

 — *На правах рукописи*

Сущенко Руслан Алексеевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, ГЕМОСТАЗА И
ФИБРИНОЛИЗА В МЕХАНИЗМАХ КОСТНОГО
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ КЕФАЛОГЕМАТОМАХ У
НОВОРОЖДЕННЫХ**

3.3.3. Патологическая физиология

(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Панченко Александра Сергеевна

Официальные оппоненты:

Власова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, г. Саранск

Шахматов Игорь Ильич – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Барнаул

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится **«08» апреля** 2026 г. в ___⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <https://chitgma.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Частота возникновения кефалогематом у новорожденных (КФГ) варьирует от 0,2% до 4% количества родов и не имеет тенденции к снижению (Ulma R.M., 2021; Chong S., 2022). Сепарация остеоактивных тканей от компактного вещества костей свода черепа нарушает процесс заживления с последующей оссификацией гематомы (Üçer A.E., 2021; Meng A., 2022). Оссификация КФГ протекает с нарушениями репаративной регенерации и сопровождается патологическим ремоделированием костей свода черепа (Hung T.Y., 2022; Iranmehr A., 2023). Динамика перестройки костей черепа в зоне сепарации надкостницы является непредсказуемой и может иметь как остеолитическую, так и гиперпластическую направленность изменений (Ulma R.M., 2021; Iranmehr A., 2023). В настоящее время изучение проблем, связанных с КФГ, направлено на решение вопросов по их профилактике и разработке перспективных методов лечения осложнений (Ulma R.M., 2021; Chong S., 2022), при этом механизмы, лежащие в основе нарушений репаративного процесса поднадкостничных кровоизлияний, остаются недостаточно изученными.

Степень разработанности темы исследования. Впервые варианты патологической трансформации костей черепа при КФГ описал Д.А. Мирсадыков в 2010 году. В своей работе он провел систематизацию, указал типы и частоту встречаемости различных видов патологической перестройки костной ткани в зоне травматической отслойки надкостницы. Работа Д.А. Мирсадыкова не объясняла механизмов нарушений репаративного процесса при поднадкостничных кровоизлияниях. В последние годы стали появляться отдельные научные сообщения зарубежных авторов, указывающие на необходимость профилактики остеогенных осложнений при КФГ путем проведения пункционной аспирации поднадкостничного кровоизлияния (Idrissi K.J., 2019; Blanc F., 2022). В 2015 году в исследовании К.А. Бардеевой проведено измерение уровня изоформы фермента остеокластов тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP-5b) в сыворотке крови у пациентов с КФГ. Было показано значительное повышение уровня TRAP-5b у пациентов с КФГ в сочетании с оссификацией надкостницы, что свидетельствовало о разнонаправленности процессов, происходящих при заживлении КФГ. Описаны случаи

обратной инволюции деформации черепа при больших размерах оссифицированных КФГ, и наоборот, явления гиперплазии костной ткани – при минимальных размерах поднадкостничного кровоизлияния (Kandemirli S.G., 2020; Iranmehr A., 2023). Учитывая недостаток научных данных о патогенезе кефалогематом, сформулирована цель исследования.

Цель исследования: установить патогенетическое значение нарушений фосфорно-кальциевого обмена, гемостаза и фибринолиза в механизмах развития остеогенных нарушений при кефалогематомах у новорожденных.

Задачи исследования:

1. Определить тип и динамику патологической трансформации свода черепа в проекции кефалогематомы у новорожденных.
2. Определить уровень маркеров костного ремоделирования (Бета-CrossLaps, остеокальцин, VEGFR1), показателей фосфорно-кальциевого обмена (общий кальций, неорганический фосфор, витамин D, щелочная фосфатаза, паратиреоидный гормон) в сыворотке венозной крови при кефалогематомах.
3. Исследовать уровень показателей тромбообразования и фибринолиза (тканевой фактор, протромбин, антитромбин III, пламиноген, t-PA, PAI-1, D-димер) в плазме венозной крови у новорожденных с кефалогематомами.
4. Выявить взаимосвязи изучаемых показателей и определить их роль в развитии остеогенных нарушений при кефалогематомах.

Научная новизна. Исследование показало, что у новорожденных с кефалогематомами, независимо от объема кровоизлияния, происходит локальная патологическая трансформация костей свода черепа в зоне сепарации периоста, сопровождающаяся повышением уровня маркеров костного ремоделирования (Бета-CrossLaps, остеокальцин, VEGFR1) в сыворотке венозной крови.

Впервые установлено, что у новорожденных с нормальным уровнем общего кальция в сыворотке крови и размером поднадкостничного кровоизлияния менее 5 см в диаметре преобладают явления оссификации с развитием локальной костной гиперплазии, в то время как у новорожденных с гипокальциемией и размерами кефалогематом более 5 см в диаметре преобладают остеолитические процессы. Показано, что усиление секреции паратиреоидного гормона как компенсаторного механизма

коррекции низкого уровня общего кальция в крови у новорожденных с размерами кефалогематом более 5 см в диаметре не наблюдалось, гипокальциемия сохранялась в течение всего периода исследования. Установлено, что высокий уровень антитромбина III в плазме крови опосредует увеличение локального пролабирования костей свода черепа при остеолитической направленности остеогенных нарушений репаративной регенерации кефалогематом.

