

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ЕФРЕМОВ
КОНСТАНТИН НИКОЛАЕВИЧ**

**РИСКИ РАЗВИТИЯ ПРОБЛЕМНЫХ СОБЫТИЙ
И ШАНСЫ БЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА
ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
НЕСФОРМИРОВАННОГО ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЦА**

14.01.17 – хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.Б. Ларичев

Ярославль, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
.....	
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Лечение свищей тонкой кишки	11
1.2. Октреотид в лечении интраабдоминальных осложнений	17
1.3. Прогнозирование неблагоприятного исхода	21
1.4. Резюме	27
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. Клинико-статистические параметры наблюдений	29
2.1.1. Характеристика больных группы сравнения	30
2.1.2. Характеристика больных основной группы	31
2.2. Характеристика методов лечения свища	32
2.2.1. Медикаментозная терапия	32
2.2.2. Средства и способы локального воздействия	34
2.2.3. Оперативные меры	34
2.3. Методы обследования	35
2.3.1. Клинико-лабораторная диагностика	35
2.3.2. Методы статистического анализа	41
2.4. Резюме	50
Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЩА	51
3.1. Стартовая характеристика клинических наблюдений	51
3.1.1. Клиническая семиотика	51
3.1.2. Клинико-лабораторный статус	52
3.1.3. Гемобиохимический профиль	53
3.1.4. Оценка полиорганной дисфункции	56
3.2. Промежуточный этап исследования	57
3.2.1. Клиническая семиотика	57
3.2.2. Клинико-лабораторный статус	58
3.2.3. Гемобиохимический профиль	58
3.2.4. Оценка полиорганной дисфункции	60
3.3. Финальный этап исследования	61
3.3.1. Клиническая семиотика	61
3.3.2. Клинико-лабораторный статус	63
3.3.3. Гемобиохимический профиль	63
3.3.4. Оценка полиорганной дисфункции	65
3.4. Клиническая результативность	66
3.5. Резюме	70
Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОКТРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЩА	71
4.1. Стартовая характеристика клинических наблюдений	71

4.1.1.	Клиническая семиотика	71
4.1.2.	Клинико-лабораторный статус	72
4.1.3.	Гемобиохимический профиль	74
4.1.4.	Оценка полиорганной дисфункции	76
4.2.	Промежуточный этап исследования	77
4.2.1.	Клиническая семиотика	77
4.2.2.	Клинико-лабораторный статус	78
4.2.3.	Гемобиохимический профиль	78
4.2.4.	Оценка полиорганной дисфункции	80
4.3.	Финальный этап исследования	82
4.3.1.	Клиническая семиотика	82
4.3.2.	Клинико-лабораторный статус	83
4.3.3.	Гемобиохимический профиль	83
4.3.4.	Оценка полиорганной дисфункции	85
4.4.	Клиническая результативность	87
4.5.	Резюме	89
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОБЛЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ		
	ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЩА	91
5.1.	«Риски и шансы» и статистическое моделирование	91
5.1.1.	Стартовый этап	91
5.1.2.	Промежуточный этап	95
5.1.3.	Финальный этап	99
5.2.	Многомерное моделирование и регрессионный метод	103
5.2.1.	Логистическая регрессия	103
5.2.2.	ROC-анализ	107
5.3.	Резюме	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.		
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКТРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ		
ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЩА – ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ .		
		116
ВЫВОДЫ		
		131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		
		133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		
		135

Свищ пищеварительного тракта – это всегда задача со многими неизвестными, требующая мобилизации профессионального мастерства, затрат дополнительного времени и душевных сил.

Богданов А.В., 2001

Актуальность проблемы. Профессиональная деятельность абдоминального хирурга нередко сопряжена с огорчениями, когда после «красиво и добротнo» выполненной операции возникают осложнения в виде несостоятельности кишечного шва или нарушения целостности стенки желудочно-кишечного тракта, которые лежат в основе развития угрожающей всему и вся проблемы – свища тонкой кишки [Нартайлаков М.А. и др., 2013; Шестопалов С.С., Екимов А.В. 2013; Ortiz L.A. et al., 2017; Sule E.A. et al., 2017; Coccolini F. et al., 2019; Farooqi N. Tuma F., 2019].

При лечении несформированной тонкокишечной фистулы на фоне интенсивной терапии используют обширный арсенал средств и способов непосредственного воздействия на свищ. Радикальная тактика предполагает выполнение операции, во время которой прибегают к зашиванию дефекта стенки и его перитонизации, например, «лишним» рядом швов, подшиванием сальника или «укреплением» проблемных участков биоматериалами типа тахокомба [Горский В.А. и др., 2015; Воленко А.В. и др., 2016; Григорьев Н.С., 2016; Gratzon A. et al., 2017; Egin S. et al., 2019]. Более решительным представляется резекционная техника, предполагающая удаление свищнесущей петли по экстренным показаниям или выполнение реконструктивного пособия в отсроченном порядке [Кригер А.Г. и др., 2011; Бенсман В.М. и др., 2017; Белоконев В.И. и др., 2018; Жариков А.Н., Лубянский В.Г., 2018]. При этом с сожалением приходится констатировать, что подобные операции практически всегда выполняют в условиях, чреватых высоким риском «рецидива» патологии.

