

*В. М. Петренко***ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ПЕРЕБІГУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ДІТЕЙ***В. Н. Петренко***Прогностическое значение и клинико-лабораторная оценка нарушения обмена соединительной ткани в течении черепно-мозговой травмы у детей***V. M. Petrenko***Prognostic value and clinical laboratory assessment of connective tissue exchange disorders in the course of children's traumatic brain injury**

В цієї роботі, з метою виявлення прогностичного значення перебігу закритої черепно-мозкової травми у дітей з різним ступенем важкості, проведено клініко-лабораторне оцінювання порушення обміну сполучної тканини.

Обстежено 115 дітей із закритою черепно-мозковою травмою різного ступеня тяжкості, віком від 3 до 17 років. Серед них — 90 хлопчиків та 25 дівчаток. Середній вік дітей становив $(13,5 \pm 4,5)$ років.

Поділ дітей на групи проводили за клінічними формами черепно-мозкової травми.

Був проведений аналіз окремих фенотипологічних проявів серед пацієнтів клінічних груп, який показав, що найбільш вагомими фенотиповими маркерами у пацієнтів були порушення постави (кіфоз/сколіоз), гіпермобільність суглобів, плоска стопа та міопія.

Для оцінювання стану сполучної тканини використовували біохімічні методи дослідження. Проаналізовано вміст маркерів сполучної тканини (глюкозаміноглікани в сироватці крові і добова екскреція оксипроліну в сечі).

Вивчені біохімічні зміни на ґрунті порівняльного аналізу фенотипових маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (ДСТ) серед пацієнтів досліджуваних груп свідчать, що у хворих за наявності маркерів недиференційованої ДСТ спостерігалось зниження вмісту в сироватці крові загальних глюкозаміногліканів та їх перерозподіл в бік зменшення або збільшення I фракції на фоні суттєвого зниження III фракції та збільшення екскреції уонових кислот. Спостерігалось підвищення вмісту оксипроліну, що зумовлено пришвидшенням катаболізму колагену. Встановлені під час аналізу результатів біохімічних досліджень зміни метаболізму протеогліканів та колагену свідчать про нестабільність та недостатність сполучнотканинних структур організму пацієнтів із різними проявами дисплазії.

Ключові слова: діти, черепно-мозкова травма, сполучна тканина, фенотипові маркери, глюкозаміноглікани, оксипролін

В данной работе, с целью определения прогностического значения течения закрытой черепно-мозговой травмы у детей с разной степенью тяжести, проведена клинико-лабораторная оценка нарушения обмена соединительной ткани.

Обследовано 115 детей с закрытой черепно-мозговой травмой различной степени тяжести, в возрасте от 3 до 17 лет. Среди них — 90 мальчиков и 25 девочек. Средний возраст детей составил $(13,5 \pm 4,5)$ года.

Деление детей на группы проводили по клиническим формам черепно-мозговой травмы.

Был проведен анализ отдельных фенотипологических проявлений среди пациентов клинических групп, который показал, что наиболее значительными фенотипическими маркерами у пациентов были нарушения осанки (кифоз/сколиоз), гипермобильность суставов, плоскостопие и миопия.

Для оценки состояния соединительной ткани использовали биохимические методы исследования. Проанализировано содержание маркеров соединительной ткани (глюкозаминогликианы в сыворотке крови и суточная экскреция оксипролина в моче).

Изученные биохимические изменения на основе сравнительного анализа фенотипических маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) среди пациентов исследуемых групп свидетельствуют, что у больных при наличии маркеров недифференцированной ДСТ наблюдалось снижение содержания в сыворотке крови общих глюкозаминогликанов и их перераспределение в сторону уменьшения или увеличения I фракции на фоне существенного снижения III фракции и рост экскреции уоновых кислот. Наблюдалось повышение уровня оксипролина, что обусловлено ускорением катаболизма коллагена. Установленные при анализе результатов биохимических исследований изменения метаболизма протеогликанов и коллагена свидетельствуют о нестабильности и недостаточности соединительнотканых структур организма пациентов с различными проявлениями дисплазии.

