

К.А. Кенс¹, Н.С. Лук'яненко^{1,2}, А.Й. Наконечний¹, Н.А. Петріца², Р.А. Наконечний¹

Обґрунтування тактики лікування дітей раннього віку з природженими вадами розвитку нирок, асоційованими з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», м. Львів

PAEDIATRIC SURGERY.2017.4(57):80-84; doi 10.15574/PS.2017.57.80

Мета: обґрунтувати тактику лікування дітей раннього віку з природженими вадами розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС), асоційованими з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ).

Пацієнти і методи. Обстежено 210 дітей раннього віку з пієлонефритом на тлі ПВР ОСС, які утворили 4 групи дослідження: I – з кількісними та позиційними аномаліями розвитку нирок (76 дітей), II – з міхурово-сечовідним рефлюксом різного ступеня (67), III – з природженим гідронефрозом (53), IV – з аномаліями формування та диференціювання ниркової тканини – нормонепронічною гіпоплазією та мультикістозною дисплазією нирки (14). У групу контролю увійшли 65 дітей з пієлонефритом без ПВР ОСС. У сечі цих дітей визначали вміст оксипроліну (ОП) для діагностики наявності чи відсутності НДСТ та маркери морфофункціонального стану паренхіми нирок.

Результати. У дітей з ПВР ОСС усіх груп порівняно з контролем фенотипові, клінічні та біохімічні ознаки НДСТ фіксувались достовірно частіше. Оксипролін найчастіше визначався в сечі дітей з природженим гідронефрозом та аномаліями формування та диференціювання ниркової тканини. Екскреція полярних ліпідів з добовою сечею була достовірно вищою у дітей, у яких ПВР ОСС була асоційована з НДСТ, що найбільш виражено було у хворих на міхурово-сечовідний рефлюкс та природжений гідронефроз. Встановлено достовірне зниження екскреції креатиніну та підвищення екскреції глікозаміногліканів у сечі, маркерів склерозування паренхіми нирок у 85% дітей з ПВР ОСС, що було більше виражено у пацієнтів з НДСТ.

Висновки. Результати біохімічних досліджень вимагають доповнення комплексу консервативної терапії дітей з ПВР ОСС та фенотиповими і біохімічними ознаками НДСТ препаратами, що стимулюють колагеноутворення та мають біоенергетичну дію, L-карнітином та вітамінами В₆ і Е.

Ключові слова: діти раннього віку, недиференційована дисплазія сполучної тканини, природжені вади розвитку органів сечовидільної системи, оптимізація лікування.

Substantiation of treatment tactics in young children with congenital malformations associated with undifferentiated connective tissue dysplasia

К.А. Кенс¹, Н.С. Лук'яненко^{1,2}, А.Й. Наконечний¹, Н.А. Петріца², Р.А. Наконечний¹¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine²SI «Institute of Hereditary Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Lviv, Ukraine

Objective. To substantiate the treatment tactics in young children with congenital malformations of the urinary system (CMUS) associated with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Material and methods. 210 children of early age with pyelonephritis were examined on the background of CMUS, who were divided into 4 research groups: I - with quantitative and positional abnormalities of kidney development (76 children), II - with vesicoureteral reflux of various degrees (67), III - with congenital hydronephrosis (53), IV - with abnormalities of formation and differentiation of renal tissue - normonephronic hypoplasia and multicystic kidney dysplasia (14). The control group included 65 children with pyelonephritis without CMUS. In the urine of these children, the content of hydroxyproline (HOP) was determined for the diagnosis of the presence or absence of UCTD and the markers of the morphofunctional status of the renal parenchyma.

Results and discussion. In children with CMUS of all groups compared with the control one, the phenotypic, clinical and biochemical signs of UCTD were more reliably recorded. HOP was most often detected in the urine of children with congenital hydronephrosis and the formation and differentiation of renal tissue anomalies. Excretion of polar lipids with daily urine was significantly higher in children with CMUS and UCTD association and it was the, most pronounced in

patients with vesicoureteral reflux and congenital hydronephrosis. A significant decrease of creatinine excretion and an increase of glycosaminoglycan excretion with urine, markers of the renal parenchyma sclerotherapy was observed in 85% of children with CMUS, which was more pronounced in patients with UCDD. Conclusions. The results of biochemical examinations make it necessary to supplement the complex of conservative therapy of children with CMUS and the phenotypic and biochemical features of UCDDT with preparations stimulating collagen formation and have a bioenergetics effect by L-carnitine and vitamins B₆ and E.