Впервые показано, что важным механизмом, влияющим на величину патологической деформации при остеолитическом и гиперпластическом типе трансформации свода черепа в проекции кефалогематомы, является ингибирование фибринолиза, вызванное селективным увеличением уровня PAI-1 в отсутствие дефицита t-PA и плазминогена. Выявлены корреляционные связи уровня Бета-CrossLaps, остеокальцина, VEGFR1, общего кальция, антитромбина III и PAI-1 с величиной деформации в проекции кефалогематомы, а также определена их роль в механизмах развития остеогенных нарушений при поднадкостничных кровоизлияниях у новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в расширении научных знаний о патогенезе кефалогематом. Установлено, что в основе механизма развития остеогенных осложнений при кефалогематомах лежат нарушения фосфорно-кальциевого обмена, ингибирование фибринолиза и повышение уровня физиологических антикоагулянтов.

Практическая значимость работы заключается в создании модели раннего прогнозирования нарушений репаративной регенерации кефалогематом с развитием остеогенных осложнений, разработанной на основании полученных результатов исследования уровня Бета-CrossLaps, D-димера, PAI-1, антитромбина III общего кальция и корреляционных связей показателей с величиной патологической деформации свода черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния.

Разработана полезная модель «Устройство для измерения кефалогематомы у новорожденного» для динамической оценки величины кефалогематомы, позволяющая отслеживать локальные патологические изменения свода черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния.

Методология и методы исследования. Дизайн работы представлен в виде продольного проспективного закрытого исследования двух групп новорожденных с КФГ различного размера и контрольной группы. Малым размером КФГ считали поднадкостничное кровоизлияние менее 5 см в диаметре, средним 5-8 см и большим – более 8 см в диаметре.

Методы исследования: инструментальное, лабораторное, статистическая обработка данных. Объект исследования – новорожденные с кефалогематомами. Предмет исследования – величина деформации в проекции КФГ; уровень маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови, уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена, концентрация маркеров тромбообразования и фибринолиза в плазме крови; корреляционные взаимосвязи величины деформации в проекции КФГ с уровнем исследуемых лабораторных показателей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При кефалогематомах меньше 5 см в диаметре в проекции поднадкостничного кровоизлияния преимущественно развивается патологическая трансформация свода черепа по гиперпластическому типу, при размерах больше 5 см – по остеолитическому типу. Независимо от типа трансформации повышается уровень маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови.
2. У новорожденных с кефалогематомами без нарушений фосфорно-кальциевого обмена формируется гиперпластический тип локальной костной трансформации. При гипокальциемии в отсутствие компенсаторного повышения уровня паратиреоидного гормона развиваются остеогенные нарушения по остеолитическому типу.
3. Угнетение фибринолиза сопровождает развитие остеогенных нарушений как по остеолитическому, так и гиперпластическому типу. Повышение уровня антитромбина III в большей степени ассоциировано с остеолитическим типом локальной патологической костной трансформации.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается данными, полученными при комплексном обследовании 90 новорожденных, отраженными в медицинских картах формы 027-у и систематизированными в виде базы данных.

Статистический анализ проведен с применением соответствующих методов анализа и рекомендаций ICMJE и SAMPL.

Результаты исследования представлены и обсуждены на XXII Научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2023); на III Научно-практической конференции с международным участием: «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики» (Чита, 2024).

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в процесс обучения студентов, используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Публикации. По теме и результатам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 из которых входит в международную базу цитирования SCOPUS (Q4); оформлен патент на полезную модель, получены свидетельства о регистрации базы данных и программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список использованной литературы (39 отечественных и 147 зарубежных источников). Диссертация содержит 11 таблиц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы работы

Исследование выполнено с учетом требований локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021 г.) в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и проводилось в период с 2022 по 2024 гг. на базе НИИ «Молекулярной медицины» ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и отделения патологии новорожденных ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» Минздрава Забайкальского края.

В исследование включены 90 новорожденных. Выборка и включение в группы исследования осуществлены в соответствии с критериями отбора.

Критерии включения: доношенные новорожденные (срок гестации 37-41 неделя), отсутствие противопоказаний к инвазивному обследованию и лечению, наличие КФГ, согласие законного представителя.

Критерии невключения: недоношенность (срок гестации менее 37 недель), маловесность, переносимость, задержка роста плода, крупный плод, врожденные пороки развития и аномалии остеогенеза, перинатальная травма костей (переломы любой локализации), внутриутробное инфицирование плода, наличие коагулопатий в генеалогическом анамнезе, врожденные нарушения гемостаза, противопоказания к проведению хирургических инвазивных манипуляций.

После ранжирования новорожденных по размеру поднадкостничного кровоизлияния сформированы три закрытые группы.

Первую группу сравнения (n=30) составили новорожденные с КФГ средних (5-8 см в диаметре) и больших размеров (более 8 см в диаметре). Всем новорожденным первой группы выполняли отсроченное пункционное удаление поднадкостничной гематомы на 10-е сутки жизни.

Вторая группа сравнения (n=30) сформирована из новорожденных с КФГ малых размеров (до 5 см в диаметре). Во второй группе пункцию КФГ не проводили.

Контрольная группа (n=30) состояла из практически здоровых новорожденных, находящихся на динамическом наблюдении и профилактическом обследовании.

