

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ОСНОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Горнаева Л.С., Вакарчук И.В., Жуков С.В., Иванов Ю.Н., Короленко М.К., Чирков Р.Н., Шишкин Н.В.

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, e-mail: jucov-tver@yandex.ru

У больных с дисплазией соединительной ткани в связи с высоким риском развития у них послеоперационных осложнений изучалась взаимосвязь качественных и количественных параметров ряда биохимических показателей сыворотки крови. Для предоперационного выявления дисплазии соединительной ткани было использовано определение уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и уровня С-терминального конечного телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови пациента, при этом все исследования проводились одновременно и однократно в ходе обычного предоперационного обследования. Авторами был выявлен феномен разнонаправленного изменения стабильных клинико-биохимических показателей крови. Данный феномен характерен только для выраженного диспластического процесса в организме. Предложенная методика может быть внесена в стандартное предоперационное обследование пациента по программе обязательного медицинского страхования, так как эти биохимические показатели могут применяться анестезиологами для оценки предоперационного риска. Для предотвращения технических ошибок исключается использование численных диагностических критериев – оценивается направленность изменений пяти показателей в сравнении со среднепопуляционными значениями для данной возрастной группы, полученными на аналогичном лабораторном оборудовании. Исследование проводится с использованием готовых заводских лабораторных тест-систем, что снижает риск ошибочно завышенного или ошибочно заниженного результата анализа.

Ключевые слова: хирургия, дисплазия соединительной ткани, диагностика, предоперационная подготовка, ювенильный остеохондроз.

PREOPERATIVE EVALUATION OF THE RISK OF DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS ON THE BASIS OF DIAGNOSIS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Gornaeva L.S., Vakarchuk I.V., Zhukov S.V., Ivanov Yu.N., Korolenko M.K., Chirkov R.N., Shishkin N.V.

Tver State Medical University, Tver, e-mail: jucov-tver@yandex.ru

In patients with connective tissue dysplasia, due to the high risk of developing postoperative complications in them, the relationship of qualitative and quantitative parameters of a number of biochemical parameters of blood serum was studied. For the preoperative detection of connective tissue dysplasia, we used the level of alkaline phosphatase, sialic acids, fibrinogen, erythrocyte magnesium, and the level of the C-terminal terminal telopeptide of type 1 collagen in the patient's blood serum, while all studies were performed simultaneously and once during a routine preoperative examination. The authors revealed the phenomenon of multidirectional changes in stable clinical and biochemical parameters of blood. This phenomenon is characteristic only for a pronounced dysplastic process in the body. The proposed technique can be included in the standard preoperative examination of the patient under the compulsory health insurance program, as these biochemical parameters can be used by anesthetists to assess the preoperative risk. To prevent technical errors, the use of numerical diagnostic criteria is excluded - the direction of changes in five indicators is estimated in comparison with the average population values for a given age group obtained on similar laboratory equipment. The study is carried out using ready-made factory laboratory test systems, which reduces the risk of erroneously overestimated or erroneously underestimated analysis results.

Keywords: surgery, connective tissue dysplasia, diagnosis, preoperative preparation, juvenile osteochondrosis.

Повышение качества оказания медицинской помощи населению является одной из первоочередных задач здравоохранения. Хирургическое вмешательство как внешняя инвазия таит в себе значительный риск развития осложнений [1]. Качество предоперационной

подготовки определяет не только результат оперативного вмешательства, но и исход лечения в целом [2]. Одним из провоцирующих факторов развития осложнений в послеоперационном периоде является наличие у пациента диспластического процесса [3, 4].

В отечественной медицинской литературе имеются сведения о нескольких методиках определения риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с дисплазией соединительной ткани [5, 6]. Однако до настоящего времени не разработана методика выявления дисплазии соединительной ткани в ходе предоперационной подготовки.

Большинство существующих методов диагностики дисплазии соединительной ткани основаны на использовании балльной оценки наличия у пациента внешних признаков диспластического процесса. Примером этого служит разработка Н.П. Шабалова, В.Г. Арсентьева (2012) [7].

Данный подход имеет следующие недостатки: выявление внешних признаков диспластического процесса требует от врача наблюдательности и большого опыта практической работы с пациентами, имеющими признаки дисплазии соединительной ткани, так как «аномалии ушных раковин» или «широко/близко расположенные глаза» являются крайне субъективными признаками, требуется подсчет баллов, иногда в зависимости от их диагностической ценности, что затрудняет работу врача.