Ключевые слова: дети, черепно-мозговая травма, соединительная ткань, фенотипические маркеры, глюкозаминогликианы, оксипролин

The author of this paper has carried out clinical laboratory assessment of connective tissue disorders with the purpose of the prognostic value of the course of closed craniocerebral injury of children with different severity.

115 children with closed craniocerebral injury with different severity in the age from 3 to 17 were examined. There were 90 boys and 25 girls among them. The average age of children was (13.5 ± 4.5) years.

The distribution of children into groups was carried out according to the clinical forms of traumatic brain injury.

The author has accomplished analysis of certain phenotypological signs among patients of clinical groups. The analysis has demonstrated that the most significant phenotypic markers of patients were: postural disorder (anterior curvature / lateral curvature), hypermobility of the joints, platypodia and myopia.

Biochemical research methods were used to assess the condition of the connective tissue. The content of connective tissue markers has been analyzed (glucosaminoglycans in the blood serum and daily excretion of oxyproline in the urine).

The author has studied biochemical changes on the basis of a comparative analysis of undifferentiated connective tissue disease (UCTD) phenotypic markers among the patients of the clinical groups, which demonstrate that the patients had a decrease of general glucosaminoglycans in the blood serum in the presence of UCTD markers, and their redistribution towards a decrease or increase in the I fraction against the background of a significant decrease in the III fraction and an increase in the uronic acids excretion. An increase in oxyproline was observed due to an increase in collagen catabolism. The changes in the metabolism of proteoglycans and collagen, established during the analysis of the results of biochemical studies, indicate instability and insufficiency of connective tissue structures of the patients' body with various signs of dysplasia.

Key words: children, traumatic brain injury, connective tissue, phenotypic marker, glucosaminoglycans, oxyproline

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) у дітей є актуальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі й основною причиною смерті та інвалідності у дітей [1, 2]. За даними ВООЗ, частота ЧМТ постійно збільшується кожного року на 1—2 % [3]. Проведений W. Peeters et al. мета-аналіз 28 епідеміологічних досліджень у 16 країнах Європи (2015 р.) виявив зростання захворюваності на черепно-мозкову травму до 326 проти 235 на 100 тис. населення порівняно з дослідженням 2006 р. [4]. Зокрема, за відомостями С. Chen et al., кількість відвідувань відділень невідкладної допомоги через черепно-мозкову травму у дітей збільшилася на 34,1 % у період 2006—2013 рр. [5, 6]. Тенденція до збільшення кількості випадків ЧМТ у дітей підтверджується й даними інших дослідників [7, 8]. Пошкодження головного мозку у дітей називають «тихою епідемією» сучасності, оскільки проблеми, що виникають унаслідок ЧМТ, часто виявляються не відразу [5].

В Україні, у структурі загального травматизму, ЧМТ становлять майже 4 %, а частота ЧМТ фіксується на рівні 4—4,2 випадки на 1 000 населення [9, 10]. Щорічно отримують ЧМТ 100—200 тис. осіб, поміж них — 11,5—13,5 тис. дітей до 15 років [11, 12].

Аналіз епідеміологічних досліджень показав, що діти чоловічої статі старші ніж 3 роки страждають від ЧМТ частіше проти жіночої [13]. Звертає увагу бімодальний віковий розподіл частоти ЧМТ, коли дуже маленькі діти (0—2 роки) і підлітки (15—18 років) частіше отримують травми [14].

На відміну від дорослих, клінічний перебіг черепно-мозкової травми у дітей характеризується низкою особливостей. Особливості анатомії дітей і вікові властивості м'язів черепа, обличчя, мозку та шиї роблять дітей сприйнятливими до різних типів травм, які не трапляються у дорослих [15]. Порівняно з дорослим, мозок дитини має більший вміст води, відносно більший розмір голови, порівняно з іншим тілом, більш схильну до руйнування судинну мережу [16]. Тому у дітей частіше трапляються — епідуральні гематоми, субдуральні гематоми та синдром другого удару. В прогнозі результату важкої ЧМТ треба брати до уваги високий репаративний потенціал і високу пластичність дитячого мозку [17].