Key words: young children, undifferentiated connective tissue dysplasia, congenital malformations of the urinary system, optimization of treatment.

Обоснование тактики лечения детей раннего возраста с врожденными пороками развития почек, ассоциированными с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

К.А. Кенс¹, Н.С. Лукьяненко^{1,2}, А.И. Наконечный¹, Н.А. Петрица², Р.А. Наконечный¹

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

²ГУ «Институт наследственной патологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Львов

Цель: обосновать тактику лечения детей раннего возраста с врожденными пороками развития органов мочевыделительной системы (ВПР ОМС), ассоциированными с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

Пациенты и методы. Обследовано 210 детей раннего возраста с пиелонефритом на фоне ВПР ОМС, которые образовали 4 группы исследования: I с количественными и позиционными аномалиями развития почек (76 детей), II с пузырно-мочеточниковым рефлюксом различной степени (67), III с врожденным гидронефрозом (53), IV с аномалиями формирования и дифференцирования почечной ткани – нормонефронической гипоплазией и мультикистозной дисплазией почки (14). В группу контроля вошли 65 детей с пиелонефритом без ВПР ОМС. В моче этих детей определяли содержание оксипролина (ОП) для диагностики наличия или отсутствия НДСТ и маркеры морфофункционального состояния паренхимы почек.

Результаты. У детей с ВПР ОМС всех групп по сравнению с контролем фенотипические, клинические и биохимические признаки НДСТ фиксировались достоверно чаще. Оксипролин чаще всего определялся в моче детей с врожденным гидронефрозом и аномалиями формирования и дифференцирования почечной ткани. Экскреция полярных липидов с суточной мочой была достоверно выше у детей, у которых ВПР ОМС был ассоциирован с НДСТ, что наиболее выражено было у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и врожденным гидронефрозом. Установлено достоверное снижение экскреции креатинина и повышение экскреции гликозаминогликанов с мочой, маркеров склерозирования паренхимы почек у 85% детей с ВПР ОМС, что было наиболее выражено у пациентов с НДСТ.

Выводы. Результаты биохимических исследований требуют дополнения комплекса консервативной терапии детей с ВПР ОМС с фенотипическими и биохимическими признаками НДСТ препаратами, стимулирующими коллагенообразование и имеющими биоэнергетическое действие, L-карнитином и витаминами B₆ и E.

Ключевые слова: дети раннего возраста, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, врожденные пороки развития органов мочевыделительной системы, оптимизация лечения.

Вступ

Поширеність захворювань органів сечовидільної системи (ОСС), у тому числі їх природжених вад розвитку (ПВР), серед дітей раннього віку в Україні з роками не тільки не зменшується, але й продовжує зростати, незважаючи на успіхи, які досягнуті у розвитку методів діагностики та лікування. При цьому перебіг захворювань ОСС все частіше набуває нетипового проградієнтного малосимптомного перебігу [4].

Поширеність захворювань ОСС дитячого населення за останні п'ять років, згідно із статистичними звітами МОЗ України, зросла до 40, а за даними деяких авторів – навіть до 56 осіб на 1000 дитячого населення [12]. Не дивно, що перед науковцями та практичними лікарями постає питання про можливі причини та проводиться активний пошук факторів, що призводять до зростання частоти захворювань ОСС.

У сучасній літературі все частіше зустрічаються повідомлення, що причиною формування природжених вад є дисплазія сполучної тканини, яка стає фоном для приєднання інфекційно-запального процесу, зокрема нирок, та визначає проградієнтний, перманентний перебіг захворювання з торпідністю до лікування та можливістю подальшої хронізації [6].

Поширення дисплазії сполучної тканини, яка може бути як диференційованою, так і недиференційованою, є досить значним і становить

35,0–64,0%, у зв'язку з чим ця патологія стала актуальною медичною проблемою [11].