Следует отметить, что диагностическая ценность внешних признаков дисплазии соединительной ткани может меняться с возрастом пациента, что было выявлено в наших предыдущих работах [8].

Известен «Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин» [9]. Он запатентован в России В.В. Парейшвили с соавторами в 2016 г. Авторы предлагают выявлять недифференцированную дисплазию соединительной ткани у женщин в результате биохимического определения продукта метаболизма коллагена в периферической венозной крови за счет того, что у беременных на сроке 22–36 недель гестации определяют уровень N-терминального пропептида проколлагена III типа и при значении этого показателя более 52 пг/мл, но менее 101 пг/мл диагностируют недифференцированную дисплазию соединительной ткани [9].

Данный способ имеет следующие недостатки: используемое биохимическое исследование не входит в программу ОМС и не может быть применено к большинству пациентов; используемое биохимическое исследование требует специального оборудования и расходных материалов, имеющихся только в специализированных центрах; изобретение основано на провокации проявлений дисплазии соединительной ткани за счет беременности; не учитывается поправка на ошибку лабораторного оборудования.

В то же время, учитывая, что при реализации данного способа применяются лабораторные показатели, свидетельствующие о наличии диспластического процесса в организме, мы можем изучить возможность использования биохимических показателей сыворотки крови для выявления дисплазии соединительной ткани в ходе предоперационной подготовки пациента.

Учитывая вышеизложенное, **целью** исследования явилось изучение взаимосвязи качественных и количественных параметров ряда биохимических показателей сыворотки крови пациентов с дисплазией соединительной ткани и развития у них послеоперационных осложнений.

Материал и методы исследования

Биохимическое исследование сыворотки крови было проведено на базе Клинико-диагностической лаборатории «Клиника и поликлиника ГБОУ ВПО Тверского ГМУ Минздрава России» г. Твери (лицензия № ФС-69-01-000780 от 23.04.2015). Был использован двойной слепой метод (double-blind).

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе были отобраны 108 подростков в возрасте 14–17 лет с ювенильным остеохондрозом как одним из наиболее частых проявлений диспластического процесса в соединительной ткани, требующим планового оперативного вмешательства. Утром перед операцией проводился забор венозной крови для биохимического исследования. Для каждой единицы наблюдения был определен уровень щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов, С-терминального концевой телопептида коллагена 1-го типа (Cross Laps), матриксной металлопротеиназы I, матриксной металлопротеиназы IX в сыворотке крови [10]. В ходе послеоперационного наблюдения были сформированы две выровненные по полу и возрасту группы детей: основная группа ($n_1=32$), в которой возникли осложнения послеоперационного периода (длительное течение болевого синдрома, наличие выраженного отека мягких тканей, длительная температурная реакция, увеличение срока послеоперационного пребывания в стационаре), и контрольная группа, в которой осложнений не было ($n_2=32$). Была проведена статистическая обработка с использованием программы Statistica 10.0 и выделено решающее правило для выявления пациентов с дисплазией соединительной ткани и с осложненным течением послеоперационного периода.

На втором этапе обследования было проведено изучение уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и С-терминального концевой телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови пациентов в возрасте 18–35 лет, нуждающихся в плановом оперативном вмешательстве на органах брюшной полости ($n_3=146$). Полученные данные были сопоставлены с результатами лечения через месяц после

операции. Оценка значимости различий проводилась с помощью точного метода Фишера и критерия Розенбаума для малых групп наблюдения [11].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе первого этапа обследования было выявлено, что для пациентов основной группы было характерно наличие отклонений от среднепопуляционных значений уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и уровня С-терминального конечного телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови (рис. 1).