Наслідки ЧМТ пов'язані не тільки з потенційною інвалідністю, а й з емоційними та фінансовими витратами [18, 19]. Унаслідок ЧМТ може траплятися певна фізична, інтелектуальна або психосоціальна інвалідність залежно від тяжкості травми, яка варіює від «легкої», що виражається короткочасною зміною психічного статусу або свідомості, до «тяжкої», з тривалим періодом втрати свідомості після травми, що може негативно вплинути на соціальний добробут або інтелектуальні здібності дитини [20]. Зміни можуть охоплювати порушення функцій кишечника і сечового міхура, зміни рівня свідомості, порушення рухів та координації, зниження м'язової сили та появу нападів [21]. Інші зміни поведінки, пов'язані з ЧМТ, як-то хвилювання, занепокоєння, дратівливість, зміни у структурі сну та зниження соціального функціонування, призводять до проблем у школі, що може вплинути на сімейне життя загалом, а не тільки на дитину з ЧМТ [22, 23].

Також в перебігу ЧМТ треба брати до уваги аналіз стану здоров'я дитячого населення, який свідчить про те, що вже в дошкільному віці у 68 % дітей формуються

безліч функціональних порушень, а за час навчання кількість функціональних порушень з боку судинної системи збільшується в 2 рази.

У роботах за останні десять років повідомляється про зростання синдромальної патології, в основі якої лежить дисплазія сполучної тканини. Сполучна тканина є основою організму, що бере участь у формуванні структури всіх органів і систем. Найбільшою мірою сполучну тканину містять кістки, сухожилля, зв'язки та хрящі, які, переважно, виконують опорну функцію. Мезенхімальне походження мають кров і судини, гладкі м'язи, структурні компоненти різних органів [24].

Морфологічною основою дисплазії сполучної тканини (ДСТ) є дефекти у структурі колагену, що спричинює зміни волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини [25]. ДСТ призводить до скелетних змін не тільки будови та пропорції тулуба та кінцівок, а й змінює будову черепа, що виявляється зменшенням об'єму порожнини черепа та його деформацією, а також появою краніоцефальних асиметрій [26]. Нині досить добре досліджено клінічні синдроми, морфологічні прояви ДСТ, встановлено зв'язок дисплазії сполучної тканини із виникненням у дітей певних змін, як-от пролапс мітрального та інших клапанів серця, перегини та деформація жовчного міхура, нефро- та гастроптоз, гастроезофагеальний і дуоденогастральний рефлюкс, міопія [27, 28].

Судинні ураження нервової системи є важливою проблемою сучасної клінічної неврології, а порушення мозкового кровообігу — медичною проблемою [29, 30]. Оскільки деякі форми ДСТ істотно впливають на систему кровообігу, стінки кровеносних судин (особливо вен) стають уразливими, що може призвести до венозної недостатності. Тому вивчення анатомо-фізіологічних особливостей підлітків із ДСТ є одним з актуальних питань неврології та педіатрії.

Важливим складником органних дисфункцій при ДСТ є порушений синтез колагену, що здебільшого виявляється у хворих. Протягом останнього десятиліття основним біохімічним маркером ДСТ вважається визначення рівня оксипроліну та глюкозаміногліканів у сечі, а також лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові, які мають найбільшу діагностичну цінність [31, 32].

Мета дослідження — прогностичне значення стану обміну сполучної тканини за допомогою визначення клініко-лабораторних показників у дітей із закритою черепно-мозковою травмою з різним ступенем важкості.

Обстежено 115 дітей із закритою ЧМТ різного ступеня тяжкості віком від 3 до 17 років. Серед них — 90 хлопчиків та 25 дівчаток. Середній вік дітей становив $(13,5 \pm 4,5)$ років. До обстеження були залучені діти міста Харкова і Харківської області. Обстеження дітей проводили через $6,1 \pm 0,8$ місяців після перенесеної ЧМТ. Переважно всі діти були обстежені в проміжному та віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

Поділ дітей на групи проводили за клінічними формами черепно-мозкової травми.