Длительное существование несформированного тонкокишечного свища превращается в настоящую катастрофу, когда лавинообразно нарастающие

потери жидкости, электролитов, питательных и других биологически активных веществ не удаётся восполнить парентеральным путем, и многократно повышается риск формирования тяжелых форм полиорганной дисфункции. Ситуацию отягощает дерматит перифокальной зоны, развивающийся в ответ на истечение кишечного химуса с высокой ферментативной активностью. Для купирования подобных проблем используют obturating устройства и приспособления, с помощью которых собирают химус и возвращают его в просвет кишечника. В данном случае успех мероприятий зависит, главным образом, от потенциала отводящего отдела кишки, обеспечивающего беспрепятственный пассаж содержимого [Балныков С.И., 2001; Каншин Н.Н., 2007; Воленко А.В. и др., 2006; Томских Н.Н., Богомолов Н.И., 2012]. Любопытными представляются результаты единичных пока клинических наблюдений по использованию вакуум-аспирационной методики лечения свища [Борисов Д.Л. и др., 2015; Larichev A.V., 2005; Hutan M. et al., 2014; Bobkiewicz A. et al., 2017].

Несмотря на явные полезные качества многих закупоривающих устройств, они не лишены недостатков. Известно, что obturators могут привести к увеличению дефекта кишки и даже способны трансформировать трубчатую фистулу в губовидную. Теневой стороной подобных эластичных приспособлений является возможность их миграции как в просвет кишки, так и на поверхность тела [Смотрин И.С., 2007]. К тому же следует признать, что предлагаемые технологии трудоёмки и «творят» настоящие чудеса, как правило, в руках тех, кто их разрабатывает и пропагандирует.

Степень проработанности темы. Опыт свидетельствует о крайней полезности сдержанной тактики ведения кишечной фистулы, в основе которой лежит оправданное стремление прекратить ток содержимого по свищевому ходу посредством антисекреторных препаратов из группы сандостатина. При этом максимум внимания отводится превентивной или терапевтической направленности данной методологии в хирургии панкреатодуоденальной зоны [Кабанов М.Ю. и др., 2013; Назыров Р.Р. и др., 2016; Wang R. et al., 2013;

Swanson M.S. et al., 2015; Kong R. et al., 2016; Chan J.Y. et al., 2017; Garg P.K. et al., 2018; You D.D. et al., 2019].

Вместе с тем, практически важно и то, что на фоне подавления секреции железистых структур желудочно-кишечного тракта предполагается сокращение объёма истекаемого химуса на любом уровне желудочно-кишечного тракта. Тем самым обеспечивается возможность спонтанной ликвидации свища [Ларичев А.Б. и др., 2013; Аль Сабунчи О.А. и др., 2015; Recorelli N. et al., 2012; Wilde R.F., 2012]. К сожалению, в подобного рода публикациях фигурирует скудное число наблюдений. С другой стороны, полезность любых предложений, как известно, представляется доказательной лишь в случае, когда результаты их клинической апробации могут быть «погружены» в водоворот непредвзятой объективной статистики [Холматова К.К., Гржибовский А.М., 2016; Яцко В.А., 2016; Carrera-Guermeur N. et al., 2016; Giudicelli G. et al., 2017]. Из изложенного следует, что противоречия, касающиеся лечебной тактики при несформированном тонкокишечном свище и возможностей прогнозирования болезни, свидетельствуют об актуальности рассматриваемой проблемы для медицинской науки и хирургической практики, и диктуют целесообразность проведения соответствующих углублённых исследований в этом направлении.

Цель исследования – улучшить результаты комплексного хирургического лечения несформированного тонкокишечного свища.

Задачи исследования. 1. Дать оценку клинических и клинико-лабораторных показателей, а также гемобиохимического профиля, определить характер их изменений и клиническую результативность при традиционной тактике ведения больных несформированным тонкокишечным свищом.

2. Представить сравнительную характеристику клинико-лабораторного и биохимического статуса, а также особенностей полиорганной дисфункции с оценкой их изменения в динамике и клинической результативности на фоне использования октреотида в комплексном лечении несформированной тонкокишечной фистулы.

3. Определить значимые предикторы неблагоприятных последствий болезни: необходимость оперативного лечения – невозможность самостоятельного закрытия свища (первая статистическая модель) и летальный исход (вторая статистическая модель) в зависимости от хирургической тактики при несформированном тонкокишечной фистуле.

4. Провести статистический анализ многомерного моделирования, оценить прогностический потенциал трехэтапной модели и определить предсказательную значимость периодов исследования, позволяющих наиболее достоверно предвидеть развитие неблагоприятных событий у больных тонкокишечным свищом.

Научная новизна. 1. Дана сравнительная оценка клинических, клинико-лабораторных показателей, гемобиохимического профиля, выявлены особенности полиорганной дисфункции и представлена динамика их изменений в зависимости от тактики ведения несформированного тонкокишечного свища.

2. Методом статистического моделирования рисков и шансов определены предикторы необходимости оперативного вмешательства и вероятности летального исхода в зависимости от используемой лечебной тактики при несформированном тонкокишечном свище.

3. Представлены риски развития проблемных событий, шансы благоприятного исхода и клиническая результативность использования октреотида в комплексном хирургическом лечении несформированной тонкокишечной фистулы.

4. Проведён статистический анализ многомерного моделирования течения болезни с оценкой прогностического потенциала трехэтапной модели и определена предсказательная значимость периодов исследования, позволяющая достоверно предвидеть развитие неблагоприятных событий при лечении несформированного тонкокишечного свища.

