

УДК: 616-053.3

Изменение показателей тромбообразования и фибринолиза, фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования в патогенезе кефалогематом у новорожденных

Сущенко Р.А.¹, Панченко А.С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации 672090, Чита, ул. Горького, 39а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Длительная резорбция кефалогематомы у новорожденных может сопровождаться развитием остеогенных осложнений костей свода черепа. Темпы резорбции кефалогематомы и исход длительной персистенции поднадкостничного кровоизлияния являются неопределёнными. Можно предположить, что патогенетическими факторами, способствующими развитию остеогенных осложнений, являются нарушения в системе гемостаза и метаболизме костной ткани.

Цель исследования – определить уровень показателей тромбообразования и фибринолиза, фосфорно-кальциевого обмена и маркеров ремоделирования костной ткани в венозной крови у новорожденных с кефалогематомами, оценить динамику костных изменений свода черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния.

Методика. Под наблюдением находилось 90 новорожденных, 30 – с кефалогематомами средних и больших размеров (выполняли пункцию кефалогематомы), 30 – с кефалогематомами малого размера (пункцию не выполняли), и 30 здоровых новорожденных. У новорожденных в крови определяли уровень тканевого фактора, протромбина, антитромбина III, плазминогена, активатора и ингибитора плазминогена, D-димера, общего кальция, неорганического фосфора, уровень щелочной фосфатазы, паратгормон, витамин D, а также маркеры костного ремоделирования b-CrossLaps и остеокальцин. Измерение локальной деформации костей свода черепа выполняли с помощью ультрасонографии и краниометрии.

Результаты. Установлено, что концентрация антитромбина III и ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме крови у всех пациентов с кефалогематомами превышала показатели группы контроля на 10-е и 28-е сутки исследования. Выявлено снижение уровня общего кальция с преобладанием остеолитических изменений костей черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния, и отсутствие компенсаторного увеличения секреции паратиреоидного гормона у пациентов с кефалогематомами средних и больших размеров на 10-е и 28-е сутки наблюдения. При этом процессы ранней оссификации превалировали у пациентов с малым размером кефалогематомы, и сопровождалась более выраженным увеличением концентрации b-CrossLaps и остеокальцина.

Заключение. Темпы резорбции поднадкостничного кровоизлияния зависят от фибринолитической активности системы гемостаза и факторов, влияющих на скорость фибринолиза. Репаративный процесс при кефалогематомах у новорожденных сопровождается патологической перестройкой костной ткани в проекции кровоизлияния и связан с обменом кальция.

Ключевые слова: кефалогематома; новорожденный; антитромбин III; PAI-1; D-димер; оссификация; остеолитизис; фосфорно-кальциевый обмен; b-CrossLaps; остеокальцин.

Для цитирования: Сущенко Р.А., Панченко А.С. Изменение показателей тромбообразования и фибринолиза, фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного ремоделирования в патогенезе кефалогематом у новорожденных. Патогенез. 2024; 22(3): 51-60.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.51-60

Для корреспонденции: Сущенко Руслан Алексеевич, e-mail: ruslansushko@bk.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 24.08.2024.

Changes in thrombus formation and fibrinolysis indices, phosphorus-calcium metabolism and bone remodeling markers in the pathogenesis of cephalohematomas in newborns

Sushchenko R.A.¹, Panchenko A.S.²

¹ Chita State Medical Academy

Gorkogo Str. 39a, Chita 672090, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University

Litovskaya str. 2, St. Petersburg 194100, Russian Federation

Long-term resorption of cephalohematoma in newborns may be accompanied by the development of osteogenic complications of the calvarial bones. The rate of resorption of cephalohematoma and the outcome of long-term persistence of subperiosteal hemorrhage are uncertain. It can be assumed that pathogenetic factors contributing to the development of osteogenic complications may be disturbances in the hemostasis system and bone tissue metabolism.

Aim. To define the level of indicators of thrombus formation and fibrinolysis, phosphorus-calcium metabolism and markers of bone tissue remodeling in venous blood in newborns with cephalohematomas, to assess the dynamics of bone changes in the cranial vault in the projection of subperiosteal hemorrhage.

Methods. There were 90 newborns under observation, 30 with medium and large cephalohematomas (the cephalohematoma was punctured), 30 with small cephalohematomas (the puncture was not performed) and 30 healthy newborns. In newborns, the level of tissue factor, prothrombin, antithrombin III, plasminogen, plasminogen activator and inhibitor, D-dimer, total calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase level, parathyroid hormone, vitamin D, as well as bone remodeling markers b-CrossLaps and osteocalcin. Measurement of local deformation of the calvarial bones was performed using ultrasonography and craniometry.

Results. It was found that the concentration of antithrombin III and type 1 plasminogen activation inhibitor in the blood plasma of all patients with cephalohematomas exceeded the indicators of the control group on the 10th and 28th days of the study. A decrease in the level of total calcium was revealed with a predominance of osteolytic changes in the skull bones in the projection of subperiosteal hemorrhage and the absence of a compensatory increase in the secretion of parathyroid hormone in patients with medium and large cephalohematomas on the 10th and 28th days of observation. At the same time, the processes of early ossification prevailed in patients with a small cephalohematoma and were accompanied by a more pronounced increase in the concentration of b-CrossLaps and osteocalcin.

Conclusion. The rate of resorption of subperiosteal hemorrhage depends on the fibrinolytic activity of the hemostatic system and factors influencing the rate of fibrinolysis. The reparative process for cephalohematomas in newborns is accompanied by pathological restructuring of bone tissue in the projection of hemorrhage and is associated with calcium metabolism.