Новорожденным из первой и второй групп проводили серию из двукратного инструментального и лабораторного обследования на 10-е и 28-е сутки жизни. В контрольной группе обследование проводили однократно в период между 10 и 28 днями.

Инструментальное обследование. Включало определение размеров КФГ, вычисление ее объема и измерение величины локальной деформации свода черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния. Для регистрации показателей использовалась ультрасонография (Voluson E6 GE (датчик ML6-15-D, частота 6-15 МГц), РУ ФСЗ 2010/06039) и локальная краниометрия (Патент № 228725 РФ, № 2024107768). Методом ультрасонографии вычисляли объем поднадкостничного кровоизлияния с одновременным измерением величины локальной деформации костной пластинки в проекции КФГ у новорожденных обеих групп сравнения на 10-е сутки и во второй группе сравнения на 28-е сутки исследования. Методом краниометрии определяли размер КФГ в обеих группах сравнения на 10-е сутки исследования, измеряли величину деформации костей свода черепа у новорожденных первой группы исследования (после пункционного удаления поднадкостничного кровоизлияния) на 28-е сутки и в случае оксификации гематомы.

Лабораторное обследование. Уровень маркеров костного ремоделирования (Бета-CrossLaps (bCTX), остеокальцин (OC), VEGFR1) исследовали методом фотометрии на анализаторе Biochrom Asys Expert 96 (ASYS HITECH, AUT) с использованием наборов для иммуноферментного анализа Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (Cloud-Clone-Corporated, USA).

Концентрацию показателей фосфорно-кальциевого обмена (общий кальций (Ca^{2+}), неорганический фосфор (P), щелочная фосфатаза (ЩФ)) определяли методом фотометрии на анализаторе Indiko (ThermoFisher Scientific, USA) с использованием наборов реагентов для биохимического анализа (ThermoFisher Scientific Inc., USA). Уровень витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ) исследовали методом хемилюминесцентного иммунного анализа с использованием парамагнитных частиц на анализаторе Beckman Coulter Access 2 (Beckman Coulter Inc., USA) и комплекта реагентов

Access 25(OH) Vitamin D Total и Access Intact PTH (Beckman Coulter, Inc., USA). Анализ данных проводили в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (BioLegend com., USA).

Уровень маркеров тромбообразования и фибринолиза (тканевой фактор (TF), протромбин (PT), антитромбин III (АТIII), плазминоген (PLG), t-PA, PAI-1, D-димер) определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytotflex LX (Beckman Coulter Inc., USA) с использованием наборов для мультиплексного анализа Human Thrombosis и Human Fibrinolysis Panel (BioLegend com., USA). Анализ данных выполняли в программе BioLegend's LEGENDplex™ data analysis software v8.0 (BioLegend com., USA).

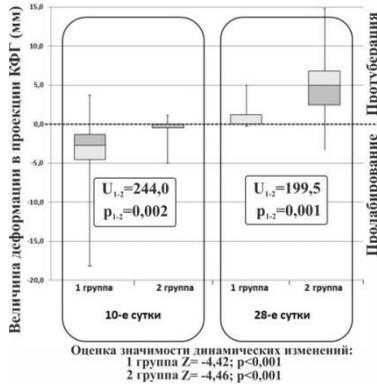
Статистическая обработка результатов. Для выполнения статистического анализа использовали пакет программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corporation, USA), лицензия Z125-3301-14. Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные имели распределение отличное от нормального и были описаны с применением медианы (Me) и перцентилей (25-й; 75-й). Для сравнения исследуемых групп применяли критерий Краскела-Уоллиса (H), различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. При наличии соответствующих различий выполняли попарное сравнение количественных показателей с использованием критерия Манна-Уитни (U) и поправки Бонферрони ($p < 0,017$). Для оценки значимости динамических изменений количественных показателей применяли тест Вилкоксона с последующим преобразованием T-критерия в шкалу стандартизированной оценки (Z-score). Корреляционный анализ выполняли методом расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением уровня его значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тип и динамика патологической трансформации свода черепа в проекции кефалогематомы у новорожденных

Установлено, что у новорожденных со средними и большими КФГ (>5 см в диаметре) величина пролабирования костной пластинки по направлению к внутреннему пространству черепа на 10-е сутки была в 3,0 раза больше, чем в группе с малым размером (<5 см в диаметре) поднадкостничного кровоизлияния ($p = 0,002$). У

новорожденных с малым размером поднадкостничного кровоизлияния на 28-е сутки исследования величина протуберации свода черепа в проекции КФГ превышала в 5,0 раз показатели группы со средними и большими поднадкостничными кровоизлияниями ($p=0,001$) (рисунок 1).



Примечание: p_{1-2} – статистическая значимость различий между первой и второй группой сравнения; отрицательные значения величины деформации – пролабирование, положительные – протуберация.