Рядом науковців встановлено найбільш характерні фенотипові ознаки, що дозволяють запідозрити дисплазію сполучної тканини [2]. Зовнішніми фенотиповими маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) є астенична будова тіла, тенденція до гіперрозтягнення шкіри, її стоншення, стрії, схильність до утворення колоїдних рубців та крововиливів, м'язова гіпотонія, зміни з боку хребта у вигляді сколіозу, кіфозу, синдрому прямої спини, деформація грудної клітки, гіпермобільність суглобів, клишоногість. Внутрішніми ознаками є різні аномалії розвитку внутрішніх органів: аномальні хорди в порожнині лівого шлуночка, пролапс мітрального клапана, розширення кореня аорти, ангіодисплазії артеріальні, венозні та змішані, аневризми судин, спланхноптоз (опущення внутрішніх органів), анатомічні вади розвитку органів сечовидільної системи, кісти нирок, перетинки в жовчному міхурі, перегини жовчного міхура, міопія, астигматизм, множинний карієс, аномалії розвитку зубів, аномалії розвитку та розташування статевих органів. Чим більше зовнішніх фенотипових ознак виявляється при огляді, тим більше підстав очікувати диспластичні зміни у внутрішніх органах [7].

Основним біохімічним маркером наявності НДСТ є підвищений рівень оксипроліну (ОП) в крові та

Урологія та гінекологія

сечі [5]. Рівень ОП в крові зростає через генетичні дефекти синтезу колагену, що призводить до зменшення кількості його поперечних зв'язків та підвищення кількості легкорозчинних фракцій колагену, яким і є ОП [5].

Отже, наведені дані вказують на необхідність ранньої діагностики НДСТ в періоді раннього віку у дітей з проявами патології ОСС, яка може надавати можливість проведення корекції дисфункції сполучної тканини, що позитивно вплине на ефективність лікування та дозволить загальмувати подальший розвиток хвороби.

Метою дослідження стало обґрунтування вибору лікувальної тактики при вадах розвитку ОСС, асоційованих з НДСТ, шляхом встановлення маркерів функціонального стану паренхіми нирок у дітей раннього віку.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 210 дітей з ПВР сечовидільної системи віком від двох тижнів до трьох років. Верифікація діагнозу пієлонефриту проводилась на основі клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень відповідно до «Протоколу діагностики і лікуванні пієлонефриту», а діагнозу ПВР ОСС – згідно зі стандартними, загальноприйнятими у дитячій урології, методами клінічного, лабораторного та інструментального обстежень [9,10].

Хворі утворили чотири основні групи дослідження: I група (I-КПА) – 76 дітей з кількісними та позиційними аномаліями розвитку нирок – агенезією та подвоєнням нирок (одно- та двобічним, повним та неповним), нефроптозом та ротацією нирок; II група (II-МСП) – 67 дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом різного ступеня; III група (III-ПГН) – 53 дитини з природженим гідронефрозом нирок; IV група (IV-АФДНТ) – 14 дітей з аномаліями формування та диференціювання ниркової тканини – гормонефроночною гіпоплазією та мультикістозною дисплазією нирки. В групу контрольного спостереження (ВПН-Контроль) увійшли 65 дітей з пієлонефритом, при нефроурологічному обстеженні в яких не було виявлено природжених вад розвитку ОСС ні анатомічного, ні функціонального характеру.

З метою діагностики наявності НДСТ усім дітям у періоді ремісії запального процесу проводився тест на вміст оксипроліну (ОП) у сечі [8].

Досліджувались маркери морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію: проба на кальцифікацію – наявність полярних ліпідів (ПЛ) у сечі та тест на наявність продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у сечі за методикою

Е.О. Юр'євої. Маркерами нефросклерозу вважали рівні креатиніну та глікозоаміногліканів у добовій сечі [3].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Першим етапом дослідження було проведення клінічного та ультразвукового огляду дітей усіх чотирьох груп з акцентом на найчастіші клініко-морфофункціональні та вісцеральні порушення, що притаманні НДСТ. Отримані дані свідчать, що у дітей з ПВР ОСС усіх обстежуваних груп порівняно з даними дітей контрольної групи фенотипові та клінічні ознаки НДСТ фіксувались достовірно частіше. Найчастіше фенотипові ознаки НДСТ діагностувалися у дітей IV групи з аномаліями формування та диференціювання ниркової тканини, в якій майже в усіх обстежених були наявні ті чи інші ознаки НДСТ, зокрема відхилення у фізичному розвитку – у 78,6% обстежених, скелетні аномалії – у 57,1%, з боку шкіри та нервової системи – у 35,7% дітей, а з боку шлунково-кишкового тракту – у 21,4% дітей. У дітей I–III груп ознаки НДСТ фіксувались з меншою і приблизно однаковою частотою, проте достовірно частіше, ніж у дітей з пієлонефритом без ПВР ОСС.