Keywords: cephalohematoma; newborn; antithrombin III; PAI-1; D-dimer; ossification; osteolysis; phosphorus-calcium metabolism; b-CrossLaps; osteocalcin.

For citation: Sushchenko R.A., Panchenko A.S. [Changes in thrombus formation and fibrinolysis indices, phosphorus-calcium metabolism and bone remodeling markers in the pathogenesis of cephalohematomas in newborns]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(3): 51–60 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.03.51-60

For correspondence: Sushchenko Ruslan Alekseevich, e-mail: ruslansushko@bk.ru

Funding. The study has no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 24.08.2024.

Введение

Кефалогематома является одним из видов родовой травмы головы у новорожденных и характеризуется отслойкой остеосинтетических тканей костей свода черепа в результате кровотечения под надкостницу [1]. Частота встречаемости кефалогематом у новорожденных варьирует от 0,2% до 10% и не имеет существенной тенденции к снижению [2]. Сепарация надкостницы происходит постепенно и завершается на этапе формирования гемостатического тромба в просвете поврежденных сосудов и патологически сформированного субпериостального пространства [3]. Репарация кефалогематомы происходит путем самостоятельной резорбции поднадкостничного кровоизлияния в течение короткого периода времени [4]. Однако в некоторых ситуациях процесс резорбции поднадкостничного кровоизлияния может удлиняться с развитием остеогенных осложнений [5]. Отслойка надкостницы в условиях длительно существующего поднадкостничного кровоизлияния может вызывать оксификацию кефалогематомы и остеолитические изменения подлежащей кости [6–7]. Темпы резорбции кефалогематомы и исход длительной персистенции поднадкостничного кровоизлияния являются неопределенными и могут зависеть от ряда патогенетических факторов. Можно предположить, что основными патогенетическими факторами, влияющими на развитие остеогенных осложнений при кефалогематомах, могут выступать нарушения в системе гемостаза и метаболизме костной ткани. Основываясь на этом предположении, ключевым направлением нашего исследования стало изуче-

ние показателей тромбообразования и фибринолиза, фосфорно-кальциевого обмена и уровня маркеров ремоделирования костной ткани у новорожденных с кефалогематомами.

Цель исследования – определить уровень показателей тромбообразования и фибринолиза, фосфорно-кальциевого обмена и маркеров ремоделирования костной ткани в венозной крови у новорожденных с кефалогематомами, оценить динамику костных изменений свода черепа в проекции поднадкостничного кровоизлияния.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 90 детей периода новорожденности. Исследование проводилось с учетом требований этического комитета ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации и в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Во всех случаях у законных представителей детей было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения явились: наличие кефалогематомы независимо от локализации, доношенность (срок гестации 37–41 неделя) и зрелость новорожденного, отсутствие противопоказаний к проведению инвазивного обследования и лечения, согласие законного представителя на проведение исследования. Критериями исключения были: недоношенность, наличие

врожденных аномалий костной системы и наследственных нарушений гемостаза, родовая травма с переломом костей, противопоказания к проведению инвазивных манипуляций и лечения.

Из общего числа детей сформировано 3 группы наблюдения по 30 человек. Первую группу наблюдения составили новорожденные с кефалогематомами средних (5–8 см в диаметре) и больших размеров (более 8 см). Вторая группа была сформирована из новорожденных с малым размером поднадкостничного кровоизлияния (до 5 см). Группа контроля состояла из здоровых новорожденных детей.

Новорожденным из первой группы выполняли отсроченное пункционное лечение кефалогематомы на 10-е сутки, пациентам из второй группы пункционное лечение не проводили. Новорожденным с кефалогематомами выполняли лабораторное и инструментальное обследование на 10-е и 28-е сутки жизни. Детям из контрольной группы лабораторное обследование проводили однократно.

Лабораторное исследование включало определение уровня показателей в плазме венозной крови тканевого фактора (TF), протромбина, антитромбина III (АТ III), плазминогена, тканевого активатора (t-PA) и ингибитора плазминогена 1 типа (PAI-1), D-димера. В сыворотке венозной крови определяли концентрацию общего кальция (Ca^{2+}), неорганического фосфора (P), уровень щелочной фосфатазы (ЩФ), паратгормон (ПТГ) и витамин D, а также маркёры костного ремоделирования b-CrossLaps (bCTx) и остеокальцин (OC).

Венозную кровь забирали в утренние часы перед кормлением и до проведения пункционного лечения новорожденных (на 10-е сутки жизни) с объёмными поднадкостничными кровоизлияниями. Определение показателей тромбообразования и фибринолиза выполняли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytotflex LX (Beckman Coulter, USA) с использованием наборов для мультиплексного анализа Human Thrombosis, Human Fibrinolysis Panel (BioLegend, USA). Исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена у новорожденных осуществляли фотометрическим методом на анализаторе Indiko (ThermoFisherScientific, USA) с использованием наборов для биохимического анализа ThermoFisherScientificInc. (USA). Уровень маркёров костного ремоделирования определяли методом фотометрии на Biochrom Asys Expert 96 (Asys hitech, AUT) с помощью наборов для иммуноферментного анализа Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (CCC, USA). Инструментальное обследование предполагало измерение деформации костей свода черепа в проекции кефалогематомы методом ультрасонографии [1] (Voluson E6 GE, USA) и локальной крианиометрии.