До першої клінічної групи було залучено 60 дітей з закритою ЧМТ, струсом головного мозку, середній вік $(14,6 \pm 2,5)$ років (I група, $n = 60$);

До другої клінічної групи було залучено 26 пацієнтів з закритою ЧМТ забором головного мозку середнього ступеня тяжкості, середній вік $(13,5 \pm 4,5)$ років (II група, $n = 26$);

До третьої клінічної групи — 29 дітей з закритою ЧМТ, забоем головного мозку важкого ступеня, середній вік ($14,5 \pm 3,5$) років (III група, $n = 29$).

Обстеження хворих включало:

Клінічне обстеження хворого (загальний огляд з оцінюванням зовнішніх фенотипологічних ознак).

Біохімічні методи дослідження — для оцінювання стану сполучної тканини. Вміст маркерів сполучної тканини (вміст глюкозаміногліканів в сироватці крові та вміст добової екскреції оксипроліну в сечі). Як матеріал для дослідження використовували кров та сироватку крові. Забір крові для досліджень проводили з ліктьової вени натщесерце. У сироватці крові хворих було визначено хондроїтинсульфати — за методом Nemeth — Csoka у модифікації Л. І. Слуцького, фракції глюкозаміногліканів — за М. П. Штерн.

Аналіз на вміст оксипроліну в сечі передбачав дотримання хворими протягом трьох попередніх діб обмежувальної дієти. З раціону вилучали продукти, що спричиняють зміни кольору сечі. Для аналізу брали добову сечу. В сечі визначали вміст оксипроліну — за реакцією з хлораміном-Б, уронових кислот — за реакцією з карбазолом [33]. Усім пацієнтам лабораторні дослідження

проводили на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Сітенка НАМН України» (м. Харків).

Статистичний аналіз результатів лабораторних досліджень проведено за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (AVONA) з апостеріорним тестом Дункана. Обчислення проводили у програмі IBM Statistic SPSS 20.0 [34].

Для скринінгу окремих фенотипологічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини серед пацієнтів клінічних груп ми користувалися власними ознаками синдрому.

Був проведений аналіз фенотипових кісткових маркерів та патології зору у пацієнтів досліджуваних груп.

Аналіз отриманих даних (табл. 1) показав, що здебільшого у дітей з закритою ЧМТ фенотипові маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини проявлялися у вигляді: порушення постави (кіфоз/сколіоз) (57,4 %), гіпермобільності суглобів (35,7 %) та плоскої ступні (26,1 %). Менша частина дітей вирізнялася наявністю воронкоподібної деформації грудної клітини (16,5 %), нестабільністю шийного відділу хребта (20,9 %), високим піднебінням (19,1 %) та килевидною деформацією грудної клітини (8,7 %).

Таблиця 1. Фенотипові кісткові маркери у дітей з закритою черепно-мозковою травмою різного ступеня тяжкості

Фенотипові маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини	Клінічні групи			Загалом ($n = 115$)	Статистична значущість	
	I група ($n = 60$)	II група ($n = 26$)	III група ($n = 29$)		V_{Kr}	p
Порушення постави (кіфоз/сколіоз)	20 (33,3 %)	21 (80,8 %)	25 (86,2 %)	66 (57,4 %)	0,510	0,001
Гіпермобільність суглобів	6 (10,0 %)	13 (50,0 %)	22 (75,9 %)	41 (35,7 %)	0,590	0,001
Плоска ступня	4 (6,7 %)	10 (38,5 %)	16 (55,2 %)	30 (26,1 %)	0,454	0,001
Килевидна деформація грудної клітини	8 (13,3 %)	1 (3,8 %)	1 (3,4 %)	10 (8,7 %)	0,203	0,01
Воронкоподібна деформація грудної клітини	5 (8,3 %)	8 (30,8 %)	6 (20,7 %)	19 (16,5 %)		
Нестабільність шийного відділу хребта	6 (10,0 %)	7 (26,9 %)	11 (37,9 %)	24 (20,9 %)	0,295	0,007
Високе піднебіння	1 (1,7 %)	10 (38,5 %)	11 (37,9 %)	22 (19,1 %)	0,464	0,001

Примітка. V_{Kr} — критерій Крамера; p — рівень статистичної значущості

За даними аналізу, одним із найбільш вагомих фенотипових маркерів є наявність у пацієнтів порушення постави (кіфоз/сколіоз). Ця ознака дисплазії сполучної тканини виявлялася в усіх клінічних групах та була вірогідною ($p = 0,001$, $V_{Kr} = 0,510$), причому в III групі хворих сколіотичну поставу діагностували у 25 (86,2 %), в II — у 21 (80,8 %), а в I — у 20 (33,3 %) обстежуваних.