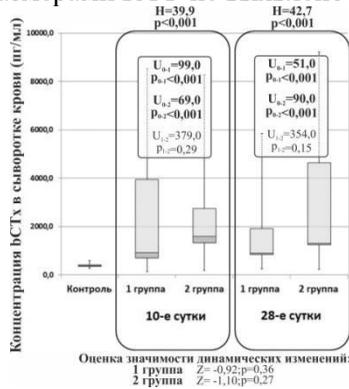
Рисунок 1 – Величина деформации свода черепа в проекции кефалогематомы у новорожденных и ее изменения в динамике

При оценке динамики локального изменения конфигурации костей черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния выявлено уменьшение величины пролабирования к 28-м суткам с обратным восстановлением формы свода черепа у новорожденных со средними и большими КФГ после выполнения пункции ($p<0,001$). В группе с малым размером кефалогематом (пункцию не выполняли) отмечено увеличение протуберации в проекции поднадкостничного кровоизлияния к 28-м суткам исследования ($p<0,001$).

Уровень маркеров костного ремоделирования в сыворотке венозной крови у новорожденных с кефалогематомами

Исследование показало, что на 10-е сутки исследования уровень маркера костной резорбции β СТх в сыворотке венозной крови у новорожденных со средними и большими размерами КФГ был выше в 2,5 раза, а в группе с малым размером

поднадкостничного кровоизлияния в 4,4 раза больше, по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). Концентрация бСТх в сыворотке венозной крови у новорожденных со средними и большими размерами КФГ на 28-е сутки исследования была больше в 2,5 раза, а в группе с малым размером поднадкостничного кровоизлияния в 3,4 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Статистически значимых различий на 10-е и 28-е сутки исследования по уровню бСТх между группами новорожденных с большими и малыми размерами КФГ не выявлено ($p > 0,05$).



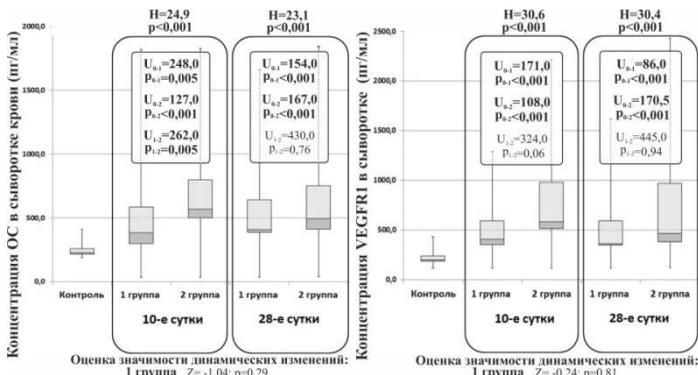
Примечание: p_{0-1} – статистическая значимость различий между группой контроля и первой группой сравнения; p_{0-2} – значимость различий между группой контроля и второй группой сравнения; p_{1-2} – статистическая значимость различий между первой и второй группой сравнения.

Рисунок 2 – Уровень маркера костной резорбции бСТх в сыворотке венозной крови у новорожденных с кефалогематомами

При оценке динамики изменения концентрации бСТх установлено, что пункционное удаление гематомы у новорожденных со средними и большими размерами КФГ и отсутствие пункции в группе с малым размером поднадкостничного кровоизлияния не вызвало статистически значимого колебания уровня бСТх к 28-м суткам исследования ($p > 0,05$) (рисунок 2).

Выявлено, что концентрация ОС на 10-е сутки у новорожденных со средними и большими КФГ была выше в 1,7 раза, чем в контрольной группе ($p = 0,005$), а в группе с малым размером поднадкостничного кровоизлияния уровень ОС превышал в 2,5 раза показатель группы контроля ($p < 0,001$). Концентрация в сыворотке крови ОС в группе с малым объемом КФГ на 10-е сутки

была больше в 1,4 раза, чем в группе со средним и большим размером поднадкостничного кровоизлияния ($p=0,005$). Уровень ОС в сыворотке крови на 28 сутки статистически отличался в первой и второй группах сравнения от показателей группы контроля, однако значимых различий в концентрации ОС между новорожденными с большими и малыми размерами КФГ выявлено не было. Отмечено, что концентрация ОС в группе со средними и большими КФГ превышала в 1,8 раза показатели контрольной группы ($p<0,001$), а в группе с малым размером поднадкостничного кровоизлияния уровень ОС был выше в 2,1 раза, чем в группе контроля ($p<0,001$).



Примечание: p_{0-1} – статистическая значимость различий между группой контроля и первой группой сравнения; p_{0-2} – значимость различий между группой контроля и второй группой сравнения; p_{1-2} – статистическая значимость различий между первой и второй группой сравнения.

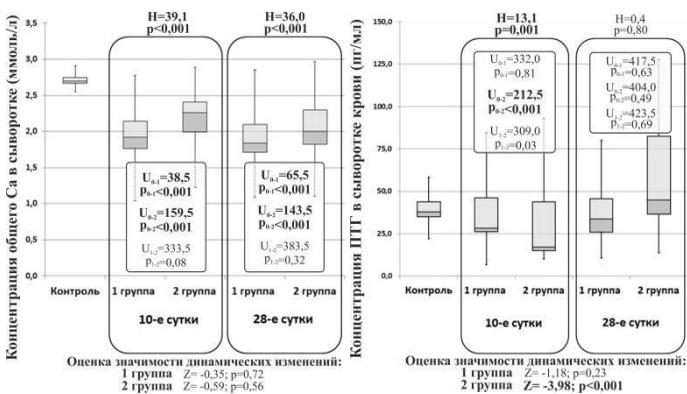
Рисунок 3 – Уровень маркеров остеогенеза ОС и VEGFR1 в сыворотке венозной крови у новорожденных с кефалогематомами

