

УДК 616.711.002



АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

А. В. Белецкий¹, Т. В. Жукова², К. В. Пустовойтов³, А. А. Картыжова³,
Д. К. Тесаков³, В. П. Марчук³, С. В. Макаревич³, Л. М. Шевчук⁴

¹Минская центральная районная клиническая больница,

²МИТСО,

³РНПЦ травматологии и ортопедии,

³БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

При проведении статистических исследований в Республике Беларусь было отмечено, что врожденные пороки развития позвоночника составляют 2,5–7 % от всех выявленных случаев. При этом в половине случаев отмечается прогрессирующее развитие позвоночного искривления, где необходимо проведение активного корригирующего лечения. Однако упор на лучевую диагностику, как на единственный метод диагностики агрессивности течения заболевания зачастую запаздывает за интенсивностью клинических проявлений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: разработка алгоритма проведения раннего оперативного вмешательства при наличии тяжёлых врождённых деформаций позвоночника у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проведены у 52 пациентов с врожденными деформациями позвоночника. Лучевой метод исследования, проводился у 52 пациентов, также изучен микроэлементный состав крови (Zn, P, Ca, Cu), и содержание Se, Ag, Pb, Cd. В рамках проведения генетического исследования у этих же 52 пациентов определялись полиморфизмы генов детоксикации *GSTT1*, *GSTM*, *GSTP1 (Ile105Val)*, *GSTP1 (Ala114Val)*, а также мутаций генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвонковых дисков — генов *HOXA11*, *HOXD13*, *RUNX2*, *CHST3*, *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Было выявлено, что, наряду с лучевыми методами исследования при решении вопроса о необходимости оперативного вмешательства при врожденных пороках развития позвоночника могут быть использованы полиморфизмы генов детоксикации, а также их связь с биохимическими показателями крови, и тяжелыми металлами в биологических субстратах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вопрос о необходимости проведения оперативного лечения при врожденных пороках развития позвоночника может решаться при помощи лучевых методов диагностики, что требует длительного времени наблюдения. Объединение лучевого метода и метода определения агрессивности течения заболевания при помощи взаимосвязи мутаций генов детоксикации с биохимическими показателями, значительно сократит время принятия решения с учетом клинических данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метод диагностики, врожденная деформация позвоночника, молекулярно-генетические маркеры, биохимические маркеры.

Для цитирования: Белецкий А. В., Жукова Т. В., Пустовойтов К. В., Картыжова А. А., Тесаков Д. К., Марчук В. П., Макаревич С. В., Шевчук Л. М. Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с врождёнными деформациями позвоночника. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(1-2):5–7

ALGORITHM FOR CHOOSING THE TACTICS OF TREATING PATIENTS WITH CONGENITAL SPINAL DEFORMITIES

A. V. Belecky¹, T. V. Zhukava², K. V. Pustovoytov³, A. A. Kartyzhova³, D. K. Tesakov³,
C. V. Makarevich³, L. M. Shevchuk⁴

¹Minsk Central District Clinical Hospital,

²MITSO,

³Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics,

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

SUMMARY

When conducting statistical studies in the Republic of Belarus, it was noted that congenital malformations of the spine account for 2.5–7 % of all identified cases. At the same time, in half of the cases there is a progressive development of the vertebral curvature, where active corrective treatment is necessary. However, the emphasis on radiation diagnostics, as the only method for diagnosing the aggressiveness of the course of the disease, often lags behind the intensity of clinical manifestations.

AIM OF THE STUDY: development of criteria for early surgical intervention in the presence of severe congenital spinal deformities in children.

MATERIALS AND METHODS. The studies were carried out in 52 patients with congenital spinal deformities. The radiation method of research was carried out in 52 patients, the microelement composition of blood (Zn, P, Ca, Cu), and the content of Se, Ag, Pb, Cd were also studied. As part of a genetic study, polymorphisms of the detoxification genes *GSTT1*, *GSTM*, *GSTP1 (Ile105Val)*, *GSTP1 (Ala114Val)*, as well as mutations of the genes responsible for the growth rate and structure of the vertebrae and intervertebral discs — the *HOXA11*, *HOXD13*, *RUNX2* genes were determined in the same 52 patients, *CHST3*, *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7*.

RESULTS. It was found that, along with radiation methods of research, when deciding on the need for surgical intervention in congenital malformations of the spine, polymorphisms of detoxification genes, as well as their relationship with biochemical parameters of blood, and heavy metals in biological substrates, can be used.