На другому місці серед досліджених є наявність у пацієнта гіпермобільності суглобів, яку діагностовано у 41 (35,7 %) хворих, причому найчастіше — в III групі хворих, ця ознака також була вірогідною ($p = 0,001$, $V_{Kr} = 0,590$).

Ще один фенотиповий маркер — плоска ступня частіше спостерігалася у III групі — 16 (55,2 %), у II групі — 10 (38,5 %) дітей, у I групі — у 4 (6,7 %) хворих, і також була вірогідною ($p = 0,001$, $V_{Kr} = 0,454$).

Патологія органу зору у пацієнтів характеризувалася міопією (19,1 %), гіперметропією (4,3 %) та астигматизмом (4,3 %) (табл. 2).

Усього патологія з боку зору зафіксована у 32 (27,8 %) дітей, причому частіше — в III — 16 (55,2 %) та II — 14 (53,8 %) групах. Серед патологій переважала міопія, частота спостереження якої в II та III групах сягала майже 40 % ($p = 0,001$).

Таблиця 2. Фенотипові маркери патології органу зору у дітей з закритою черепно-мозковою травмою різного ступеня тяжкості

Фенотипові маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини	Клінічні групи			Загалом ($n = 115$)	Статистична значущість	
	I група ($n = 60$)	II група ($n = 26$)	III група ($n = 29$)		V_{Kr}	p
Міопія	1 (1,7 %)	10 (38,5 %)	11 (37,9 %)	22 (19,1 %)	0,464	0,001
Гіперметропія	1 (1,7 %)	1 (3,8 %)	3 (10,3 %)	5 (4,3 %)	0,176	0,169
Астигматизм	—	3 (11,5 %)	2 (6,9 %)	5 (4,3 %)	0,571	0,001
Загальна кількість випадків патології з боку органу зору	2 (3,3 %)	14 (53,8 %)	16 (55,2 %)	32 (27,8 %)	0,571	0,001

У 48 (41,7 %) осіб з усіх клінічних груп виявлено від 3 до 6 фенотипових проявів. Декілька фенотипових маркерів порушення сполучної тканини визначалися у хворих усіх клінічних груп. Але частіше від 3 до 6 ознак спостерігалось у дітей II та III груп, що було статистично значуще ($p = 0,001$).

Також ми провели аналіз біохімічних маркерів обміну сполучної тканини залежно від фенотипових проявів (табл. 3, 4). Оскільки комбінація фенотипових маркерів частіше спостерігалась у дітей з забоєм головного мозку середнього та важкого ступеня тяжкості, встановлено взаємозв'язок між порівнюваними групами щодо переважання патологічних ознак з боку опорно-рухового апарату та патології органів зору.

Для проведення статистичного аналізу дітей поділили на 2 підгрупи. В I підгрупі були діти з закритою ЧМТ, струсом головного мозку, в II підгрупі — діти з закритою

ЧМТ, забоєм головного мозку середнього ступеня тяжкості та забоєм головного мозку важкого ступеня, які мали, за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку, структурні зміни у вигляді епідуральних, субдуральних, субарахноїдальних та внутрішньомозкових крововиливів та вогнищ контузії.

Аналіз свідчить, що у хворих з кістковими фенотиповими ознаками в I підгрупі біохімічні показники крові та сечі не відрізняються від нормальних, тоді як у осіб II підгрупи вміст в крові загальних глюкозаміногліканів був знижений ($p = 0,027$) переважно — III фракції, яка містить гепаран-, кератан- і дерматансульфати, на фоні зменшення екскреції із сечею уронових кислот, які є компонентами глюкозаміногліканів. Водночас рівень екскреції оксипроліну — збільшений, що свідчить про пришвидшення катаболізму колагенових структур сполучної тканини ($p = 0,001$).