Статистический анализ проводили с учетом рекомендаций «Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE)» и руководства «Статистический анализ и методы в публикуемой ли-

тературе (SAMPL)» [8]. 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 процентов (25; 75). Оценку равенства медиан проводили однофакторным дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса (H), при $p < 0,05$ различия считали значимыми. При наличии статистически значимой разницы между исследуемыми группами, выполняли попарное сравнение количественных показателей с использованием критерия Манна-Уитни (U) и поправкой Бонферрони. Для оценки значимости динамических изменений количественных показателей применяли тест Вилкоксона с последующим преобразованием T-критерия в Z-шкалу (Z-score) стандартной оценки. Корреляционный анализ выполняли методом расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением уровня его значимости. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$. Диагностическая модель была смоделирована путем бинарной логистической регрессии на основании полученных корреляционных связей между показателями. Для установления ценности диагностической модели был использован ROC-анализ, определена чувствительность, специфичность и точность. Для статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corporation, USA).

Результаты исследования

При оценке уровня показателей тромбообразования и фибринолиза отсутствовали достоверные различия в концентрации TF, плазминогена и t-PA в плазме крови у новорожденных разных групп исследования. Сравнение показателей тромбообразования и фибринолиза приведены в **табл. 1**.

Уровень протромбина в плазме венозной крови у новорожденных из первой группы наблюдения превышал показатель группы контроля в 1,33 раза ($U = 256,0$, $p = 0,004$) и в 1,47 раза группы с малым размером кровоизлияния на 10-е сутки исследования ($U = 262,0$, $p = 0,005$). При этом статистических отличий между группами по уровню протромбина на 28-е сутки жизни не выявлено.

На 10-е сутки исследования уровень АТ III у новорожденных из первой группы превышал в 8,82 раза показатель контрольной группы ($U = 32,0$, $p < 0,001$). Концентрация АТ III во второй группе была выше в 5,28 раза, чем у здоровых новорожденных ($U = 71,0$, $p < 0,001$). На 28-е сутки наблюдения уровень АТ III у новорожденных со средними и большими поднадкостничными кровоизлияниями превышал в 7,28 раза значения показателя контрольной группы ($U = 22,0$, $p < 0,001$), а концентрация АТ III у пациентов с малыми размерами кефалогематом была выше в 6,9 раза, чем в группе контроля ($U = 60,0$, $p < 0,001$).

Концентрация PAI-1 в плазме крови у пациентов первой группы была выше в 3,11 раза, чем у новорожденных из группы контроля ($U = 74,0, p = 0,001$) на 10-е сутки исследования. Во второй группе уровень PAI-1 превышал в 5,25 раза показатель контрольной группы ($U = 89,0, p < 0,001$). На 28-е сутки наблюдения уровень PAI-1 у новорожденных из первой группы был выше в 2,88 раза, чем у здоровых новорожденных ($U = 26,0; p < 0,001$), а концентрация PAI-1 у новорожденных второй группы превышала в 3,93 раза значения группы контроля ($U = 65,0, p < 0,001$).

Уровень D-димера на 10-е сутки у новорожденных из первой группы был выше в 1,43 раза, чем в кон-

трольной группе ($U = 218,0, p = 0,001$). Во второй группе концентрация D-димера превышала в 1,71 раза показатель группы контроля ($U = 130,0, p < 0,001$). На 28-е сутки концентрация D-димера у новорожденных из первой группы была выше в 1,6 раза чем у детей из группы контроля ($U = 182,0, p < 0,001$). Схожие значения получены и во второй группе наблюдения. Уровень D-димера превышал в 1,6 раза показатель новорожденных из группы контроля ($U = 134,5, p < 0,001$).

Сравнение показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного ремоделирования и их динамика изменений приведены в табл. 2.

Таблица 1.

Сравнение показателей тромбообразования и фибринолиза у новорожденных с кефалогематомами и их изменение в динамике, Ме [25; 75]

Показатель	Период исследования (сутки)	Группы исследования			Тестовая статистика df=2
		Контроль n = 30	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	
Тканевой фактор (нг/мл)	10	0,23 [0,20; 0,25]	0,24 [0,23; 0,35]	0,24 [0,18; 0,43]	H=4,36, p=0,11
	28		0,24 [0,23; 0,31]	0,21 [0,1; 25,9]	H=3,99, p=0,13
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,41; p=0,68	Z= -1,47; p=0,14	
Протромбин (мкг/мл)	10	24,8 [22,3; 31,4]	33,1 [28,6; 100,1]	22,4 [13,6; 140,8]	H=10,69, p=0,005
	28		30,8 [16,9; 79,2]	26,2 [14,1; 109,0]	H=5,52, p=0,06
Динамика изменений (Z-score)			Z= -1,12; p=0,26	Z= -0,36; p=0,71	
Антитромбин III (мкг/мл)	10	17,6 [17,6; 36,1]	155,3 [128,9; 207,0]	93,1 [85,8; 154,3]	H=49,24, p<0,001
	28		128,2 [111,1; 162,0]	121,5 [110,4; 202,8]	H=49,08, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -1,04; p=0,29	Z= -1,33; p=0,18	
Плазминоген (мкг/мл)	10	53,6 [52,1; 54,4]	52,3 [51,5; 58,3]	53,5 [49,7; 54,7]	H=0,31, p=0,85
	28		53,4 [52,7; 55,4]	53,1 [51,5; 54,1]	H=0,32, p=0,85
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,10; p=0,91	Z= -0,25; p=0,80	
Тканевой активатор плазминогена (нг/мл)	10	1,29 [1,14; 1,34]	1,34 [1,18; 1,63]	1,43 [1,25; 1,73]	H=1,95, p=0,37
	28		1,2 [0,98; 2,9]	1,24 [1,13; 1,50]	H=0,12, p=0,94
Динамика изменений (Z-score)			Z= -1,35; p=0,17	Z= -1,27; p=0,20	
Ингибитор активации плазминогена I типа (нг/мл)	10	16,0 [14,9; 16,7]	49,8 [40,1; 203,4]	84,1 [68,4; 150,3]	H=39,94, p<0,001
	28		46,1 [46,0; 102,1]	63,0 [63,0; 247,4]	H=48,48, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,98; p=0,32	Z= -1,16; p=0,24	
D-димер (нг/мл)	10	2,28 [2,13; 2,54]	3,27 [0,67; 20,4]	3,92 [3,75; 8,6]	H=23,53, p<0,001
	28		3,66 [0,81; 89,7]	3,66 [3,6; 7,5]	H=25,52, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,32; p=0,75	Z= -0,19; p=0,85	

Примечание: H – критерий Краскела-Уоллиса, значимость при $p < 0,05$; Z-score – стандартная оценка.