5. Разработана «Программа оценки рисков развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища», позволяющая прогнозировать

нежелательный исход болезни в зависимости от хирургической тактики при несформированной кишечной фистуле (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019665443 от 22.11.2019).

Положения, выносимые на защиту. 1. Комплексная оценка базовых клинических, клинико-лабораторных показателей и гемобиохимического профиля позволяет определить особенности полиорганной дисфункции и представить динамику их изменений в зависимости от тактики ведения несформированного тонкокишечного свища.

2. Метод статистического моделирования свидетельствует о том, что включение октреотида в комплекс мероприятий по поводу кишечной фистулы снижает риск развития витальных проблем, повышает шансы благоприятного исхода и существенно улучшает клиническую результативность хирургического лечения несформированного тонкокишечного свища.

3. Трехэтапная модель многомерного статистического анализа, включающего расчет рисков и взвешивание шансов, демонстрирует высокий прогностический потенциал, при котором наибольшая его предсказательная значимость проявляется на 2 этапе исследования, когда максимально достоверно формируется перечень предикторов, посредством которых верифицируется вероятность развитие неблагоприятных событий у больных тонкокишечным свищом.

Теоретическая и практическая значимость работы. Анализ предлагаемых базовых клинических и клинико-лабораторных показателей позволяет оценить исходный статус больного и его изменения в динамике при лечении несформированного тонкокишечного свища. Перечень же исследуемых биохимических показателей сыворотки крови служит инструментом, объективизирующим течение болезни посредством гемобиохимического профиля в форме градуированной шкалы линейной ориентации. Пространственное абстрагирование получаемой информации в виде графической подачи материала позволяет наглядно отслеживать изменения наиболее важных индикаторов эндогенной картины болезни.

Совокупная оценка перечисленных параметров даёт возможность объективно верифицировать у больных кишечной фистулой нарушения функции как минимум двух органных систем – брюшины и кишечника (биорганная недостаточность), которые усугубляют интраабдоминальный функционал и способствуют «генерализации» системного отклика, претерпевающей трёхстадийное развитие (компенсации, субкомпенсации и декомпенсации), а их динамика отражает эффективность предпринимаемой тактики.

Многомерное моделирование болезни демонстрирует высокий прогностический потенциал трехэтапного математического анализа. Углублённая его оценка посредством регрессионных коэффициентов детерминации, теста Хосмера-Лемешова, площади под кривой ROC-анализа, индекса Юдена и ассоциированного с ним критерия связи, чувствительности и специфичности, «отношения правдоподобия» и Z-статистики доказывает наибольшую предсказательную значимость 2 этапа исследования. При этом расчёт рисков и шансов позволяет выявить совокупность признаков, выполняющих функцию предикторов развития проблемных ситуаций (невозможность спонтанной ликвидации фистулы, высокий риск летального исхода) при лечении несформированного тонкокишечного свища.

Использование октреотида в комплексе мероприятий по поводу тонкокишечной фистулы позволяет улучшить клинические результаты. При этом исключается необходимость оперативного вмешательства и в 2,4 раза уменьшается летальность при данной патологии.

Личный вклад автора состоит в самостоятельном выполнении всех этапов работы, включая обзор отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, сбор фактического материала, ведение больных в качестве лечащего врача, проведение лабораторных и клинических исследований, статистическую обработку и анализ полученных результатов, их систематизацию и интерпретацию, а также дальнейшую имплементацию информации в виде публикаций в научных журналах и докладов на конференциях регионального и федерального значения.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тема и научный руководитель утверждены на заседании Учёного совета 27 ноября 2013 г. (протокол N4). Номер государственной регистрации 01201455855.

Соответствие работы паспорту специальности. В исследовании дана сравнительная оценка базовых параметров, на их основе представлена эффективность лечения, определен прогностический потенциал трехэтапного многомерного математического моделирование болезни и выявлены предикторы развития проблемных ситуаций в зависимости от используемой тактики по поводу несформированного тонкокишечного свища. По паспорту специальности это соответствует п.2 и 4 области исследований 14.01.17 – хирургия (медицинские науки): разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в практику хирургического отделения ГБУЗ ЯО «Клиническая больница им. Н.А. Семашко». Материалы составили основу 2 пособий для врачей, которые используются при преподавании соответствующего материала на кафедрах общей хирургии, хирургических болезней и хирургии института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета Минздрава Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения работы представлены в материалах, обсуждены и доложены на научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета (Тверь, 2015), IX Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов Российской Федерации с международным участием «Перитонит от А до Я» (Ярославль, 2016), Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию ГБУЗ ЯО «Городская больница имени Н.А.

Семашко» (Ярославль, 2019), XI Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов Российской Федерации с международным участием «Нестираемые скрижали: сепсис etcetera» (Ярославль, 2020), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине» (Андижан, Узбекистан, 2020), 74-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2020). Результаты диссертации обсуждены на заседании сотрудников кафедр хирургического профиля ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ (2020).

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук, Свидетельство о государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ №2019665443 от 22.11.2019 и монография.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с материалами и методами, 3 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 209 источников, в том числе 67 – на иностранном языке. Текст иллюстрирован 18 таблицами, 22 рисунками и 2 клиническими наблюдениями.