Така значна частота фенотипових ознак НДСТ в обстежених дітей вимагала проведення дослідження вмісту оксипроліну в сечі для підтвердження наявності дисфункції сполучної тканини. Тому другим етапом дослідження стало визначення рівня ОП у сечі дітей з ПВР ОСС – біохімічного маркера синдрому НДСТ (рис. 1).

Найчастіше ОП визначався в сечі дітей з природженим гідронефрозом та аномаліями формування та диференціювання ниркової тканини (рис. 1).

З метою встановлення функціонального стану паренхіми нирок у дітей у підгрупах з ОП (+) та ОП (-) чотирьох основних груп були визначені неінвазивні біохімічні маркери морфофункціонального стану цитомембран нефротелію та нефросклерозу [1].

Результати дослідження показали, що екскреція продуктів ПОЛ та полярних ліпідів з добовою сечею була достовірно, у декілька разів, вищою у дітей, в яких ПВР ОСС було асоційовано з НДСТ, що було найбільш виражено у дітей з міхурово-сечовідним рефлюксом (МСП) та ПГН (рис.2).

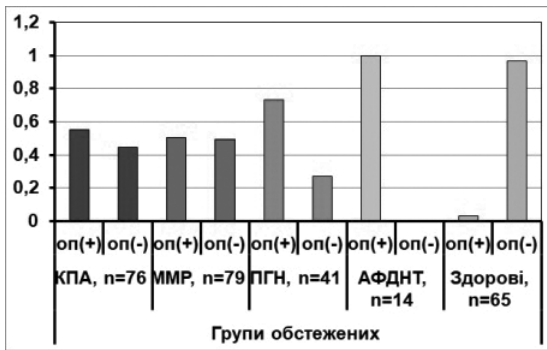


Рис. 1. Вміст оксипроліну в сечі дітей раннього віку з природженими вадами розвитку сечовидільної системи

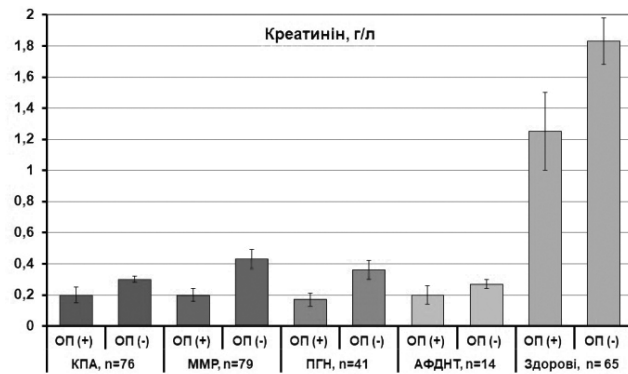


Рис. 3. Добова екскреція креатиніну з сечею у дітей раннього віку з ПВР ОСС залежно від наявності оксипроліну в сечі

Установлено достовірне зниження екскреції креатиніну в сечі у 85,0% дітей з ПВР ОСС, тобто практично у всіх дітей (рис.3). Порівняння з результатами дітей контрольної групи свідчить про значущість саме вад розвитку у достовірному зниженні екскреції креатиніну.

У 85% обстежених дітей усіх підгруп встановлено підвищення екскреції глікозаминогліканів із сечею, чого не спостерігалось у жодної дитини з групи контролю (рис. 4).