Установлено, что концентрация общего кальция (Ca^{2+}) на 10-е сутки исследования у новорожденных из первой группы была ниже в 1,4 раза, чем в группе контроля ($U = 38,5, p < 0,001$). На 28-е сутки уровень Ca^{2+} у новорожденных с кефалогематомами из первой группы был меньше в 1,46 раза, чем у здоровых новоро-

жденных ($U = 65,5, p < 0,001$), а во второй группе ниже в 1,37 раза, чем аналогичный показатель группы контроля ($U = 143,5, p < 0,001$).

Уровень неорганического фосфора (P) в сыворотке венозной крови у пациентов первой и второй групп (в равной степени) был выше в 1,07 раза по отношению

Таблица 2.

Сравнение показателей фосфорно-кальциевого обмена и уровня маркеров костного ремоделирования у новорожденных с кефалогематомами, Ме [25; 75]

Показатель	Период исследования (сутки)	Группы исследования			Тестовая статистика df=2
		Контроль n = 30	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	
Общий кальций (ммоль/л)	10	2,7 [2,67; 2,75]	1,92 [1,76; 2,14]	2,26 [1,99; 2,41]	H=39,17, p<0,001
	28		1,84 [1,71; 2,1]	1,96 [1,82; 2,3]	H=36,07, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,35; p=0,72	Z= -0,59; p=0,56	
Фосфор (ммоль/л)	10	1,77 [1,73; 1,83]	1,91 [1,86; 1,96]	1,91 [1,84; 2,0]	H=14,81, p=0,001
	28		1,9 [1,79; 1,98]	1,85 [1,75; 1,92]	H=5,89, p=0,06
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,47; p=0,63	Z= -1,64; p=0,10	
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	10	171,0 [165,5; 192,9]	164,0 [155,7; 204,5]	178,0 [171,8; 219,2]	H=1,58, p=0,45
	28		229,0 [201,3; 279,0]	245,0 [229,2; 281,0]	H=17,59, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -3,4; p=0,001	Z= -4,66; p<0,001	
Витамин D (нг/мл)	10	64,3 [57,5; 67,2]	46,6 [41,5; 58,4]	54,6 [48,8; 67,2]	H=7,12, p=0,02
	28		49,8 [43,4; 58,4]	45,5 [41,9; 54,9]	H=14,69, p=0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,24; p=0,81	Z= -1,99; p=0,047	
Паратгормон (пг/мл)/	10	37,9 [35,1; 43,9]	28,3 [27,1; 226,1]	17,1 [17,0; 43,8]	H=13,19, p=0,001
	28		33,6 [25,9; 145,7]	44,8 [36,4; 82,4]	H=0,43, p=0,80
Динамика изменений (Z-score)			Z= -1,18; p=0,23	Z= -3,98; p<0,001	
b-CrossLaps (пг/мл)	10	355,7 [344,6; 405,5]	916,2 [686,9; 3940,5]	1583,3 [1327,9; 2739,2]	H=39,97, p<0,001
	28		893,4 [873,0; 1917,8]	1238,6 [1237,8; 4628,3]	H=42,77, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -0,92; p=0,36	Z= -1,1; p=0,27	
Остеокальцин (пг/мл)	10	216,3 [216,0; 259,9]	384,5 [298,2; 586,8]	551,9 [482,4; 780,8]	H=24,94, p<0,001
	28		392,1 [370,1; 626,8]	462,7 [380,9; 722,4]	H=23,11, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -1,04; p=0,29	Z= -1,22; p=0,22	

Примечание: H – критерий Краскела-Уоллиса, значимость при $p < 0,05$; Z-score – стандартная оценка.

к группе контроля на 10-е сутки исследования, но не выходил за пределы возрастного референсного интервала. На 28-е сутки исследования статистически значимых различий в концентрации Р между исследуемыми группами не выявлено.

Статистических различий между группами по уровню щелочной фосфатазы (ЩФ) на 10-е сутки исследования не выявлено. На 28-е сутки концентрация ЩФ у пациентов с кефалогематомами из второй группы была в 1,43 раза выше, чем в группе контроля и не выходила за границы нормальных физиологических значений. В динамике на 28-е сутки отмечалось увеличение концентрации щелочной фосфатазы у пациентов первой ($Z = -3,4, p = 0,001$) и второй ($Z = -4,66, p < 0,001$) групп исследования.

Отмечено, что на 10-е сутки исследования концентрация паратгормона (ПТГ) в группе с малым объемом кефалогематом была в 2,21 раза ниже, чем в контрольной группе, но при этом соответствовала значениям референсного интервала. Статистически значимых отличий в концентрации ПТГ между исследуемыми группами на 28-е сутки не выявлено. В динамике у пациентов с малыми объемами кровоизлияния выявлено увеличение концентрации ПТГ в сыворотке крови к 28-м суткам наблюдения ($Z = -3,98, p < 0,001$).