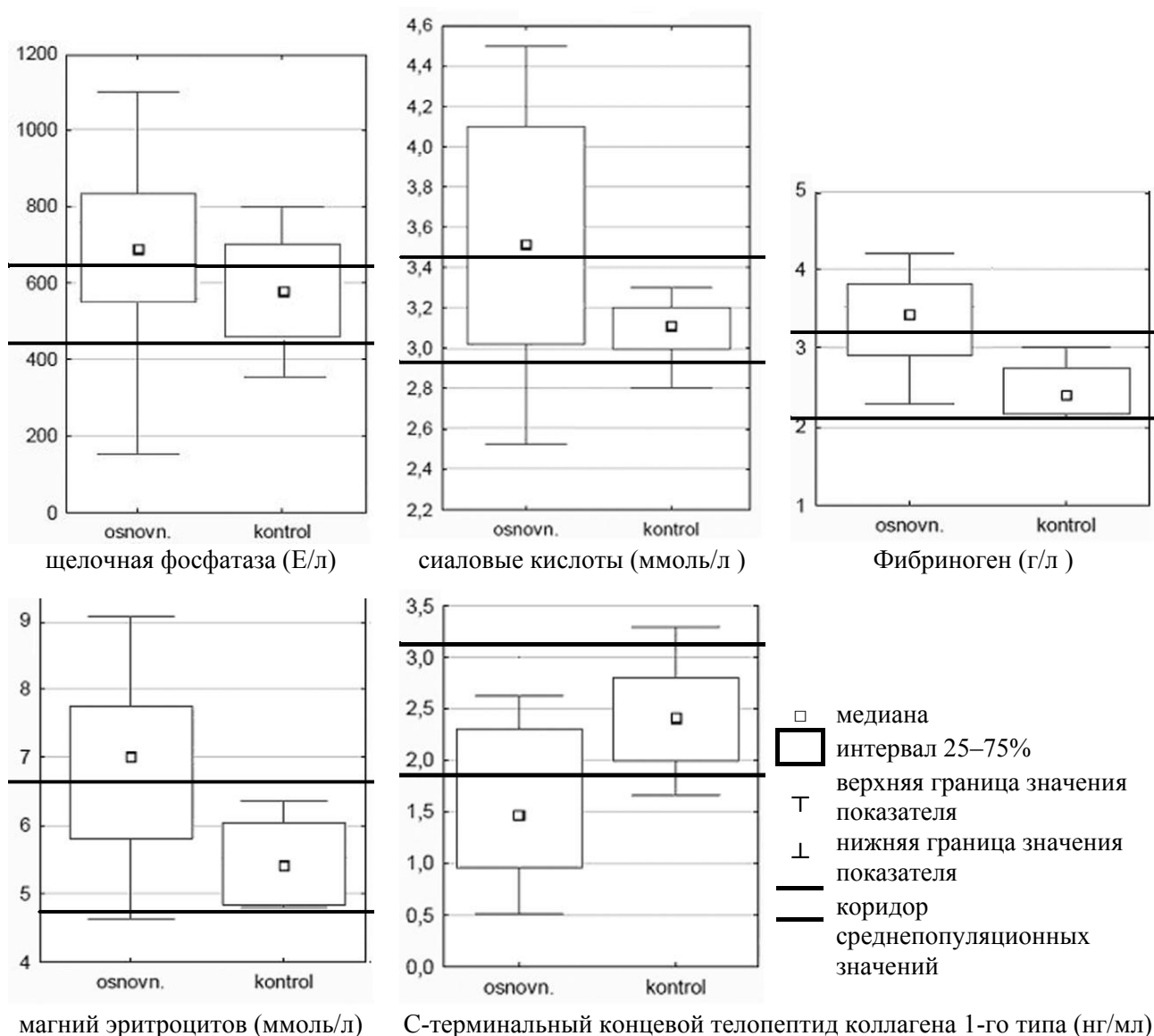


Рис. 1 Медиана уровня исследованных биохимических показателей в сыворотке крови с указанием 95%-ных доверительных интервалов для пациентов основной и контрольной групп (с указанием коридора среднепопуляционных значений)

Уровень щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и С-терминального конечного телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови в контрольной группе не выходил за пределы коридора среднепопуляционных значений.

Учитывая, что все показатели, имеющие отличия от среднепопуляционных значений, свидетельствуют о нарушении обменных и метаболических процессов в соединительной ткани, нами был сделан вывод о наличии в основной группе обследованных больных выраженных проявлений дисплазии соединительной ткани, что объясняет возникновение в основной группе послеоперационных осложнений. Однако нам не удалось получить критические значения уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и С-терминального концевого телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови для диагностики дисплазии соединительной ткани (можно говорить только о тенденции отклонения от коридора среднепопуляционных значений для пациентов определенного пола и возраста) при использовании одних и тех же наборов реактивов и лабораторного оборудования.