Работа выполнена на кафедре общей хирургии (заведующий кафедрой – профессор А.Б. Ларичев) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Лечение свищей тонкой кишки

Наиболее сложным разделом абдоминальной хирургии является лечение тонкокишечных свищей. Трудности связаны с воздействием множества факторов таких, как уровень локализации фистулы, её структура, а также наличие местных гнойно-инфекционных осложнений [Шестопалов С.С., 2013; Базаев А.В. и др., 2013; Ермолов А.С., 2018; Стручков В.Ю., 2019]. Лечение пациентов с данной патологией целесообразно проводить в специализированном центре хирургии желудочно-кишечного тракта, где происходит их сосредоточение по потоковому принципу. При отсутствии подобного учреждения вся проблематика ведения столь сложной категории больных целиком ложится на общих хирургов [Григорьев Н.С., 2016].

Помимо оперативных приемов лечение тонкокишечных свищей включает в себя также и консервативные методики ведения пациентов [Нартайлаков М.А., 2013; Воленко А.В. и др., 2014; Берелавичус С.В., 2020]. Местное лечение предусматривает санацию гнойной раны, комплекс мероприятий по защите окружающих тканей от агрессии пищеварительных соков, а также минимизацию дебита по свищу [Каншин Н.Н., 2007]. В литературе подчеркивается, что лечение гнойной раны, явившейся следствием функционирования тонкокишечного свища, осуществляется в соответствии с общими принципами септической хирургии, основу которых составляет выполнение регулярных перевязок с антисептиками.

С целью уменьшения, либо полного прекращения тока кишечного содержимого по свищу активно применяют различного рода obturators, пелоты, заслонки и аппаратные устройства. При этом важным условием успешности лечебных мер является сохранение проходимости отводящей петли кишки. Предложено большое количество приспособлений, позволяющих существенно лимитировать потери кишечного содержимого [Пантелеев В.С., 2017]. Тем не менее, многие авторы не оставляют попыток модернизировать полезные свойства obturators, предлагая новые их

варианты. Так, предложено obtурирующее устройство, которое позволяет одновременно проводить санацию гнойной раны. Оно представляет собой поролоновую пластину, моделируемую по форме раны, и проведенными через нее двумя дренажными трубками, через которые вводят антисептик с последующей аспирацией раневого содержимого [Базаев А.В. и др., 2013].

Разработано специальное устройство, с помощью которого закрывают свищ. Ключевым моментом изобретения стала возможность осуществления так называемой внутрикишечной терапии путем введения через ирригатор лекарственных веществ, способствующих ускорению самостоятельного заживления фистулы (антигипоксанта, аллопуринола, 10% раствора глюкозы). Кроме того, усовершенствованный obtуратор позволяет параллельно проводить энтеральное питание [Прохоров Г.П., 2010].

Предлагают использовать закупоривающее приспособление, с помощью которого возможна утилизация потерь кишечного содержимого путем его аспирации из приводящей петли и введения в отводящее колено тонкой кишки. Как правило, подобные obtураторы состоят из системы трубок с надувными манжетами для их герметичной интраинтестинальной фиксации [Балныков С.И., 2001; Томских Н.Н., Богомолов Н.И., 2012].

Разработано блокирующее устройство из волокнисты пористых материалов типа пенополиуретана и политетрафторэтилена, благодаря чему они приобрели более моделируемые и адсорбирующие свойства. Предложена методика предварительного стендового макетирования, позволяющая смоделировать конструкцию obtуратора с учетом индивидуальных особенностей структуры свища больного «in vitro». В результате эффективность obtурации возрастает на 26,3% [Белозеров И.В. и др., 2013].

Несмотря на явные полезные качества многих закупоривающих устройств, все они не лишены недостатков. Известно, что obtураторы могут привести к увеличению дефекта кишки, а в некоторых случаях, они способны даже трансформировать трубчатую фистулу в губовидную. Теневой стороной эластичных приспособлений является возможность их миграции из свищевого

хода в просвет кишки и на поверхность тела [Смотрин И.С., 2007; Каншин Н.Н., 2007; Кригер А.Г. и др., 2011; Иштуков Р.Р. и др.; 2017].

Для решения вопроса об уменьшении кишечных потерь по фистуле были разработаны методики применения медицинского клея. В составе последнего использовали высококонцентрированные растворы фибриногена (40-60 ммоль/л), которые содержали большое количество биологически активных веществ, компонентов свертывающей системы крови, а также в нем присутствовали факторы активации и стимуляции репарации. Доставку клея осуществляли различными способами, исходя из особенностей структуры и типа кишечного свища. При необходимости выполняли релапаротомию, санацию и дренирование брюшной полости, непосредственно к кишечной фистуле подводили неприсасывающие дренажи и налаживали активную аспирацию. Одновременно к этой области фиксировали гемостатическую губку и дренаж для введения фибриновой субстанции. В последующем в течение 10-14 дней каждые 12-24 часа непрерывно вводили адгезив. После трансформации свища в трубчатый дренаж извлекали, а клей вводили уже через сформированный ход. В итоге ежедневные аппликации адгезивного вещества проводились в объеме 2-3 мл. Впрочем, подобная манипуляция отличается трудоемкостью и даёт довольно кратковременный положительный эффект [Каншин Н.Н., 2007; Черноусов А.Ф. и др., 2010].