Концентрация бСТх в сыворотке венозной крови на 10-е сутки исследования у пациентов с кефалогематомами из первой группы была выше в 2,57 раза, чем у здоровых новорожденных ($U = 99,0, p < 0,001$). Уровень бСТх у пациентов с кефалогематомами из второй группы превышал в 4,45 раза значения контрольной группы ($U = 69, p < 0,001$). На 28-е сутки концентрация бСТх в сыворотке венозной крови у пациентов со средними и большими кефалогематомами была выше в 2,51 раза, чем в контрольной группе ($U = 51,0; p < 0,001$). Уровень бСТх у пациентов с малыми размерами поднадкостничного кровоизлияния превышала в 3,48 раза значения полученные на 28-е сутки в группе контроля ($U = 90,0, p < 0,001$).

Выявлено, что концентрация остеокальцина (ОС) в сыворотке венозной крови на 10-е сутки у первой группы была выше в 1,77 раза, чем в группе контро-

ля ($U = 248,0, p = 0,005$). Во второй группе уровень ОС превышал в 2,55 раза показатели группы контроля ($U = 127,0, p < 0,001$). При этом концентрация ОС в группе с малым объемом поднадкостничных кровоизлияний на 10-е сутки была выше в 1,43 раза, чем показатели группы со средними и большими кефалогематомами ($U = 262,0, p = 0,005$). На 28-е сутки уровень ОС в сыворотке венозной крови в первой группе превышал в 1,81 раза показатель группы контроля ($U = 154,0, p < 0,001$). Во второй группе уровень ОС был выше в 2,13 раза, чем у здоровых новорожденных ($U = 167,0, p < 0,001$).

Краниометрические показатели деформации костной пластинки в проекции кефалогематомы и их динамика изменений приведены в **табл. 3**.

При исследовании динамики костных изменений в проекции кефалогематомы выявлено, что на 10-е сутки наблюдения у новорожденных со средним и большим размером кровоизлияния величина локального провисания костной пластинки по направлению к внутреннему пространству черепа (отрицательные значения медианы), была в 3,0 раза больше, чем у пациентов с малым размером поднадкостничного кровоизлияния ($U = 244,0, p = 0,002$). На 28-е сутки наблюдения величина протуберации костной пластинки в проекции кефалогематомы (положительные значения медианы) у пациентов с малым объемом кровоизлияния превышала в 5,0 раз краниометрические показатели группы со средними и большими поднадкостничными кровоизлияниями ($U = 199,5, p = 0,001$). При оценке динамических изменений у новорожденных, получивших пункционное лечение кефалогематомы, наблюдалось уменьшение показателей провисания костной пластинки к 28-м суткам жизни с обратным восстановлением конфигурации свода черепа ($Z = -4,42, p < 0,001$). В группе с малым объемом кровоизлияния в отсутствие пункционного лечения прослеживалось нарастание положительных значений величины деформации костной пластинки на 28-е сутки за счет оссификации остаточного объема не подвергшегося самостоятельной резорбции ($Z = -4,46, p < 0,001$).

Таблица 3.

Оценка величины локальной деформации костной пластинки в проекции кефалогематомы и динамики изменений, Ме [25; 75]

Показатель	Период исследования (сутки)	Группы исследования			Тестовая статистика df=2
		Контроль n = 30	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	
Величина деформации кости в проекции кефалогематомы (мм)	10	0,0	-3,0 [-4,4; -1,7]	0,0 [-1,7; 0,0]	H=33,14, p<0,001
	28		0,0 [0,0; 2,2]	5,0 [3,6; 6,9]	H=35,97, p<0,001
Динамика изменений (Z-score)			Z= -4,42; p<0,001	Z= -4,46; p<0,001	

Примечание: H – критерий Краскела-Уоллиса, значимость при $p < 0,05$; Z-score – стандартная оценка.

Установлена обратная умеренная корреляционная связь величины деформации костной пластинки в проекции кефалогематомы с PAI-1 ($\rho = -0,31, p = 0,003$), концентрацией АТ III ($\rho = -0,47, p < 0,001$), объёмом кровоизлияния ($\rho = -0,63, p < 0,001$), маркёром деструкции костной ткани bCTx ($\rho = -0,3, p = 0,004$), и прямая умеренная корреляционная связь с уровнем Ca^{2+} ($\rho = 0,36, p < 0,001$) на 10-е сутки наблюдения. На 28-е сутки величина деформации костной пластинки имела прямую умеренную корреляционную связь с PAI-1 ($\rho = 0,47, p < 0,001$), концентрацией АТ III ($\rho = 0,37, p < 0,001$), D-димером ($\rho = 0,45, p < 0,001$), маркёром костной резорбции bCTx ($\rho = 0,46, p < 0,001$) и уровнем ОС ($\rho = 0,33, p = 0,001$).

В ходе анализа данных нами выявлены параметры, которые могут иметь диагностическую значимость в модели ранней диагностики кефалогематом, требующих пункционного хирургического лечения. Значимость параметров приведена в табл. 4.

Основываясь на выявленных параметрах, получено уравнение вида:

$$K = \frac{1}{1 + e^{0,958Ca - 0,001bCTx - 0,089Dd + 0,008PAI - 0,006ATIII - 0,281}}$$

где: K – коэффициент вероятности, e – экспонента ($\sim 2,72$), Ca – уровень общего кальция в сыворотке крови, $bCTx$ – уровень маркера костной деструкции b-CrossLaps в сыворотке крови, Dd – уровень D-димера в плазме крови, PAI – уровень ингибитора активации плазминогена 1 типа в плазме крови, $ATIII$ – уровень антитромбина III в плазме крови, $0,281$ – константа. При $K \geq 0,2$, отмечается высокая вероятность наличия кефалогематомы, требующей пункционного лечения (OR = 51,0 [95% CI 6,5 – 400,3], $p < 0,001$). Чувствительность разработанной диагностической модели – 0,97, специфичность – 0,62, точность – 0,85. Площадь под ROC-кривой составляет 0,83 [95% CI 0,75-0,91], $p < 0,001$. Стандартная ошибка 0,04. Информативность разработанной диагностической модели отображена на рис. 1.