На основании изложенного было сформировано следующее диагностическое правило: при заборе одной утренней порции крови за сутки до планируемой операции проводят сравнение полученных данных со среднепопуляционными значениями для данной возрастной группы, полученными на аналогичном лабораторном оборудовании; при наличии сочетанного повышения уровня щелочной фосфатазы, уровня сиаловых кислот, уровня фибриногена, уровня магния эритроцитов и при наличии снижения уровня С-терминального концевого телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови пациента выявляют дисплазию соединительной ткани, в ином случае наличие дисплазии соединительной ткани не является подтвержденным. Подана заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 2019123976 от 30.07.2019.

На втором этапе исследования была проведена проверка эффективности разработанного диагностического правила на пациентах старшего возраста с иными нозологическими формами. Под наблюдением находились 146 человек обоего пола 18–35 лет, поступивших на плановое оперативное лечение в ГУЗ ОКБ г. Твери и в ГБУЗ МО Талдомская ЦРБ. По структуре оперативных вмешательств пациенты распределились следующим образом: грыжесечение было проведено у 54 пациентов (36,99%), лапароскопическая холецистэктомия – у 32 пациентов (21,92%), комбинированная флебэктомия – у 32 пациентов (21,92%), операции на коже и мягких тканях – у 25 пациентов (17,12%), проктологические операции были выполнены 3 пациентам (2,05%). Эта структура соответствует усредненной годовой структуре плановых оперативных вмешательств в данных лечебных учреждениях.

За сутки до операции у каждого пациента был проведен забор венозной крови. Был использован двойной слепой метод (double-blind). Биохимическое исследование проводилось на базе третьего лечебного учреждения (клиника ФГОУ ВО ТГМУ МЗ РФ). При анализе

результатов оперативного вмешательства у 27 (18,49%) пациентов были выявлены интраоперационные осложнения, отраженные в протоколе операции (расслоение сшиваемых тканей и прорезывание швов в ходе операции – 15 (10,27%) пациентов, массивное кровотечение при повреждении атипично расположенных сосудов – 7 (4,49%) пациентов, наличие выраженного спаечного процесса – 5 (3,42%) пациентов). Пациенты с нагноением в области операционной раны в исследовании не рассматривались. У 56 (38,36%) пациентов были выявлены осложнения послеоперационного периода: несостоятельность швов – у 12 (8,22%) пациентов, формирование келоидного рубца – у 37 (25,34%) пациентов, выраженный длительный болевой синдром – у 7 (4,79%) пациентов. Учитывая, что осложнения у одного пациента, как правило, возникали и в ходе самой операции, и в послеоперационном периоде, из 146 человек, находившихся под нашим наблюдением, осложнения были выявлены почти у каждого третьего пациента (39,73%).

Результаты соответствия биохимических анализов пациентов, обследованных на втором этапе, разработанному диагностическому правилу представлены в таблице. Из представленных данных видно, что у пациентов, не имевших осложнений в интраоперационном и послеоперационном периоде, были выявлены единичные разнонаправленные изменения уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и уровня С-терминального концевого телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови, которые лишь частично соответствовали разработанному нами диагностическому правилу. У подавляющего большинства пациентов с осложнениями биохимические показатели соответствовали диагностическому правилу при уровне достоверности $p < 0,001$.

Соответствие уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и уровня С-терминального концевого телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови пациентов, обследованных на втором этапе, разработанному диагностическому правилу (абс.,%)

Повышение/понижение уровня биохимического показателя относительно среднегопопуляционного значения	Прооперированные пациенты (n ₃ =146)				Достоверность различий
	осложнений нет (n ₃ =58)		осложнения есть (n ₃ =88)		
	абс.	%	абс.	%	
одного показателя из пяти	–	–	43	48,86	–
двух показателей из пяти	–	–	23	26,14	–
трех показателей из пяти	–	–	17	19,32	–
четырёх показателей из пяти	1	1,72	4	4,55	–
полное соответствие диагностическому правилу	57	98,28	1	1,14	$p < 0,001$
Всего	58	100	88	100	

