. о.) є на рівні нижньої межі референтних значень, а в II і III групах ( $1,1 \pm 0,5$  у. о.) в 2 рази нижчі норми ( $p < 0,001$ ).

Проведений статистичний аналіз показав, що рівень оксипроліну в сечі значуще ( $p < 0,001$ ) збільшується у хворих II та III груп спостереження. Якщо в I групі ( $41,1 \pm 8,6$  ммоль/л) він у середньому в групі в межах норми, то в II ( $65,1 \pm 26,9$  ммоль/л) і III ( $63,4 \pm 29,7$  ммоль/л) групах його рівень значуще ( $p < 0,001$ ) більший норми, а у деяких хворих спостерігається збільшення в три рази і більше (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень екскреції оксипроліну та уронових кислот із сечею у хворих з ЗЧМТ

Показники	Норма, ммоль/л	I група	II група	III група	ANOVA
Оксипролін	11,0—44,0	41,1 ± 8,6 15,0 ÷ 74,0	65,1 ± 26,9*** 31,0 ÷ 147,0	63,4 ± 29,7*** 19,0 ÷ 157,0	F = 8,580 p = 0,001
Уронові кислоти	3,3—5,5	4,9 ± 0,8 3,4 ÷ 7,1	5,9 ± 2,0 2,3 ÷ 10,7	4,4 ± 1,7 1,6 ÷ 7,1	F = 5,149 p = 0,009

Примітка: \*\*\* — статистична значущість  $p < 0,001$

Середній вміст уронових кислот в групах був у межах норми, хоча і спостерігається статистично значуще розходження ( $p < 0,01$ ) між ними. У 17 (17,1 %) хворих рівень уронових кислот в сечі вищий норми: в I групі — у 2 (7,1 %), у II групі — у 9 (60 %), в III групі — у 6 (37,5 %) хворих. За даними біохімічного аналізу крові (табл. 3)

були отримані більш повні дані про залежність змін показників крові від тяжкості структурних пошкоджень головного мозку. У таблиці наведені тільки ті показники біохімічного дослідження крові, за якими під час проведення статистичного аналізу були виявлені значущі відмінності між підгрупами.

Таблиця 3. Показники глікозаміногліканів в крові у хворих на ЗЧМТ з різними за МРТ-ознаками пошкодженнями

Показник, у. о.	I підгрупа — без структурних пошкоджень	II підгрупа — крововиливи	III підгрупа — контузії	IV підгрупа — крововиливи та контузії	ANOVA
Глікозаміноглікани (загальні)	10,5 ± 1,8	9,1 ± 1,6	9,5 ± 1,9	9,6 ± 1,6	F = 2,413 p = 0,076
I фракція (хондроїтин-6-сульфат)	6,0 ± 0,7	6,6 ± 1,2	6,6 ± 1,1	6,7 ± 1,1	F = 2,940 p = 0,040
II фракція (хондроїтин-4-сульфат)	3,1 ± 1,0	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,8	1,9 ± 0,6	F = 12,903 p = 0,001
III фракція високосульфатовані ГАГ	2,2 ± 0,8	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,2	F = 15,036 p = 0,001

Примітка: статистична значущість  $p < 0,05$



Максимальний рівень загальних ГАГ був у хворих I підгрупи ( $10,5 \pm 1,8$  у. о.), в інших підгрупах — помітно, але статистично не значуще ( $p > 0,05$ ) був меншим. Вміст хондроїтин-6-сульфату з тяжкістю травми, навпаки, значуще збільшувався, і максимальний його рівень був у хворих IV підгрупи. Особливо показовим був рівень хондроїтин-4-сульфату, спостерігалось його значуще зниження (до  $1,6—1,9$  у. о.) нижче референтної норми за наявності будь-яких ушкоджень мозку, при цьому у хворих I підгрупи рівень хондроїтин-4-сульфату залишався на рівні нижньої межі норми. Аналогічно змінювались й високо-

сульфатовані ГАГ, вдвічі зменшуючись за наявності пошкоджень мозку.

За даними дослідження сечі видимі зміни стосувалися тільки оксипроліну (табл. 4).

Спостерігається статистично значуще ( $p < 0,01$ ) збільшення вмісту оксипроліну у сечі хворих з пошкодженням структур головного мозку. Водночас і у хворих без структурних змін головного мозку спостерігаємо перевищення його норми ( $N = 44$  ммоль/л) до  $(45,1 \pm 13,0)$  ммоль/л. Максимальний рівень оксипроліну в сечі визначали у хворих IV підгрупи ( $70,0 \pm 43,9$ ) ммоль/л.