Описанную диагностическую модель можно использовать у пациентов периода новорожденности с кефалогематомами для определения необходимости выполнения пункционного лечения поднадкостничных кровоизлияний. Для удобства использования в клинической практике разработана программа для операционной системы Microsoft Windows в среде программирования Object Pascal (Borland Delphi). Графический интерфейс программы выполнен в режиме пользовательского окна. Пользователь получает доступ к вводу данных о содержании в сыворотке крови маркера костной резорбции b-CrossLaps (bCTx, pg/ml) и общего кальция (Ca^{2+} , mmol/l), уровня D-димера (D-dimer, ng/ml), ингибитора активации плазминогена 1 типа (PAI-1, ng/ml) и ан-

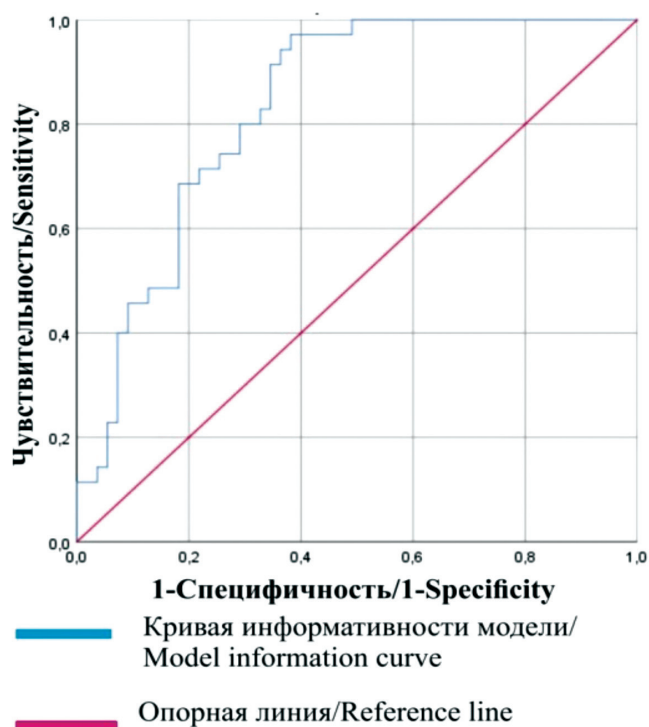


Рис. 1. Оценка информативности диагностической модели на основании ROC-анализа.

Таблица 4.

Значимость параметров диагностической модели

Показатель	B	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	df	Значимость p	Exp (B)	95% DI Exp B
bCTx	0,001	0,001	0,179	1	0,672	1,00	0,99-1,00
Ca^{2+}	-0,958	0,547	3,067	1	0,080	0,38	0,13-1,12
D-димер	0,089	0,060	2,240	1	0,134	1,09	0,97-1,22
PAI-1	-0,008	0,026	0,090	1	0,765	0,99	0,94-1,04
Антитромбин III	0,006	0,003	3,977	1	0,046	1,00	1,00-1,01
Константа	0,281	1,496	0,035	1	0,851	1,32	—

титромбина III (АТ III, mcg/ml) в плазме крови. Программа носит прикладной характер, обеспечивает возможность лабораторного подтверждения необходимости пункционного лечения кефалогематом и направлена на оптимизацию тактики их ведения пациента.

Обсуждение

В результате проведенного исследования мы отметили ряд возможных патогенетических факторов, способствующих длительной резорбции кефалогематом и их участие в развитии остеогенных осложнений.

В физиологических условиях функционирование системы гемостаза у новорожденных значительно отличается от взрослых и находится в альтернативном балансе коагуляции и фибринолиза [9]. Одной из особенностей коагуляционного звена гемостаза у новорожденных является физиологическое транзитное снижение концентрации первичных антикоагулянтов и компонентов фибринолиза [10, 11]. При изучении уровня показателей тромбообразования и фибринолиза у пациентов с кефалогематомами выявлено значительное преобладание уровня АТ III в сравнении со здоровыми новорожденными на 10-е и 28-е сутки исследования. Концентрация АТ III у новорожденных с поднадкостничными кровоизлияниями в обеих группах исследования находилась на статично высоких показателях без существенного динамического колебания концентрации, что может указывать на сдвиг равновесия системы гемостаза в сторону гипокоагуляции. При этом у пациентов с кефалогематомами, независимо от объема кровоизлияния и периода исследования, отмечалось увеличение концентрации PAI-1 в сравнении со здоровыми новорожденными. Можно предположить, что более высокая концентрация PAI-1 в плазме крови у пациентов с кефалогематомами может способствовать снижению активности фибринолиза и замедлять самостоятельную резорбцию поднадкостничного кровоизлияния. Активность фибринолиза может зависеть от структуры и свойства тромба и определяться физическими факторами, такими как площадь ферментативного контакта и проницаемость для фибринолитических ферментов [12]. Пункционное удаление продуктов лизиса тромбоцитических масс из полости кефалогематомы у новорожденных с объемными кровоизлияниями не сопровождалось изменениями концентрации D-димера, что может быть связано с изоляцией от системного кровотока содержимого поднадкостничного кровоизлияния.