Приведем пример реализации заявленной методики. Пациентка в возрасте 34 лет поступила на плановое оперативное лечение – лапароскопическую холецистэктомию. В ходе осмотра при поступлении пациентки были выявлены возможные фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани (отсутствие клинического опыта в диагностике дисплазии соединительной ткани не позволило врачу приемного отделения дать однозначное заключение). За сутки до операции в рамках предоперационной подготовки было проведено определение уровня щелочной фосфатазы (644,51 Е/л), сиаловых кислот (3,46 ммоль/л), фибриногена (2,66 г/л), магния эритроцитов (7,25 ммоль/л) и уровня С-терминального концевого телопептида коллагена 1-го типа (1,72 ммоль/л) в сыворотке крови. Выявлено соответствие диагностическому правилу и сделано заключение о наличии у пациентки дисплазии соединительной ткани. Полученные результаты биохимических анализов крови послужили для лечащего врача предупреждающим фактором возможных осложнений в виде травматизации сосудов при рассыпном типе кровоснабжения, несостоятельности тканей при клипировании, а также развития спаечного процесса в брюшной полости. В ходе операции прогноз подтвердился. В послеоперационном периоде назначена противорубцовая терапия. При выписке осложнений нет, прогноз благоприятный.

Заключение

Таким образом, впервые для предоперационного выявления дисплазии соединительной ткани применяются такие рутинные исследования, как определение уровня щелочной фосфатазы, сиаловых кислот, фибриногена, магния эритроцитов и уровня С-терминального концевого телопептида коллагена 1-го типа в сыворотке крови пациента, при этом все исследования проводятся одновременно и однократно в ходе обычного предоперационного обследования. Впервые используется феномен разнонаправленного изменения стабильных клинико-биохимических показателей крови. Данный феномен характерен только для выраженного диспластического процесса в организме. Предложенная методика может быть внесена в стандартное предоперационное обследование пациента по программе ОМС, поскольку все биохимические показатели применяются анестезиологами для оценки предоперационного риска. Для предотвращения технических ошибок исключается использование численных диагностических критериев – оценивается направленность изменений пяти показателей в сравнении со среднепопуляционными значениями для данной возрастной группы, полученными на аналогичном лабораторном оборудовании. Исследование проводится с использованием готовых заводских лабораторных тест-систем, что снижает риск ошибочно завышенного или ошибочно заниженного результата анализа. Планируется дальнейшее изучение мощности методики на большем количестве единиц наблюдения.

Список литературы

1. Казарян А.М., Акопов А.Л., Росок Б., Постриганова Н.Д., Эдвин Б. Российская редакция классификации осложнений в хирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. № 2. С. 86-91.
2. Мурга В.В., Иванов Ю.Н., Аринчев Р.С., Рыбакова М.В., Жуков С.В. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26747> (дата обращения: 21.10.2019).
3. Губов Ю.П., Рыбачков В.В., Бландинский В.Ф., Соколов С.В., Садиков Н.М. Клинические аспекты синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани при грыжах передней брюшной стенки // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17863> (дата обращения: 21.10.2019).
4. Качество жизни пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани через десять лет после хирургического лечения / Мурга В.В., Иванов Ю.Н., Аринчев Р.С., Рыбакова М.В., Жуков С.В. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 2. С. 314-317.
5. Мурга В.В. Обоснование выбора методов диагностики и хирургического лечения врожденных и приобретенных заболеваний костно-мышечной системы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани: дис. ... докт. мед. наук. Тверь, 2018. 272 с.
6. Басова Л.А., Карякина О.Е., Мартынова Н.А., Кочорова Л.В. Прогнозирование послеоперационных осложнений на основе нейросетевых технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 4. С. 117-121.
7. Шабалов Н.П., Арсентьев В.Г. Способ выявления дисплазии соединительной ткани у детей // Патент на изобретение № 2639820 от 24.06.2016.
8. Мурга В.В., Аринчев Р.С., Жуков С.В. Возрастная динамика диагностической ценности данных объективного осмотра для оценки риска развития осложнений при лечении хирургической патологии у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 7. С. 89-91.
9. Способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин // Патент на изобретение № 2493768 от 04.06.2012.

10. Wang H., Xie J., Wu W. A novel mutation of cartilage oligomeric matrix protein gene underlies multiple epiphyseal dysplasia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013. Vol. 30. №3. P. 322-325.
11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л., 1978. 296 с.