CONCLUSION. The question of the need for surgical treatment for congenital malformations of the spine can be resolved using radiation diagnostic methods, which requires a long observation time. Combining the radiation method and the method for determining the aggressiveness of the course of the disease using the relationship of detoxification gene mutations with biochemical parameters will significantly reduce the decision-making time, taking into account clinical data.

KEY WORDS: diagnostic method, congenital spinal deformity, molecular genetic markers, biochemical markers.

For citation: Belecky A. V., Zhukava T. V., Pustovoytov K. V., Kartyzhova A. A., Tesakov D. K., Makarevich C. V., Shevchuk L. M. Algorithm for choosing the tactics of treating patients with congenital spinal deformities. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):5–7

Введение. При проведении статистических исследований в Республике Беларусь было отмечено, что врожденные пороки развития позвоночника составляют 2,5–7 % от всех выявленных случаев. При этом в половине случаев отмечается прогрессирующее развитие позвоночного искривления, где необходимо проведение активного корригирующего лечения [1]. Однако упор на лучевую диагностику, как на единственный метод диагностики агрессивности течения заболевания зачастую запаздывает за интенсивностью клинических проявлений, что требует разработки новых подходов к проблеме [2].

Цель исследования: разработка алгоритма проведения раннего оперативного вмешательства при наличии тяжёлых врождённых деформаций позвоночника у детей.

Материалы и методы. Исследования проведены у 52 пациентов с врожденными деформациями позвоночника. Лучевой метод исследования, проводился у 52 пациентов, также изучен микроэлементный состав крови (Zn, P, Ca, Cu), и содержание Se, Ag, Pb, Cd. В рамках проведения генетического исследования у этих же 52 пациентов определялись полиморфизмы генов детоксикации *GSTT1*, *GSTM*, *GSTP1 (Ile105Val)*, *GSTP1 (Ala114Val)*, а также мутаций генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвонковых дисков — генов *HOXA11*, *HOXD13*, *RUNX2*, *CHST3*, *DLL3*, *MESP2*, *LFNG*, *HES7* [3].

Результаты. У 52 пациентов проведен лучевой метод диагностики прогрессирующего врожденного порока развития позвоночника. При этом, время принятия решения составило не менее года. В это же время у пациентов с врожденной патологией позвоночника проводилось исследование микроэлементного состава крови, а также изучались полиморфизмы генов детоксикации и мутаций

генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвонковых дисков. В результате анализа полученных данных установлено, что диапазоны значений содержания микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника составляют, мкг/л: для свинца — 0,001–246,460; кадмия — 0,001–3,387; серебра — 0,001–165,786; селена — 0,001–52,26 с медианами соответственно 0,001; 3,819 и 14,650.

Для формирования групп риска при интоксикации металлами использовались такие показатели, как биологически допустимый уровень и критический уровень содержания химических элементов в биосредах.

Ввиду ограниченности количества химических элементов, для которых показатели допустимого содержания в биосубстратах разработаны официально, при оценке распространенности дисбаланса химических элементов использовались условно допустимые рабочие величины, основанные на данных о верхнем и нижнем пределах физиологического содержания элементов, так называемые «референтные значения» [4].

Определение границы между нормой и патологией при изучении микроэлементного базировалось на изучении не только количественных параметров, но и соотношений элементов. Таким образом, в результате анализа оценки содержания исследуемых микроэлементов в сыворотке крови детей с прогрессирующими врожденными деформациями позвоночника по сравнению с «условной» нормой установлено, что концентрация кадмия соответствует, селена — ниже, а свинца в 33 % случаев — выше нормы, вместе с тем в 60 % образцов присутствие данных элементов не обнаружено при чувствительности используемых методов.

Что касается генетического метода, то в ходе исследования нами были найдены мутации приводящие к сдвигу рамки считывания и соответственно к замене аминокислоты изолейцина на лейцин. В популяции встречаемость данной мутации 0 %, поэтому ее можно рассматривать, как патогенную. Следующие мутации также найдены у двух других пациентов в гене *LFNG*, приводящие к сдвигу рамки считывания с частотой встречаемости в популяции 0 %. Поэтому данная замена также может рассматриваться, как патогенная [5]. Среди 29 проведенных секвенирований по генам, отвечающим за развитие позвонков и межпозвоночных дисков патологические мутации составили 6,9 %.