Поддержание стабильного уровня Ca^{2+} в сыворотке крови является одним из важных физиологических механизмов гомеостаза [13]. Основным депо Ca^{2+} в организме является костная ткань [14]. Нами выявлено субклиническое статичное снижение уровня Ca^{2+} в сыворотке крови без повышения ПТГ у пациентов с кефалогематомами средних и больших объемов, сопровождавшееся более выраженным локальным остеолитическим провисанием костной пластинки. В то же время

у пациентов с малым объемом поднадкостничного кровоизлияния отмечался нормальный уровень Ca^{2+} на 10-е сутки и отсутствие изменений костей свода черепа, а снижение уровня Ca^{2+} на 28-е сутки сопровождалось компенсаторным повышением уровня ПТГ с оссификацией остаточного объема кефалогематомы.

Повышение уровня вСТх в сыворотке крови происходит в результате распада коллагена I типа матрикса зрелой кости и указывает на резорбтивные процессы в костной ткани [15, 16]. Несмотря на более выраженное остеолитическое провисание костной пластинки у пациентов со средними и большими поднадкостничными кровоизлияниями, уровень вСТх в сыворотке венозной крови был выше у пациентов с малым объемом кровоизлияния, что противоречит показателям краниометрии. Более выраженное локальное провисание кости свода черепа у пациентов со средним и большим объемом кровоизлияния можно попытаться объяснить воздействием гидростатического давления кефалогематомы в условиях гипокальциемии. Воздействие данного патогенетического фактора подтверждает обратное восстановление конфигурации свода черепа после пункционного удаления содержимого кефалогематомы.

Отмечено, что на 10-е сутки исследования концентрация ОС в сыворотке крови была выше у пациентов с малыми размерами кефалогематом, чем у новорожденных, имевших большие по объему кровоизлияния. Остеокальцин представляет собой неколлагеновый белок костного матрикса, участвующий в минерализации костной ткани и синтезирующийся остеобластами на поздней стадии их дифференцировки [17-19]. Повышение уровня ОС может указывать на активацию процесса остеогенеза и патологическую кальцификацию тканей [20]. Более высокий уровень ОС на 10-е сутки исследования у пациентов с малым объемом кефалогематом может свидетельствовать о начале оссификации поднадкостничного кровоизлияния с опережением темпов резорбции, что подтверждается данными локальной краниометрии на 28-е сутки исследования.

Заключение

Темпы резорбции поднадкостничного кровоизлияния зависят от фибринолитической активности системы гемостаза и факторов, влияющих на скорость фибринолиза. Репаративный процесс при кефалогематомах у новорожденных сопровождается патологической перестройкой костной ткани в проекции кровоизлияния и связан с обменом кальция.

Авторский вклад: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Список литературы

1. Иова А.С. Особенности ведения новорождённых с кефалогематомами: индивидуализированный подход и минимальная инвазивность. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология*. 2020; 3-4(70-72): 101-105.