Таблиця 3. Особливості обміну сполучної тканини у дітей з закритою черепно-мозковою травмою за рівнем біохімічних маркерів залежно від фенотипових проявів з боку опорно-рухового апарату

Показники	I підгрупа (n = 60)	II підгрупа (n = 55)	Статистична значущість різниці (T-тест незалежних вибірок)	
			t	p
Сироватка крові				
Хондроїтинсульфати, г/л	0,128 ± 0,157	0,129 ± 0,107	-0,023	0,981
Глюкозаміноглікани (загальні), у. о.	11,500 ± 1,632	10,236 ± 2,007	2,247	0,027
I фракція, у. о.	5,900 ± 0,539	6,249 ± ,888	-2,050	0,051
II фракція, у. о.	3,479 ± 0,774	2,910 ± 3,333	0,633	0,528
III фракція, у. о.	2,586 ± 0,614	1,809 ± 0,843	4,191	0,001
Сеча				
Оксипролін, ммоль/л	40,571 ± 3,345	55,421 ± 20,561	6,482	0,001
Уронові кислоти, ммоль/л	5,186 ± ,321	4,744 ± 1,660	2,328	0,022

Таблиця 4. Характер обміну сполучної тканини у дітей з закритою черепно-мозковою травмою за рівнем біохімічних маркерів залежно від фенотипових проявів з боку органів зору

Показники	I підгрупа (n = 2)	II підгрупа (n = 31)	Статистична значущість різниці (T-тест незалежних вибірок)	
			t	p
Сироватка крові				
Хондроїтинсульфати, г/л	0,122 ± 0,129	0,146 ± 0,053	-1,003	0,318
Глюкозаміноглікани загальні, г/л	10,649 ± 2,036	9,755 ± 1,787	2,143	0,034
I фракція, г/л	6,044 ± 0,752	6,613 ± 0,982	-2,907	0,006
II фракція, г/л	3,009 ± 1,007	2,916 ± 5,739	0,089	0,929
III фракція, г/л	2,184 ± 0,809	1,206 ± 0,502	7,629	0,001
Сеча				
Оксипролін, ммоль/л	46,987 ± 14,932	69,935 ± 21,387	-6,361	0,001
Уронові кислоти, ммоль/л	4,910 ± 1,366	4,519 ± 1,970	1,013	0,317

Отже, розрахунки підтвердили, що у хворих з фенотиповими ознаками з боку органів зору в I підгрупі біохімічні показники крові та сечі також не відрізняються від нормальних, а в II підгрупі спостерігалась картина крові, подібна до показників у хворих з кістковими маркерами порушення сполучної тканини, проте не було зафіксовано змін з боку екскреції уронових кислот за наявності диспластичного синдрому. Спостерігалось зниження загальних глюкозаміногліканів ($p = 0,034$) із перерозподілом їх фракцій, які відбивалися у збіль-

шенні I фракції на фоні суттєвого зменшення III фракції ($p = 0,001$). Вміст оксипроліну в сечі у хворих з ознаками дисплазії органів зору був збільшений внаслідок підвищеного катаболізму колагену в організмі.

Отже, за даними проведеного аналізу, у хворих за наявності маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігалось зниження вмісту в сироватці крові загальних глюкозаміногліканів та їх перерозподіл в бік зменшення або збільшення I фракції на фоні суттєвого зменшення III фракції та підвищення

екскреції уронових кислот. Вміст оксипроліну був збільшений в усіх групах пацієнтів II підгрупи, що зумовлено пришвидшенням катаболізму колагену.

Встановлені під час аналізу результатів біохімічних досліджень зміни метаболізму протеогліканів та колагену свідчать про нестабільність та недостатність сполучнотканинних структур організму пацієнтів із різними проявами дисплазії, що може бути ускладнювальним чинником під час їх лікування за розвитку неврологічних захворювань.

Отримані результати дали змогу дійти таких висновків.