При проведении генетического исследования также было выявлено 27 случаев отсутствия гена детоксикации *GSTM1*, и 11 случаев отсутствия гена *GSTT1*, что соответствовало 52,9 % и 21,2 % изученной группы пациентов. В группе 23 прооперированных пациентов было выявлено 20 случаев отсутствия гена детоксикации *GSTM1* и 11 случаев отсутствия гена *GSTT1*, что соответствовало соответственно 86,9 % и 47,8 %.

Проводя клинические сопоставления генетических и биохимических маркеров оперированных и не оперированных пациентов можно сделать вывод о том, что при наличии в каждом из проведенных биохимических исследований хотя бы двух значений, находящихся на границе либо за пределами референсных, а при проведении генетического исследования наличие «мутантных» аллелей в одном из генов детоксикации в этих же случаях, либо их полное отсутствие мы можем расценить течение заболевания, как агрессивное, требующее хирургического лечения.

При наличии мутаций генов, отвечающих за темпы роста и структуру позвонков и межпозвоночных дисков отношение к показаниям экстренной операции такому пациенту должно быть максимально осторожным, так как вышеперечисленные гены отвечают за развитие соединительной ткани как таковой, что может повлечь за собой наличие другой врожденной патологии.

Заключение. Вопрос о необходимости проведения оперативного лечения при врожденных пороках развития позвоночника может решаться при помощи лучевых методов диагностики, однако это требует длительного времени наблюдения. Считаем, что алгоритм выбора тактики лечения пациентов с врожденными деформациями позвоночника должен включать объединение лучевого метода и метода определения агрессивности течения заболевания при помощи взаимосвязи мутаций генов детоксикации с биохимическими показателями, что значительно сократит время принятия решения с учетом клинических данных.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Жукова Татьяна Владимировна/
Zhukova Tatsiana Vladimirovna
ORCID 0000-0003-0263-3453

Белецкий Александр Валентинович/
Belecky Aleksandr Valentinovich
ORCID 0000-0001-9604-2675

Картыжова Алеся Александровна/
Kartyzhova Alesia Aleksandrovna
ORCID 0000-0003-3419-6681

Литература /References

1. Тесаков Д. К., Альзоба С. В., Белецкий А. В., Волков И. Н., Мухля А. М., Петросян И. Н., Тесакова Д. Д., Мальсагов Д. М., Урьев Г. А. Медицинская технология корсетной коррекции деформаций позвоночника. *Хирургия позвоночника (Новосибирск)*. 2010; (4): 30–40. [Tesakov D. K., Alzoba S. V., Beletsky A. V., Volkov I. N., Mulya A. M., Petrosjan I. N., Tesakova D. D., Malsagov D. M., Uryev G. A. Medical technology of brace correction of spinal deformities. *Spine surgery*. 2010;(4):30–40 (In Russ.)] <https://www.spinesurgery.ru>
2. Кабак Л. С., Заточная В. В., Жижко-Михасевич Н. О. Рентгенологический фенотип врожденных пороков развития позвонков. *Вести национальной академии наук*. 2018; 15(4):414–421. [Kabak S. L., Zatochnaya V. V., Zhizhko-Mikhasevich N. O. X-ray genetic phenotype of congenital disease development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2018;15(4):414–421. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-414-421>
3. Кузнецов С. В., Михайловский М. В., Садовой М. А., Корель А. В., Мамонова Е. В. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы. *Хирургия позвоночника*. 2015; 12(1):27–35. [Kuznetsov S. B., Mikhaylovsky M. V., Sadovoy M. A., Korel A. V., Mamonova E. V. Genetic markers of idiopathic and congenital scoliosis, and diagnosis of susceptibility to the disease: review of the literature. *Spine surgery*. 2015; 12(1):27–35. (In Russ.)] [tps://www.spinesurgery.ru](https://www.spinesurgery.ru)
4. Бейзель, Н. Ф. *Атомно-абсорбционная спектрометрия: Учебное пособие* Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т; 2008. [Beyzel N. F. *Atomno-abcorsionnaya spektrometriya*. Novosibirsk. Gos. Un-t; 2008(In Russ.)] <https://nsu.ru>
5. Кузнецов С. В., Михайловский М. В. Анализ генетических маркеров и обоснование их использования в определении предрасположенности к идиопатическому сколиозу (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;10(4):554–561. [Kuznecov S. B., Michaylovsky M. V. Analysis of genetic markers and justification of their use in determining preposition to idiopathic scoliosis (literature review). *International journal of applied and fundamental research*. 2016; (4):6–66 (In Russ.)] URL: <https://applied-research.ru/ru/article/viewid=10388>