Для эффективной эвакуации кишечного содержимого из раны предлагают методику вакуум-аспирации. Это значительно облегчает борьбу с инфекцией и способствует уменьшению мацерации кожи [Ларичев А.Б., 2004; Борисов Д.Л. и др., 2015; Данилов И.Н. и др., 2018; Жариков А.Н. и др., 2018; Larichev A.B., 2005; Hutan M. et al., 2014; Bobkiewicz A. et al., 2017]. Между тем известно, что основным препятствием для распространения терапии низким отрицательным давлением является высокая стоимость оборудования и расходных материалов. Имеются сообщения, что даже западные клиники, отличающиеся, как принято считать, финансовым благополучием, далеко не все готовы приобретать их [Richter S. et al., 2013].

В задачи общего лечения входит, в первую очередь, борьба с быстро прогрессирующими метаболическими нарушениями вследствие потерь кишечного содержимого [Григорьев Е.Г. и др., 2017; Строкова Р.А., 2020]. Декомпенсированная утрата воды, солей, белков и ферментов неизбежно приводит к истощению, уменьшению объема циркулирующей крови и развитию полиорганной недостаточности [Polglase G.R. et al., 2016; Hopkins K.A. et al., 2019; Ahmad A. et al., 2019]. Учитывая это, с первых дней открытия фистулы проводят интенсивную заместительную инфузионно-трансфузионную терапию через центральную вену [Маматкулов Ш.М. и др., 2011]. Для борьбы с инфекцией и интоксикацией рационально применение антибактериальных и детоксикационных средств [Точило С.А. и др., 2018].

Вопрос питания пациента с кишечным свищом играет ключевую роль в его лечении. На сегодняшний день предложено большое разнообразие диет. Однако в большинстве публикаций за основу взяты классические принципы кормления, суть которых заключается в исключении сокогонных продуктов, богатых шлаками и стимулирующих перистальтику. Предпочтение отдается сухим пищевым компонентам, насыщенным белками в легко усвояемой кулинарной обработке [Богданов А.В., 2001; Ortiz L.A. et al., 2017; Sule E.A. et al., 2017]. При высоких тонкокишечных фистулах рекомендуют делать акцент на парентеральное питание вплоть до полного отказа от перорального способа. Благодаря полному внутривенному введению смесей можно уменьшить поступление содержимого через свищ на 85% [Богданов А.В., 2001].

Однако большинство склонны полагать, что никакое сбалансированное и грамотно подобранное парентеральное питание не заменит естественное кормление [Рагимов А.А., 1999; Богданов А.В., 2001; Badrasawi M., 2015]. К тому же известно, что введение питательных веществ через вену может сопровождаться катетер-ассоциированной инфекцией, бактериальной транслокацией, метаболическими расстройствами в виде волемиической перегрузки или дефицита ряда нутриентов. Внутривенное питание не угнетает базальную секрецию и может стать причиной усиленной выработки

кишечного сока. В результате не исключено увеличение дебита по свищу и прогрессирование питательной недостаточности [Снеговой А.В., 2009].

Интересно мнение по поводу энтерального питания с введением сбалансированных продуктов в различные отделы тонкой кишки посредством зонда, заводимого через стому или свищ. Считается, что подобный метод помимо эффективной коррекции катаболизма позволяет стимулировать регенерацию стенки кишки [Косинец В.А., 2008; Снеговой А.В. и др., 2009]. При низких тонкокишечных свищах указывают на необходимость проводить парентеральное питание как дополнение к энтеральному. При высоких фистулах рекомендуют использовать нутритивную поддержку как единственный вариант кормления [Евсеев М.А., 2015; Badrasawi M. et al., 2015; Reinisch A. et al., 2016; Wang Q.H. 2017].

Особое внимание уделяется активизации защитных сил организма для более успешной борьбы с последствиями кишечного свища. К таким средствам относят свежзамороженную плазму, иммуноактивные препараты, а также витамины С и В, стимулирующие регенеративные раневые процессы [Круглов А.А. и др., 2014; Снопов С.А., 2014; Мальцев С.В. и др., 2015; Пигарова Е.А. и др., 2017; Седых П.Н. и др., 2017; Martinez J.L. et al., 2019].

Проблема оперативного лечения тонкокишечных свищей освещена немалым количеством научных работ. Несмотря на это, вопрос о целесообразности хирургического пособия зачастую остается актуальным и насущным. Абсолютным показанием к операции является наличие высокого полного обильно функционирующего свища тонкой кишки, а также сформированная губовидная фистула, не склонная к самостоятельному закрытию [Байчоров Э.Х. и др., 2006; Кригер А.Г., 2015; Белоконев В.И. и др., 2018; Штофин С.Г. и др., 2018; Coccolini F. et al., 2019].

Предложен большой арсенал различных методов хирургической ликвидации тонкокишечного свища, по техническому исполнению напрямую зависевших от его типа, стадии клинического развития и ряда других факторов [Галлямов Э.А. и др., 2019]. Так, в случае небольшой сформированной

неосложненной кишечной фистулы пытаются выполнить операцию внебрюшинным доступом. Большинство же авторов настоятельно рекомендуют придерживаться только внутрибрюшинных способов [Gratzon A. et al., 2017; Eğin S. et al., 2019]. При сформированном неполном губовидном свище проводится оперативное пособие по типу его пристеночной резекции или бокового зашивания. Кроме того, может быть осуществлена циркулярная резекция по Бильроту [Богданов А.В., 2001].