Це вказує на швидкий початок процесу склерозування гломерулярної частини нефронів при ПВР ОСС, асоційованих з НДСТ, яке призводить до формування тотальної ниркової недостатності. Добова екскреція глікозаминогліканів із сечею достовірно залежала від наявності ОП в сечі і була вищою в тих підгрупах дітей, де спостерігалось підвищення ОП в сечі, що вказує на більш швидкий процес склерозування гломерулярної частини нефронів при ПВР ОСС, асоційованих з НДСТ. Надостовірніше висока екскреція глікозаминогліканів із сечею спостерігалась у підгрупі з аномаліями формування та диференціювання ниркової тканини, у якій 92,0% дітей мали ознаки НДСТ (рис.4).

З огляду на вищесказане, авторами розроблений комплекс метаболічної терапії, який пропонується

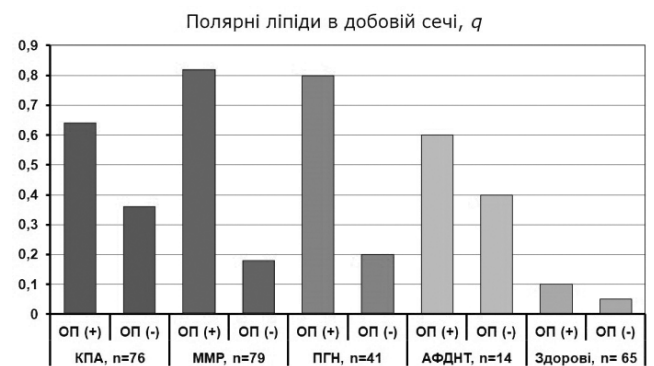


Рис. 2. Показники морфофункціонального стану цитомембран ниркового епітелію у дітей раннього віку з ПВР ОСС залежно від наявності оксипроліну в сечі

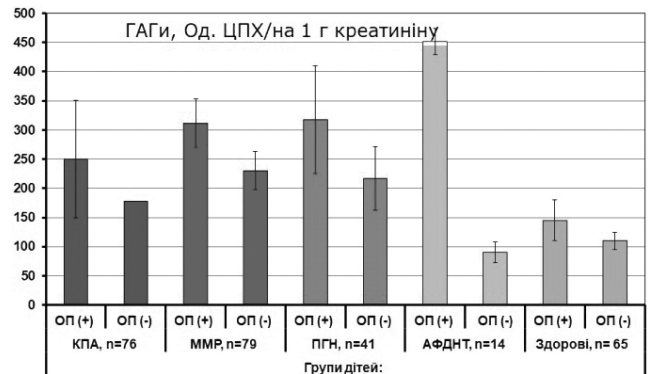


Рис. 4. Добова екскреція глікозаминогліканів із сечею у дітей раннього віку з ПВР ОСС залежно від наявності оксипроліну в сечі

включати в терапію дітей з ПВР ОСС та НДСТ у періоді ремісії запального процесу нирок. Оскільки при дисплазії сполучної тканини доведена наявність мітохондріальної недостатності, зниження окисно-відновних процесів у мітохондріях, недостатність L-карнітину, з метою корекції дефіциту енергетичного обміну пропонуємо застосовувати препарат L-карнітину «Агвантар», який дозволений для використання у дітей раннього віку. Карнітин забезпечує перенесення жирних кислот через мембрани клітин з цитоплазми у мітохондрії, де відбувається їх окислення і вивільнення ацетил-КоА-субстрату для циклу Кребса, з утворенням великої кількості метаболічної енергії (у формі АТФ) [7].

Для метаболічної підтримки функції сполучної тканини велике значення мають магній і піридоксин. При дефіциті як магнію, так і піридоксину білковий синтез сполучної тканини сповільнюється [6]. З метою стимуляції колагеноутворення пропонується застосування препаратів «Магне-В₆» та вітаміну Е.

Висновки

Отримані дані свідчать про значну поширеність НДСТ серед дітей раннього віку з піелонефритом на

Урологія та гінекологія

тлі ПВР ОСС, особливо у дітей з аномалією формування та диференціювання ниркової тканини, що не може не впливати на перебіг захворювання та його прогноз. Значна частота НДСТ в обстежених дітей вимагає проведення дослідження вмісту оксипроліну в їх сечі для підтвердження наявності дисфункції сполучної тканини, що дозволить переглянути погляди на патогенетичні й терапевтичні аспекти ведення таких хворих. Рання верифікація НДСТ серед дітей раннього віку з ПВР ОСС та піелонефритом на їх фоні дозволяє обґрунтувати метаболічну корекцію дисфункції сполучної тканини.