2. Киосов А.Ф., Галиаскарова А.Р. Факторы риска и клинические особенности формирования кефалогематом у новорожденных детей. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 15(183): 23–27. DOI: 10.25694/URMJ.2019.15.07
3. Offringa Y., Mottet N., Parant O., Riethmuller D., Vidal F., Guerby P. Spatulas for entrapment of the after-coming head during vaginal breech delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 299(5): 1283–1288. DOI: 10.1007/S00404-019-05115-X
4. Üçer M., Taçyıldız A.E., Aydın I., Akkoyun K.N., Işık S. Observational Case Analysis of Neonates With Large Cephalohematoma. *Cureus*. 2021; 13(4): 14415. DOI: 10.7759/CUREUS.14415
5. Calloni T., Trezza A., Mazzoleni F., Cavaliere M., Canonico F., Sganzerla E., et al. Infant ossified cephalohematoma: a review of the surgical management and technical update. *J. Neurosurg. Sci.* 2020; 64(6): 552–557. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05052-3
6. Ulma R.M., Sacks G., Rodoni B.M., Duncan A., Buchman A.T., Buchman B.C., et al. Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy: The University of Michigan 25-Year Experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021; 148(2): 409–417. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008199
7. Мирсаядыков Д.А., Минозов А.М., Абдумажитова М.М., Махмаев Т.И. Вариант эволюции кальцифицированной кефалогематомы. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2010; 2(24): 50–57.
8. Мудров В.А. *Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком)*. Москва: Логосфера; 2022. 143 с.
9. Khizroeva J., Makatsariya A., Vorobev A., Bitsadze V., Elalamy I., Lazarchuk A., Salnikova P., Einullaeva S., Solopova A., Tretykova M., Antonova A., Mashkova T., Grigoreva K., Kvaratskheliia M., Yakubova F., Degtyareva N., Tsbizova V., Gashimova N., Blbulyan D. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(18): 13864. DOI: 10.3390/ijms241813864
10. Черкасова С.В. Гемостаз новорожденных. *Практика педиатра*. 2020; 1: 49–52.
11. Кишкун А.А. Диагностика нарушений плазменного гемостаза у новорожденных. *Лабораторная медицина*. 2022; 13: 35–46. DOI: 10.58953/15621790_2022_13_35
12. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(5): 711–718.
13. Klimov L.Ya., Petrosyan M.A., Verisokina N.E., Kuryaninova V.A., Atanesyan R.A., Bobryshev D.V., Kirienko O.S., Sarieva E.M. Hypovitaminosis D and osteopenia of preterm infants: risk factors and mechanisms of formation. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(2): 215–221. DOI: 10.14300/MNNC.2021.16051
14. Папиз С.В. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология*. 2020; 24(2): 42–51. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51
15. Халяпина А.Б., Паршиков М.В., Ярыгин Н.В. Ранняя диагностика костно-хрящевых изменений при остеоартрите. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2022; 3(49): 90–98. DOI: 10.17238/2226-2016-2022-3-90-98
16. Зейналов Ю.Л., Дьячкова Г.В., Сутягин И.В. Показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 2: 47–55. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_47
17. Komori T. Functions of Osteocalcin in Bone, Pancreas, Testis, and Muscle. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7513. DOI: 10.3390/IJMS21207513
18. Wang J.S., Mazur C.M., Wein M.N. Sclerostin and Osteocalcin: Candidate Bone-Produced Hormones. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 584147. DOI: 10.3389/FENDO.2021.584147
19. Stock M., Schett G. Vitamin K-Dependent Proteins in Skeletal Development and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(17): 9328. DOI: 10.3390/IJMS22179328
20. Rashdan N.A., Sim A.M., Cui L., Phadwal K., Roberts F.L., Carter R., Ozdemir D.D., Hohenstein P., Hung J., Kaczynski J., Newby D.E., Baker A.H., Karsenty G., Morton N.M., MacRae V.E. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J. Bone Miner. Res.* 2020; 35(2): 357–367. DOI: 10.1002/jbmr.3888
1. Iova A.S. [Features of the management of newborns with cephalomas: an individualized approach and minimal invasiveness]. *StatusPraesens. Pediatria i neonatologia [StatusPraesens. Pediatrics and Neonatology]*. 2020; 3–4(70–72): 101–105. (in Russian)
2. Kiosov A.F., Galiaskarova A.R. [Risk factors and clinical features of the formation of cephalohematoma in newborns]. *Ural'skii medicinskii zhurnal [Ural Medical Journal]*. 2019; 15(183): 23–27. DOI: 10.25694/URMJ.2019.15.07 (in Russian)
3. Offringa Y., Mottet N., Parant O., Riethmuller D., Vidal F., Guerby P. Spatulas for entrapment of the after-coming head during vaginal breech delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 299(5): 1283–1288. DOI: 10.1007/S00404-019-05115-X
4. Üçer M., Taçyıldız A.E., Aydın I., Akkoyun K.N., Işık S. Observational Case Analysis of Neonates With Large Cephalohematoma. *Cureus*. 2021; 13(4): 14415. DOI: 10.7759/CUREUS.14415
5. Calloni T., Trezza A., Mazzoleni F., Cavaliere M., Canonico F., Sganzerla E., et al. Infant ossified cephalohematoma: a review of the surgical management and technical update. *J. Neurosurg. Sci.* 2020; 64(6): 552–557. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05052-3
6. Ulma R.M., Sacks G., Rodoni B.M., Duncan A., Buchman A.T., Buchman B.C., et al. Management of Calcified Cephalohematoma of Infancy: The University of Michigan 25-Year Experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021; 148(2): 409–417. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008199
7. Mirsadykov D.A., Minozhov M.M., Abdumazhitova A.M., Mahmaev T.J. [Variants of evolution calcificated cephalohematoma]. *Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta [Neurosurgery and Pediatric Neurology]*. 2010; 2(24): 50–57. (in Russian)
8. Mudrov V.A. [Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language)]. Moscow: Logosfera; 2022. 143 p. (in Russian)
9. Khizroeva J., Makatsariya A., Vorobev A., Bitsadze V., Elalamy I., Lazarchuk A., Salnikova P., Einullaeva S., Solopova A., Tretykova M., Antonova A., Mashkova T., Grigoreva K., Kvaratskheliia M., Yakubova F., Degtyareva N., Tsbizova V., Gashimova N., Blbulyan D. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(18): 13864. DOI: 10.3390/ijms241813864
10. Cherkasova S.V. [Hemostasis of newborns]. *Praktika peditra [Pediatric Practice]*. 2020; 1: 49–52. (in Russian)
11. Kishkun A.A. [Diagnosis of plasma hemostasis disorders in newborns]. *Laboratornaya medicina [Laboratory Medicine]*. 2022; 13: 35–46. DOI: 10.58953/15621790_2022_13_35 (in Russian)
12. Litvinov R.I. [Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis]. *Kazanskii medicinskii zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2013; 94(5): 711–718. (in Russian)
13. Klimov L.Y., Petrosyan M.A., Verisokina N.E. Hypovitaminosis D and osteopenia of preterm infants: risk factors and mechanisms of formation. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza [Medical News of the North Caucasus]*. 2021; 16(2): 215–221. DOI: 10.14300/MNNC.2021.16051
14. Papizh S.V. [Hypercalcemia in children]. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2020; 24(2): 42–51. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51 (in Russian)
15. Zejnalov Y.L., D'yachkova G.V., Sutyagin I.V. [Indicators of calcium metabolism and markers of bone formation in patients with idiopathic scoliosis depending on age]. *Zabajka'skii medicinskii vestnik [Transbaikal Medical Bulletin]*. 2021; 2: 47–55. DOI: 10.52485/19986173_2021_2_47 (in Russian)
16. Komori T. Functions of Osteocalcin in Bone, Pancreas, Testis, and Muscle. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7513. DOI: 10.3390/IJMS21207513
17. Wang J.S., Mazur C.M., Wein M.N. Sclerostin and Osteocalcin: Candidate Bone-Produced Hormones. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021; 12: 584147. DOI: 10.3389/FENDO.2021.584147
18. Stock M., Schett G. Vitamin K-Dependent Proteins in Skeletal Development and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(17): 9328. DOI: 10.3390/IJMS22179328
19. Rashdan N.A., Sim A.M., Cui L., Phadwal K., Roberts F.L., Carter R., Ozdemir D.D., Hohenstein P., Hung J., Kaczynski J., Newby D.E., Baker A.H., Karsenty G., Morton N.M., MacRae V.E. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J. Bone Miner. Res.* 2020; 35(2): 357–367. DOI: 10.1002/jbmr.3888

Сведения об авторах:

Сущенко Руслан Алексеевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0004-8050-0159>

Панченко Александра Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>