Вместе с тем описанные операции имеют свои недостатки. В частности, условием для успешного выполнения пристеночной резекции является полное отсутствие грануляционного вала и рубцовых изменений вокруг фистулы. В противном случае велика опасность возникновения её рецидива. Циркулярная резекция сопряжена с высоким риском нагноения [Богданов А.В., 2001].

Предложена методика комбинированного хирургического лечения сформированных свищей желудочно-кишечного тракта, которая предлагает хирургическую ликвидацию фистулы и последующее закрытие дефекта передней брюшной стенки при помощи синтетического эндопротеза в варианте ненатяжной пластики [Белоконев В.И. и др., 2011].

При наличии ограниченного гнойника и инфильтрата брюшной полости рекомендуют резекцию несущей свищ петли кишки с последующим восстановлением желудочно-кишечного тракта путем наложения межкишечного анастомоза по типу «бок в бок» или «конец в бок». Вместе с тем производство таких операций при инфицированной брюшной полости чревато несостоятельностью кишечного шва [Каншин Н.Н., 2007; Ермолов А.С. и др., 2016; Никишина А.И. и др., 2018; Горский В.А. и др., 2018].

В случае несформированной обильно функционирующей фистулы тонкой кишки на фоне активного гнойно-воспалительного процесса со стороны гнойной раны, а также при множественных и сложных дефектах кишки прибегают к паллиативному пособию по отключению свища от желудочно-кишечного тракта в различных модификациях [Богданов А.В., 2001; Ермолов А.С., 2018; Farooqi N., Tuma F., 2019].

Подобный оперативный прием рекомендуют в случае фистулы, открывающейся в гнойную рану на эвентрированных петлях тонкой кишки, а также при перфорационном свище, свободно сообщаемом с брюшной полостью. Для декомпрессии желудочно-кишечного тракта, помимо стандартной техники его интубации, предлагают выводить на переднюю брюшную стенку один или сразу оба конца «выключенной» тонкой кишки по типу бесшовной компрессионной энтеростомы [Горский В.А., 2017]. В целях лечения подобного свища разработана технология транспортировки химуса из приводящего в отводящее колено тонкой кишки. При возникновении кишечной фистулы, связанной с внутрибрюшинной гнойной полостью, успешен опыт закрытого аспирационно-промывного дренирования абсцесса [Каншин Н.Н., 2007; Миронов В.И., Лихолетова Н.В., 2007].

Компенсация кишечных потерь путем реинфузии химуса не всегда приводит к желаемому успеху. Она эффективна лишь в 10,3% наблюдений [Воробьев С.А., 2007]. Кроме того, операции, связанные с наложением межкишечных анастомозов, сопряжены с высокой вероятностью развития несостоятельности швов, способной нивелировать все усилия хирурга [Катасонов М.В., 2007; Кригер А.Г. и др., 2011; Грицаенко А.И. и др., 2013; Горский В.А. и др., 2014]. При несформированном свище тонкой кишки сложность вмешательства состоит и в том, что при операции приходится осуществлять опасный висцеролиз с высоким риском новых фистул [Бенсман В.М. и др., 2017; Губский В.М., 2018; Лобода А.Н., 2020].

1.2. Октреотид в лечении интраабдоминальных осложнений

С целью совершенствования лечения абдоминальной хирургической патологии типа кишечного свища в поле зрения научного сообщества попадают продукты фармакологических технологий. Эффективным препаратом, широко применяемым на практике, считается октреотид. Известно, что данное антисекреторное средство, являясь синтетическим аналогом сандостатина, обладает большинством его эффектов. К тому же он отличается более продолжительным, чем у естественного гормона, периодом

полувыведения и действием вещества. Аналоги сандостатина обладают высоким сродством к специфическим соматостатиновым рецепторам (SSTR). Это способствует расширению спектра клинического применения октреотида [Скипенко О.Г. и др., 1996; Моисеев С.В., 1999; Римарчук Г.В. и др., 2003; Gur R., Meier R., 1996; Patel Y.C., 1999; Kong C.Y., Glen P., 2019].

К полезным эффектам препарата относят подавление секреции поджелудочной железы, желудка, печени и тонкой кишки. Происходит это посредством ингибирования гастроинтестинальных гормонов, таких как инсулин, глюкагон, гастрин, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, мотилин, секретин и панкреатический полипептид. Октреотид обладает цитопротективным и противовоспалительным действием [Орел Н.Ф. и др., 2000; Аль Сабунчи О.А. и др., 2015; Ачкасов Е.Е. и др., 2017; Gullo L., 1996; Lee S.H., Hong T.H., 2018].

Не менее ценным свойством сандостатина является подавление моторики желудка, что приводит к задержке эвакуации и снижению градиента антродуоденального давления. Это определяет «физиологический покой» желудочно-кишечного тракта, который способствует благополучному разрешению воспалительных и деструктивных процессов [Ревтович М.Ю. и др., 2003; Foxh-Orenstein A. et al., 2003]. Кроме того, доказано, что октреотид значительно увеличивает всасывание воды и электролитов в кишечнике, снижая количество отделяемого по дигестивной фистуле. В ряде случаев это позволяет компенсировать водно-солевой баланс, уменьшить мацерацию кожи вокруг кишечных свищей, а также способствует сокращению сроков их закрытия [Ларичев А.Б. и др., 2013; Hernandez-Aranda J. et al., 1996].