Уровень VEGFR1 на 10-е сутки у новорожденных со средними и большими КФГ превышал в 1,9 раза показатель группы контроля ($p<0,001$). Отмечено, что у новорожденных с малым размером КФГ на 10-е сутки исследования аналогичный показатель был выше в 3,0 раза, чем в контрольной группе ($p<0,001$). На 28-е сутки уровень VEGFR1 в группе наблюдения со средними и большими размерами КФГ был выше в 2,2 раза, чем в контрольной группе ($p<0,001$), а концентрация VEGFR1 у новорожденных с малыми размерами поднадкостничного кровоизлияния превышала в 2,3 раза значения группы контроля ($p<0,001$). Установлено, что статистически

значимого изменения концентрации ОС и VEGFR1 в сыворотке крови после выполнения пункции КФГ и в ее отсутствии к 28-м суткам не происходило (рисунок 3).

Уровень показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке венозной крови у новорожденных с кефалогематомами

У новорожденных со средними и большими КФГ уровень общего Ca^{2+} на 10-е сутки исследования в сыворотке крови был в 1,4 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и находился на нижней границе возрастного референсного интервала. Концентрация общего Ca^{2+} в группе с малым размером КФГ не выходила за рамки возрастных физиологических значений, но при этом была в 1,1 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). У новорожденных со средними и большими КФГ на 28-е сутки уровень общего Ca^{2+} был ниже в 1,4 раза по отношению к показателям контрольной группы ($p < 0,001$) и соответствовал критерию неонатальной гипокальциемии. В группе с малым размером КФГ концентрация общего Ca^{2+} на 28-е сутки была в 1,3 раза меньше, чем у новорожденных из группы контроля ($p < 0,001$), но при этом находилась на нижнем предельно допустимом возрастном уровне показателя. В динамике статистически значимых изменений концентрации общего Ca^{2+} в сыворотке крови в обеих группах сравнения не выявлено ($p > 0,05$).



Примечание: $p_{0,1}$ – статистическая значимость различий между группой контроля и первой группой сравнения; $p_{0,2}$ – значимость различий между группой

контроля и второй группой сравнения; p_{1-2} – статистическая значимость различий между первой и второй группой сравнения.

Рисунок 4 – Уровень общего Ca^{2+} и паратиреоидного гормона в сыворотке венозной крови у новорожденных с кефалогематомами

Уровень P, ЩФ, и витамина D в сыворотке крови у новорожденных во всех группах исследования соответствовал референсному интервалу на 10-е и 28-е сутки исследования, а статистически значимые динамические изменения концентрации были сопоставимы с физиологическими возрастными колебаниями.

В обеих группах сравнения на 10-е сутки концентрация ПТГ в сыворотке венозной крови соответствовала показателям возрастного референсного интервала, но при этом у новорожденных с малым размером поднадкостничного кровоизлияния уровень паратгормона был в 2,2 раза ниже, чем контрольной группе. В динамике на 28-е сутки исследования у новорожденных с малым размером КФГ отмечалось увеличение концентрации ПТГ (в 1,4 раза относительно верхней границы возрастного референсного интервала) в сыворотке венозной крови при соответствии уровня общего Ca^{2+} нижней предельно допустимой границе референсного интервала ($p < 0,001$). У новорожденных со средними и большими размерами поднадкостничного кровоизлияния компенсаторного повышения уровня ПТГ в условиях сниженного уровня общего Ca^{2+} в сыворотке крови не происходило, гипокальциемия сохранялась ($p > 0,05$) (рисунок 4).

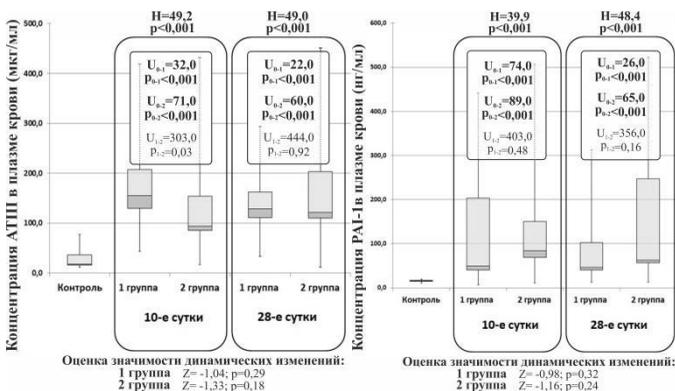
Уровень показателей тромбообразования и фибринолиза в плазме венозной крови у новорожденных с кефалогематомами

Статистически значимых различий в концентрации TF, PLG, t-PA на 10-е и 28-е сутки, а также динамического изменения уровня показателей у новорожденных во всех исследуемых группах не выявлено.

Уровень PT в плазме венозной крови на 10-е сутки исследования у со средними и большими КФГ был выше в 1,3 раза, чем у новорожденных из группы контроля ($p = 0,004$) и в 1,4 раза чем в группе с малым размером КФГ ($p = 0,005$). На 28-е сутки значимых различий концентрации PT и ее динамики изменений в плазме крови у новорожденных исследуемых групп не установлено. При наличии статистических различий между группами по уровню PT в плазме крови концентрации фактора у всех новорожденных была

снижена в соответствии с физиологическими возрастными особенностями гемостаза. У новорожденных со средними и большими КФГ на 10-е сутки уровень АТШ был выше в 8,8 раза, а при малом размере КФГ в 5,2 раза, чем в группе контроля ($p < 0,001$). На 28-е сутки уровень АТШ в плазме крови у новорожденных со средними и большими КФГ был выше в 7,2, а в группе с малым размером КФГ в 6,9 раза больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом динамического изменения уровня АТШ в обеих группах сравнения не выявлено ($p > 0,05$).