Проведений аналіз окремих проявів фенотипів серед пацієнтів із закритою ЧМТ показав, що найбільш значущими фенотиповими маркерами були порушення постави (кіфоз/сколіоз), гіпермобільність суглобів, плоска ступня та міопія. Причому ці фенотипові маркери вірогідно ($p = 0,001$) частіше спостерігалися у дітей II та III порівнюваних груп. Також частіше поєднання декількох фенотипових маркерів порушення сполучної тканини спостерігалось у дітей з закритою ЧМТ, забоем головного мозку середнього та забоем головного мозку важкого ступеня ($p = 0,001$).

Порівняння біохімічних показників обміну сполучної тканини та фенотипових маркерів у дітей, які отримали закрити ЧМТ, показали, що у хворих за наявності фенотипових маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігалось зниження вмісту в сироватці крові загальних глюкозаміногліканів та їх перерозподіл в бік зменшення або збільшення I фракції на фоні суттєвого зменшення III фракції та підвищення екскреції уронових кислот. Спостерігалось підвищення вмісту оксипроліну, що зумовлено пришвидшенням катаболізму колагену.

Встановлені під час аналізу результатів біохімічних досліджень зміни метаболізму протеогліканів та колагену свідчать про нестабільність та недостатність сполучнотканинних структур в організмі пацієнтів із різними проявами дисплазії.

Виявлені зміни вмісту оксипроліну та глюкозаміногліканів в сироватці крові можуть свідчити про створення коморбідного фону для розвитку патологічних станів у цієї категорії хворих, що є підґрунтям для несприятливого перебігу закритої черепно-мозкової травми у дітей в період реабілітації.

Список літератури

1. Report to Congress on The Management of Traumatic Brain Injury in Children / Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Injury Prevention and Control; Division of Unintentional Injury Prevention. Atlanta, GA, 2018. 89 p. URL: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/pubs/congress-childrentbi.html>.
2. Paneitz D. C., Ahmad S. Pediatric Trauma Update // *Mo Med*. 2018; 115 (5): 438—442. PMID: 30385992.
3. Коломысова Ю. С. Лёгкие формы черепно-мозговой травмы у детей: диагностика и лечение // *Международный студенческий научный вестник*. 2016. № 4 (ч. 1). URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=15770>.
4. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe / Peeters W., van den Brande R., Polinder S. [et al.] // *Acta Neurochir*. 2015; 157 (10): 1683—96. DOI: 10.1007/s00701-015-2512-7.
5. Trend of Age-Adjusted Rates of Pediatric Traumatic Brain Injury in U. S. Emergency Departments from 2006 to 2013 /

Chen C., Peng J., Sribnick E. A. // *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15 (6). PII: E1171. DOI: 10.3390/ijerph15061171.

6. U.S. Trends of ED Visits for Pediatric Traumatic Brain Injuries: Implications for Clinical Trials / Chen C., Shi J., Stanley R. M. [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 1 (4): 414. DOI: 10.3390/ijerph14040414.

7. Trends in visits for traumatic brain injury to emergency departments in the United States / Marin J. R., Weaver M. D., Yealy D. M. [et al.] // *JAMA*. 2014; 311: 1917—1919. DOI: 10.1001/jama.2014.3979.

8. Zonfrillo M. R., Kim K. H., Arbogast K. B. Emergency Department Visits and Head Computed Tomography Utilization for Concussion Patients from 2006 to 2011 // *Acad. Emerg. Med*. 2015; 22: 872—877. DOI: 10.1111/acem.12696.

9. Масалітін І. М. Гендерні особливості черепно-мозкової травми при сприятливому та фатальному результаті захворювання // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2018. 9 (37). С. 33—39.

10. Педаченко Є. Г. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування // *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2010. № 1 (20). С. 5—8.

11. Лехан В. М, Гук А. П. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні // *Україна. Здоров'я нації*. 2010. № 2 (14). С. 7—14.

12. Черепно-мозкова травма : Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги. К., 2013. 20 с.

13. Thurman D. J. The Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Children and Youths: A Review of Research Since 1990 // *J Child Neurol*. 2016; 31 (1): 20—7. DOI: 10.1177/0883073814544363.