Цілеспрямоване виявлення зовнішніх фенотипових ознак НДСТ і зіставлення їх з анатомо-функціональними порушеннями нирок дозволить вчасно виявити її дефекти за допомогою біохімічних досліджень, правильно зрозуміти природу досліджуваних вад розвитку сечовидільної системи та оптимізувати терапевтичні схеми з урахуванням наявності у дитини патології сполучної тканини.

Результати біохімічних обстежень змушують повному поставитись до проблеми патогенетичної терапії дітей з ПВР ОСС та фенотиповими і біохімічними ознаками НДСТ і доповнити комплекс консервативної терапії препаратами, що стимулюють колагенотворення та мають біоенергетичну дію, L-карнітином та вітамінами B₆ і E.

Перспективи подальших досліджень. Планується проведення молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена колагену IV-типу COLLA-IV, маркера НДСТ у дітей раннього віку з ПВР ОСС з метою уточнення генетичної детермінанти НДСТ у формуванні ПВР ОСС та оптимізації лікувальної тактики дітей з такою патологією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Алгоритм діагностики та медико-генетичного консультування екологічно детермінованої патології у дітей, що постійно проживають в умовах підвищених концентрацій солей важких металів та фтору: методичні рекомендації / Лук'яненко Н.С., Гнатейко О.З., Кеч Н.Р. [та ін.]; МОЗ України, Нац. акад. мед. наук України, Укр. центр наук.

мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи. – Київ, 2012. – 34 с.

2. Врожденне аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение, профилактика (часть 1) / Н.А. Никитина, Е.А. Старец, Е.А. Калашникова [и др.] // Здоровье ребенка. 2013. №6(49). – С.107–111.
3. Кенс К.А. Неинвазивні маркери порушення функції нирок у дітей раннього віку з міхурово-сечовидним рефлюксом в динаміці хірургічного та метаболічного лікування: автореферат дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.06 / К.А. Кенс; Державна Установа «Інститут урології НАМН України». – Київ, 2012. – 23 с.
4. Крыганова Т.А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей // Т.А. Крыганова, В.В. Длин // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. 2016. №3. С.81–86.
5. Лукина Т.С. Оценка маркера оксипролина и его значение у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XLIV-XLV междунар. науч.-практ. конф. №6-7(41). – Новосибирск: СибАК, 2015.
6. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И. Мартынов, Г.И. Нечаева, Е.В. Акатова [и др.] // Медицинский вестн. Северного Кавказа. – 2016. №1. С. 2–76.
7. Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани: диагностика, лечение, реабилитация: уч.-метод. пособие / Е.Г. Бутолин, Т.Е. Чернышова, И.Л. Иванова [и др.]; под ред. проф. Т.Е. Чернышовой. Ижевск, 2012. 68 с.
8. Пат. 95526 U, МПК G 01 N 33/48. Спосіб діагностики дисплазії сполучної тканини / Добрик О.О., Ньянковський С.Л., Іськів М.Ю. ; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. № u 2014 07921; заявл. 14.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24.
9. Про внесення змін до наказу МОЗ України від 29.12.03 №624 «Про затвердження Протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча урологія»: наказ МОЗ України від 12.05.2010 №394 [Електронний документ]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
10. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом: наказ МОЗ України №627 від 03.11.2008 [Електронний документ]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
11. Сем'ячук В.Б. Поширеність проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей Прикарпаття, хворих на бронхіальну астму / В.Б. Сем'ячук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник укр. мед. стомат. акад. 2015. №2(50). С. 145–149.
12. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В.В. Шафранського; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – Київ, 2016. – 452 с.

Відомості про авторів:

Кенс Костянтин Андрійович – к.мед.н., асистент каф. дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пилипа Орлика, 4.

Лук'яненко Наталія Сергіївна – д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення вродженої патології ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а.

Наконечний Андрій Йосипович – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пилипа Орлика, 4.

Петрица Н.А. – ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України». Адреса: м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а.

Наконечний Ростислав Андрійович – аспірант каф. дитячої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пилипа Орлика, 4.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2017 р.