Установлено, что на 10-е сутки исследования концентрация PAI-1 в плазме крови в группе со средними и большими КФГ была выше в 3,1 раза, чем у новорожденных из группы контроля ($p < 0,001$). У новорожденных с малым размером КФГ уровень PAI-1 на 10-е сутки превышал в 5,2 раза показатель контрольной группы ($p < 0,001$). На 28-е сутки уровень PAI-1 у новорожденных со средними и большими КФГ был выше в 2,8 раза и в 3,9 раза в группе с малым размером поднадкостничного кровоизлияния по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). В динамике статистически значимых изменений уровня PAI-1 в плазме крови в обеих группах сравнения не отмечено ($p > 0,05$) (рисунок 5).



Примечание: p_{0-1} – статистическая значимость различий между группой контроля и первой группой сравнения; p_{0-2} – значимость различий между группой контроля и второй группой сравнения; p_{1-2} – статистическая значимость различий между первой и второй группой сравнения.

Рисунок 5 – Уровень АТШ и PAI-1 в плазме крови у новорожденных с кефалогематомами

Концентрация D-димера в плазме крови у новорожденных во всех исследуемых группах на 10-е и 28-е сутки исследования не выходила за границы референсного интервала. При оценке динамических изменений концентрации D-димера, статистически значимых колебаний уровня продукта деградации фибрина в плазме крови у новорожденных в обеих группах сравнения (не зависимо от выполнения или отсутствия пункции КФГ) не выявлено ($p>0,05$).

Корреляционные связи величины деформации в проекции поднадкостничного кровоизлияния с лабораторными показателями у новорожденных

При исследовании статистической взаимосвязи показателей установлено, что величина пролабирования костной пластинки (по направлению к внутреннему пространству черепа) имела прямую корреляционную связь умеренной силы с уровнем маркера костной резорбции бСТх, обратную умеренной силы с концентрацией общего Ca^{2+} в сыворотке крови, обратную слабой силы с РТ, прямую умеренной силы с уровнем АТШ и РАІ-1 в плазме крови на 10-е сутки исследования (Таблица 1).

Таблица 1 – Корреляционная связь величины пролабирования и лабораторных показателей у новорожденных с кефалогематомами на 10-е сутки

| Показатели | Коэффициент корреляции Спирмена, ρ | Сила и направление корреляционной связи | Статистическая значимость, p |
|-------------------|---|--|--|
| бСТх | 0,30 | Умеренная, прямая | $p=0,004$ |
| Общий Ca^{2+} | 0,36 | Умеренная, обратная | $p<0,001$ |
| Протромбин | 0,22 | Слабая, обратная | $p=0,03$ |
| Антитромбин III | 0,47 | Умеренная, прямая | $p<0,001$ |
| РАІ-1 | 0,31 | Умеренная, прямая | $p=0,003$ |

Выявлено, что величина протуберации имела прямую корреляционную связь умеренной силы с уровнем маркера остеогенеза ОС, прямую слабой силы с концентрацией VEGFR1, прямую слабой силы с уровнем общего Ca^{2+} в сыворотке крови и

прямую умеренной силы с концентрацией РАІ-1 плазме крови на 28-е сутки исследования (Таблица 2).

Таблица 2 – Корреляционная связь величины протуберации и лабораторных показателей у новорожденных с кефалогематомами на 28-е сутки

| Показатели | Коэффициент корреляции Спирмена, ρ | Сила и направление корреляционной связи | Статистическая значимость, p |
|-----------------|---|---|--------------------------------|
| OC | 0,33 | Умеренная, прямая | $p < 0,001$ |
| VEGFR1 | 0,27 | Слабая, прямая | $p < 0,01$ |
| Общий Ca^{2+} | 0,23 | Слабая, прямая | $p < 0,03$ |
| PAI-1 | 0,47 | Умеренная, прямая | $p < 0,001$ |

На основании результатов исследования разработана схема патогенеза остеогенных нарушений кефалогематом у новорожденных (рисунок б).

В результате альтерации возникает разрушение сети периостеокортикальных сосудов и связей надкостницы с кортикальной пластинкой. Излитие крови в патологически сформированное поднадкостничное пространство приводит к появлению локального компрессионного фактора (обусловленного гематомой), активации каскада протеолитических реакций гемостаза и инициации регенерации поврежденных тканей. Появление локального компрессионного фактора и нарушение периостеокортикального взаимодействия вызывает активацию механизмов деструкции и образования костной ткани, направленных на заживление через индукцию остеогенеза. Наличие гемостатического тромба в просвете патологически сформированного поднадкостничного пространства и сети поврежденных периостеокортикальных сосудов инициирует механизм фибринолиза. В отсутствии нарушений фибринолиз способствует резорбции кровоизлияния и восстановлению периостеокортикального взаимодействия через сближение тканей периоста и кортикальной пластинки. В основе дискоординации механизма заживления КФГ, и, как следствие, появления остеолитического и гиперпластического типов патологической трансформации свода черепа, лежат: остеогенный дисбаланс

вызванный нарушением обмена Ca^{2+} , повышение уровня антикоагулянтов и угнетение фибринолиза.