14. Dewan M. C., Mummareddy N., Wellons J. C. 3rd, Bonfield C. M. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review // *World Neurosurg*. 2016; 91: 497—509. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.045.

15. Araki T., Yokota H., Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017; 57 (2): 82—93. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0191.

16. Meehan W. P., 3rd, Taylor A. M., Proctor M. The pediatric athlete: younger athletes with sport-related concussion // *Clin Sports Med*. 2011; 30 (1): 133—44. DOI: 10.1016/j.csm.2010.08.004.

17. Garcia-Rodriguez J. A., Thomas R. E. Office management of mild head injury in children and adolescents // *Can Fam Physician*. 2014; 60 (6): 523—31, e294-303. PMID: 24925941.

18. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review / [Dewan M. C., Mummareddy N., Wellons J. C. 3rd, Bonfield C. M.] // *World Neurosurg*. 2016; 91: 497—509. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.045.

19. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis / Majdan M., Plancikova D., Brazinova A. [et al.] // *Lancet Public Health*. 2016; 1: e76—e83.

20. Dollman A. K., Figaji A. A. and Schrieff-Elson L. E. Academic and Behavioral Outcomes in School-Age South African Children Following Severe Traumatic Brain Injury // *Front Neuroanat*. 2017; 11: 121. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00121>.

21. Physical and psychological long-term outcome after traumatic brain injury in children and adult patients / Andruszkow H., Deniz E., Urner Ju. [et al.] // *Health and Quality of Outcomes*. 2014; 12 (26): 1—8. DOI: 10.1186/1477-7525-12-26.

22. Behavioral consequences of mild traumatic brain injury in preschoolers / Gagner C., Landry-Roy C., Bernier A. [et al.] // *Psychol Med*. 2017; 48 (9): 1551—1559. DOI: 10.1017/S0033291717003221.

23. Social Environmental Moderators of Long-term Functional Outcomes of Early Childhood Brain Injury / Wade S. L., Zhang N., Yeates K. O. [et al.] // *JAMA Pediatr*. 2016; 170: 343—9. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4485.

24. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis // *Isr. Med. Assoc. J*. 2014; 16 (11): 725—726. PMID: 25558705.

25. Connective Tissue Disease: A Comprehensive Guide. Vol. 1 (Rare Diseases of the Immune System) / Roccatello D., Emmi L., editors. Springer, 2016. 406 p. URL: <https://www.springer.com/gp/book/9783319245331>.

26. Wei X., Hu M., Mishina Y., Liu F. Developmental Regulation of the Growth Plate and Cranial Synchondrosis // *J Dent Res*. 2016; 95 (11): 1221—9. DOI: 10.1177/0022034516651823.

27. Debette S., Germain D. P. Neurologic manifestations of inherited disorders of connective tissue // *Handb Clin Neurol*. 2014; 119: 565—76. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00037-0.

28. Kim S. T., Brinjikji W., Lanzino G., Kallmes D. F. Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: A review // *Interv Neuroradiol*. 2016; 22 (6): 624—637. DOI: 10.1177/1591019916659262.

29. Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу // *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014. № 19 (3): 5—11.

30. Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Донецк : Заславский издательский дом, 2009. 372 с. URL: <https://www.mmbook.ru/catalog/pediatrica/105106-detail>.

31. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Коваль Н. Ю. [и др.] // *Российский вестник*

перинатологии и педиатрии. 2012. № 4 (1): С. 103—111. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskie-aspekty-nedifferentsirovannoy-displazii-soedinitelnoy-tkani-u-detey>.

32. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей. СПб. : Элби, 2009. 714 с.

33. 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. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/molv_2016_2_43.

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

Надійшла до редакції 16.01.2020

ПЕТРЕНКО Вікторія Миколаївна, лікар-невролог дитячий, завідувачка неврологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Харківська міська дитяча лікарня № 5» Харківської міської ради, м. Харків, Україна; e-mail: hospitalvictoria78@gmail.com

PETRENKO Viktoriia, Pediatric Physician-neurologist, Head of 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