В связи с фармакологическими особенностями октреотида, большинство авторов используют его в качестве базового средства для лечения патологии поджелудочной железы. Не случайно этот факт широко освящен в практических руководствах и национальных рекомендациях [Проценко С.И. и др., 2010; Назыров Р.Р. и др., 2016; Дибиров М.Д. и др., 2019; Andriulli A. et al., 1998; Uhl W. et al., 1999; Wang R. et al., 2013].

По утверждению ряда авторов, октреотид необходимо назначать при деструктивных формах острого панкреатита. Он особенно полезен на ранних стадиях энзимной токсемии, противоборствуя прогрессированию панкреонекроза, а также уменьшая повреждение поджелудочной железы и окружающих тканей. Подобная тактика существенно сокращает риск возникновения жизнеугрожающих осложнений деструктивного панкреатита [Римарчук Г.В. и др., 2003; Колотушкин И.А., Балныков С.И., 2014; Шабрин А.В., 2017; Казаков М.С., 2019; Xu W. et al., 2013].

Синтетический аналог сандостатина актуален в качестве средства профилактики несостоятельности панкреатикоюноанастомоза после панкреатодуоденальной резекции. Кроме того, он интересен как средство предупреждения свищей поджелудочной железы после других оперативных вмешательств. По данным авторов, назначение октреотида с подобной целью клинически оправдано и в некоторых случаях высокоэффективно с достижением успеха в 88,3% наблюдений [Кабанов М.Ю. и др., 2013; Pecorelli N. et al., 2012; Vollmer C.M., 2012; Wilde R.F., 2012; Kong R. et al., 2016; You D.D. et al., 2019]. Настоятельно рекомендуют использовать подобное антисекреторное средство для профилактики острого панкреатита после инвазивных диагностических процедур типа эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [Omata F. et al., 2010].

Послеоперационный панкреатит является одним из осложнений операций, выполняемых на верхнем этаже брюшной полости, и встречается 3-18% случаях. Часто подобное наблюдают в онкологической практике после удаления опухолевых тканей и лимфатических узлов. Для предотвращения таких неблагоприятных последствий рекомендуют использовать щадящие оперативные приемы во время манипуляций на поджелудочной железе, а также активно назначать октреотид [Афанасьев С.Г. и др., 2011; Черноусов А.Ф. и др., 2012; Морозова Т.Е. и др., 2013; Garg P.K. et al., 2018].

Рассматривая международный опыт применения октреотида, нельзя не отметить несколько работ, направленных на изучение его свойств,

способствующих закрытию послеоперационных свищей тонкой кишки. Такие исследования проводились на небольшой выборке и сами по себе были немногочисленны. Практически во всех статьях отмечается позитивное действие препарата на тонкокишечный свищ в виде уменьшения дебита по нему, что является основанием для скорейшей ликвидации фистулы.

Интересен тот факт, что интерес к данной тематике не угасает на протяжении 30 лет. Одной из самых ранних и содержательных работ стала статья, вышедшая в свет в 1990 г., где ученые представили результаты лечения 27 пациентов, получающих аналог сандостатина (SMS 201-995) по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно. В результате на фоне сокращения дебита у большинства больных, спонтанное закрытие фистул удалось достигнуть в 77% случаев, в то время как двое больных (7,4%) умерли [Nubiola P. et al., 1990]. Еще одна команда единомышленников сообщила, что из 6 человек, лечившихся по поводу желудочно-кишечных фистул, успеха удалось достичь только у половины [Castanon Gonzalez J.A. et al., 1992].

На факт подавления октреотидом некоторых функций желудочно-кишечного тракта обратила внимание группа авторов, исследовавших 17 пациентов с желчными (8), панкреатическими (4) и кишечными (5) свищами. Они установили, что уже в течение первых суток применения исследуемый препарат активно способствовал снижению дебита по желчным и кишечным фистулам в два раза [Kosak S. et al., 1994].

Другой коллектив наблюдал 18 больных со свищами различного генеза. Семь из них были пациенты с фистулами двенадцатиперстной кишки, еще семеро имели дефект на уровне подвздошной кишки, трое наблюдались со свищом поджелудочной железы, а в одном случае свищ оказался желчным. В первые 24 часа лечения дебит по фистулам сократился в среднем на 52%, что позволило исследователям считать изучаемый препарат важным дополнением к консервативному лечению [Paran H. et al., 1995].

Стоит отметить, что уровень аргументации подобных работ носит в основном характер вероятностных суждений. На последнее обстоятельство

акцентировано указывает коллектив авторов из Канады. В своей работе они сравнили результаты лечения тонкокишечных свищей с эффектом плацебо. По их данным, исследуемый препарат не оказал существенного влияния на сокращение смертности, однако, по-видимому, он уменьшает сроки лечения больных. Исследователи настаивают на необходимости проведения слепого рандомизированного контролируемого исследования в будущем как единственной меры исключения влияния сторонних факторов и получения более достоверных результатов [Coughlin S. et al., 2012].

Группа испанских ученых продолжила тематику необходимости повышения уровня подлинности исследований. По их мнению, имеющаяся неразбериха в схемах лечения, отборе пациентов, а также туманный уровень доказательности работ значительно затрудняет их сопоставление. В связи с этим все рассуждения о реальной пользе октреотида могут быть лишь предположительными, а вовсе не утвердительными. Правда, концепция их работ принадлежала к области педиатрии [Carrera-Guermeur N et al., 2016].