Заключение

Показано, что при кефалогематомах, независимо от размеров поднадкостничного кровоизлияния возникает патологическая трансформация костей свода черепа в зоне сепарации периоста. Патологическая трансформация свода черепа сопровождается локальными остеолитическими и костно-гиперпластическими изменениями с повышением уровня маркеров костного ремоделирования в сыворотке венозной крови. У новорожденных с нормальным уровнем общего Ca^{2+} в сыворотке крови и размером поднадкостничного кровоизлияния меньше 5 см в диаметре преобладают явления оссификации, а у новорожденных с гипокальциемией и размерами КФГ больше 5 см в диаметре превалируют остеолитические процессы. Выявлены корреляционные связи концентрации Бета-CrossLaps, остеокальцина, VEGFR1, общего Ca^{2+} , АТШ и PAI-1 с величиной деформации в проекции КФГ, установлено значение показателей в патогенезе остеогенных нарушений.

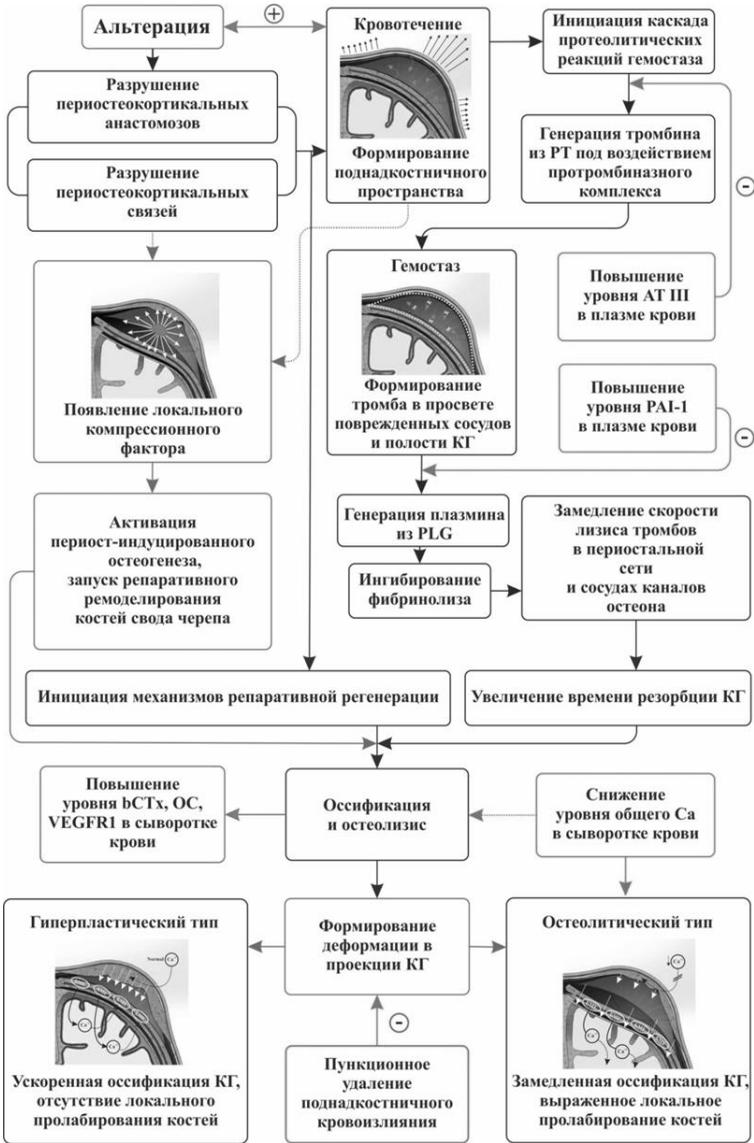


Рисунок 6 – Схема патогенеза остеогенных нарушений кефалогематом у новорожденных

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных со средними и большими кефалогематомами (>5 см в диаметре) преобладает остеолитический тип локальной патологической трансформации свода черепа, с малыми размерами (<5 см в диаметре) поднадкостничного кровоизлияния – гиперпластический.

2. Вне зависимости от типа локальной патологической трансформации в проекции поднадкостничного кровоизлияния при кефалогематомах повышается уровень маркеров остеолизиса и остеогенеза в сыворотке крови. У новорожденных со средними и большими кефалогематомами концентрация Бета-CrossLaps на 10-е сутки увеличивается в 2,5 раза, остеокальцина в 1,7 раза, VEGFR1 в 1,9 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), а при малых размерах поднадкостничного кровоизлияния уровень Бета-CrossLaps выше в 4,4 раза, остеокальцина в 2,5 раза и VEGFR1 в 3,0 раза ($p < 0,05$). В динамике на 28-е сутки исследования вне зависимости от размеров кефалогематомы уровень маркеров остеолизиса и остеогенеза в сыворотке крови сохраняется на высоком уровне.