Таблиця 4. Показники оксипроліну у сечі хворих на ЗЧМТ з різними за МРТ-ознаками пошкодженнями головного мозку

Показник	I підгрупа — без структурних пошкоджень	II підгрупа — крововиливи	III підгрупа — контузії	IV підгрупа — крововиливи та контузії	ANOVA
Оксипролін, ммоль/л	$45,1 \pm 13,0$	$63,2 \pm 28,6$	$68,0 \pm 24,0$	$70,0 \pm 43,9$	$F = 4,771; p = 0,005$

Також було проаналізовано зміни показників крові та сечі у хворих досліджуваних груп залежно від неврологічних синдромів. Статистичний аналіз дозволив виявити статистично значущі відмінності у змінах вмісту в крові (що виходять за межі референтної норми) хондроїтин-6-сульфату при наявності епілепсії ( $p < 0,05$ ) і статистично значуще ( $p < 0,05$ ) збільшення рівня оксипроліну в сечі при атактичному синдромі. Слід наголосити, що при епілепсії, атактичному синдромі та геміпарезах істотно знижувався і рівень хондроїтин-4-сульфату. Також варто зазначити, що у дітей цієї групи частим вегетативним порушенням були головний біль, стомлюваність, запаморочення, порушення пам'яті.

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків.

При легкій ЗЧМТ (струсі головного мозку) показники біохімічного дослідження сполучнотканинного обміну крові та сечі залишаються в межах норми, тоді як зі зростанням тяжкості травми спостерігається збільшення хондроїтинсульфату та зниження рівня загального ГАГ, його II і III фракцій та збільшення оксипроліну в сечі, що свідчить про порушення обміну сполучної тканини та може бути підґрунтям для несприятливого перебігу закритої черепно-мозкової травми у дітей в період реабілітації.

Виявлення змін з боку обміну сполучної тканини дозволяє додатково прогнозувати перебіг захворювання в період реабілітації та можливості відновлення у дітей після ЗЧМТ.

#### Список літератури

1. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review / Dewan M. C., Mummareddy N., Wellons J. C., Bonfield C. M. // World Neurosurg. 2016 Jul; 91: 497—509.e1. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.045.
2. Епидемиологія інвалідності вследствие черепно-мозгових травм в Україні / Н. К. Хобзей, Е. К. Педаченко, В. А. Голик [и др.] // Україна. Здоров'я нації. 2011. № 3. С. 30—34. URL : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn\\_2011\\_3\\_7](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2011_3_7).
3. Школьник В. М., Фесенко Г. Д. Прогнозування ризику пролонгації інвалідності у віддаленому періоді черепно-

мозкової травми // Международный медицинский журнал. 2017. Т. 17, № 2 С. 86—88. URL: <http://dSPACE.nbuv.gov.ua/handle/123456789/133039>.

4. Hussain E. Traumatic Brain Injury in the Pediatric Intensive Care Unit // Pediatric Annals. 2018; 47(7): e274—e279. DOI: 10.3928/19382359-20180619-01.

5. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой / Семёнова Ж. Б., Мельникова А. В., Саввина И. А. [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. VI, № 2 С. 112—127.

6. Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк : Заславский издательский дом, 2009. 372 с.

7. Neuroimaging Findings in Pediatric Genetic Skeletal Disorders: A Review / [Wagner M. W., Poretti A., Benson J. E., Huisman T. A.] // J Neuroimaging. 2017 Mar; 27(2): 162—209. DOI: 10.1111/gon.12413.

8. Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 1. М. : Известия, 2009. 380 с.

9. Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 2. М. : Известия, 2010. 600 с.

10. Мухлынина Е. А. Реакция волокнистой соединительной ткани при действии на организм экстремальных факторов : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук : спец. 03.03.01 — Физиология. Екатеринбург, 2013. 24 с.

11. Морозенко Д. В., Леонтьева Ф. С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині // Молодий вчений. 2016. № 2 (29). С. 168—172.

12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М. : Практика, 1998. 459 с.

Надійшла до редакції 10.07.2019 р.

**ПЕТРЕНКО Вікторія Миколаївна**, дитячий невролог, завідувачка неврологічним відділенням Комунального некомерційного підприємства «Харківська міська дитяча лікарня № 5» Харківської міської ради, м. Харків, Україна; e-mail: [hospitalvictoria78@gmail.com](mailto:hospitalvictoria78@gmail.com)

**PETRENKO Viktoriia**, Children's Neurologist, Head of the Neurology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise "Kharkiv City Children's Hospital No. 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [hospitalvictoria78@gmail.com](mailto:hospitalvictoria78@gmail.com)