3. Малые размеры кефалогематомы характеризуются отсутствием нарушений фосфорно-кальциевого обмена при повышении уровня паратиреоидного гормона в 1,4 раза относительно верхней границы возрастного референсного интервала ($p < 0,05$) к 28 суткам, что сопровождается локальной патологической трансформацией по гиперпластическому типу. Средние и большие кефалогематомы ассоциированы с гипокальциемией без компенсаторного повышения уровня паратиреоидного гормона и характеризуются остеогенными нарушениями по остеолитическому типу.

4. У новорожденных с кефалогематомами вне зависимости от типа патологической костной трансформации не изменяются показатели коагуляционного гемостаза и увеличивается уровень антитромбина III. При кефалогематомах возникает угнетение фибринолиза, проявляющееся повышением уровня ингибитора активации плазминогена I типа в плазме крови. У новорожденных со средними и большими кефалогематомами концентрация ингибитора активации плазминогена I типа на 10-е сутки увеличена в 3,1 раза и на 28-е сутки – в 2,8 раза по отношению к контролю ($p < 0,05$). При кефалогематомах малого размера уровень ингибитора

активации плазминогена 1 типа превышает значения группы контроля на 10-е и 28-е сутки в 5,2 раза и в 3,9 раза соответственно ($p < 0,05$).

5. Развитие остеогенных нарушений по остеолитическому типу ассоциировано (по данным корреляционного анализа) с увеличением уровня маркера костной резорбции (Бета-CrossLaps), гипокальциемией без компенсаторного повышения концентрации паратиреоидного гормона, угнетением фибринолиза и повышением концентрации антитромбина III. Формирование локальной патологической трансформации по гиперпластическому типу взаимосвязано (по данным корреляционного анализа) с повышением уровня маркеров остеогенеза (остеокальцин и VEGFR1), отсутствием нарушений фосфорно-кальциевого обмена и повышением уровня ингибитора активации плазминогена 1 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, определенных ВАК Минобрнауки России

1. Сущенко Р.А. Значение маркеров остеолитического и остеогенеза в патогенезе кефалогематом у новорождённых / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко // Acta Biomedica Scientifica. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 144-150. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.1.15>.

2. Сущенко Р.А. Изменение показателей тромбообразования и фибринолиза в патогенезе кефалогематом у новорожденных / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – № 3. – С. 85-92. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_3_85.

3. Сущенко Р.А. Изменение показателей тромбообразования и фибринолиза, фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования в патогенезе кефалогематом у новорожденных / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко // Патогенез. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 51-60. <https://doi.org/10.25557/10.25557/2310-0435.2024.03.51-60>.

4. Сущенко Р.А. Роль показателей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кефалогематом у новорожденных / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2025. – Т. 69, № 2. – С. 63-69. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.63-69>.

Патент

5. Патент на полезную модель № 228725 U1 Российская Федерация, МПК А61В 5/107. Устройство для измерения кефалогематомы у новорожденных : № 2024107768 : заявл. 26.03.2024 : опубл. 09.09.2024 / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Читинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Свидетельство о государственной регистрации базы данных

6. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622019 Российская Федерация. Клинико-анамнестические данные, показатели гемостаза и маркеры ремоделирования костной ткани у новорожденных с кефалогематомами : № 2024621220 : заявл. 01.04.2024 : опубл. 14.05.2024 / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

7. Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2024614272 Российская Федерация. Программа для ранней диагностики кефалогематом у новорожденных, требующих пункционного хирургического лечения / Сущенко Р.А., Панченко А.С., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2024612933 ; дата поступления 14.02.2024 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 21.02.2024. – 1 с.

Публикации в прочих научных изданиях

8. Сущенко Р.А. Локальное ремоделирование костей свода черепа в патогенезе кефалогематом у новорожденных / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко // III научно-практическая конференция "Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики" : Сборник научных трудов Ежегодной научно-практической конференции с международным участием, Чита, 28–30 ноября 2024 года. – Чита:

Читинская государственная медицинская академия, 2024. – С. 185-189.

9. Сущенко Р.А. Этиологические факторы и патофизиологические механизмы репаративного процесса при различных вариантах кефалогематом и способах их лечения / Р.А. Сущенко, А.С. Панченко // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 3. – С. 77-85. <https://doi.org/10.17816/ped14377-85>.

10. Sushchenko R.A. The role of etiological factors and pathophysiological direction of recovery process with various types of cephalohematomas and management options / R.A. Sushchenko // Медицина завтрашнего дня : Материалы XXII научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Чита, 18–21 апреля 2023 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2023. – Р. 451-452.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------------------|---|
| АТ III | -антитромбин III |
| Бета-CrossLaps (bCTX) | - бета-изомер карбокси-концевого поперечно-сшитого телопептида коллагена 1 типа |
| КФГ | - кефалогематома |
| ПТГ | - паратиреоидный гормон |
| ЩФ | - щелочная фосфатаза |
| Ca ²⁺ | - кальций |
| Р | - фосфор |
| РАI-1 | - ингибитор активатора плазминогена 1 типа |
| PLG | - плазминоген |
| РТ | -протромбин |
| TF | - тканевой фактор |
| t-РА | - тканевой активатор плазминогена |
| TRAP-5b | - тартрат-резистентная кислая фосфатаза |
| VEGFR1 | - рецептор васкулоэндотелиального фактора роста 1 типа |
| OC | - остеокальцин |