Справедливо заметить, что обозримая неудовлетворенность касаясь убедительности результатов лечения с применением октреотида не нова по своей сути. Ученые, как например группа бельгийских сотрудников, еще 20 лет назад активно настаивали на необходимости проведения более масштабных и глубоких исследований в этой сфере в целях получения максимально точной оценки эффективности препарата [Hesse U. et al., 2001].

Исходя из сказанного, следует отметить, что в литературе лишь эпизодически встречаются публикации, в которых дается позитивная оценка применения октреотида в лечении свищей тонкой кишки. При этом в речь идет преимущественно о единичных клинических наблюдениях.

1.3. Прогнозирование неблагоприятного исхода

Наибольшую перспективу в медицинском прогнозировании представляют методы статистической и кибернетической направленности, а также способы математического моделирования. Применение в хирургии расчетов, произведенных на ЭВМ, началось еще в середине 60-х годов. Однако

и сегодня многие хирурги относятся к подобным методам с незаслуженным скепсисом. Причины такого отношения кроются в недостаточной компьютерной грамотности специалистов, а также в несовершенстве некоторых технологий вычисления рисков вероятных осложнений [Соломаха А.А., 1997; Балныков С.И. и др., 2008].

Объем анализированной литературы позволяет сделать заключение, что на сегодняшний день вопрос прогнозирования течения тонкокишечного свища остается не до конца проработанным. Известные методики научного предвидения касаются в основном лишь проблем возникновения осложнений фистул панкреатического генеза, либо кишечных свищей на фоне различной патологии поджелудочной железы. Так, группой авторов внедрены способы прогнозирования и профилактики послеоперационных осложнений при панкреодуоденальных резекциях. В частности, ими выявлены предикторы, манифестирующие самое грозное осложнение подобной операции – несостоятельность панкреатоюноанастомоза. К этим прогностическим критериям относятся уровень билирубина, консистенция (степень фиброза) паренхимы поджелудочной железы, диаметр панкреатического протока, способ обработки культи поджелудочной железы и панкреатодигестивного соустья, локализация, степень дифференцировки опухоли [Алибегов Р.А. и др., 2006; Сергеев О.А., 2007]. С их помощью возможна прогностическая оценка летальности при панкреонекрозе [Романов Э.И. и др., 2014].

В литературе среди прогностических факторов возникновения фистул панкреатического генеза рассматривают предикторы широкого спектра. Большинство работ основаны на применении данных компьютерного томографа, например, фиксируя уровень фекальной эластазы-1 [Kang J.H. et al., 2017]. Предложен метод анализа компьютерной гистограммы [Hong W. et al., 2019]. Разработаны разнообразные интегральные оценочные шкалы, опирающиеся на физические параметры рентгеновского излучения и поглощения его тканями с различной интенсивностью [Zhang W. et al., 2018; Bodea R. et al., 2018; Shi Z. et al., 2019].

Разнообразие работ, посвященных прогнозированию свищей поджелудочной железы, объясняется неудовлетворенностью имеющимися результатами, признавая, что нелегко разработать методы прогностики, отвечающие принципам простоты применения, точности, надежности и учитывающие преморбидный фон пациента [Sandini M. et al., 2016].

Предложен способ прогнозирования течения, лечения и возможных осложнений при формировании искусственных свищей желудочно-кишечного тракта у пациентов с пороками развития путем использования карты экспресс-оценки. Последняя основана на комплексном определении изменений состояния кишки, брюшной полости и исходного статуса пациента [Аксельров М.А., 2012]. Недостатком методики является субъективность оценки базовых критериев для разработанной прогностической шкалы. В частности, во внимание принимались признаки, которые оцениваются хирургом во время операции сугубо визуально без приемов инструментальной, лабораторной или статистической объективизации.

Любопытно предложение использовать генетические данные, которые участвуют в патогенезе заболевания в качестве прогноза тяжести течения деструктивного панкреатита и его осложнений. При этом удалось определить прогностические критерии тяжести исследуемой патологии с учетом результатов генотипирования [Рукосуева М.А., 2008].

Идею использования показателей иммунной системы для мониторинга состояния пациентов и прогноза развития осложнений у больных с ургентной абдоминальной патологией впервые реализовали в своих работах зарубежные коллеги [Oberholzer A. et al., 2005]. Успешные наработки по данному направлению имеются и у отечественных ученых. Так, предложена новая интегральная система оценки тяжести состояния пациентов и прогноза исхода заболевания на основе анализа критериев иммунологического статуса. Для этого проведено многофакторное статистическое исследование пятнадцати показателей гемоиммунограммы в сочетании с применением популярных оценочных клиничко-лабораторных шкал [Сарап П.В. и др., 2011]. Изучена

прогностическая роль интрелейкина-6 и других показателей иммунитета в развитии осложнений по поводу распространенного перитонита [Плоткин Л.Л. и др., 2009; Черданцев Д.В. и др., 2016].

Уместно упомянуть, что зачастую задача прогнозирования понимается многими авторами как попытка внедрения в практику различных модификаций уже известных и распространенных оценочных шкал типа APACHEII, APACHEIV, SAPSII, MPMII 0, POSSUM и MPI (Mannheim Peritoneal Index) [Полужтков В.Л., 2005; Сафронов Д.В. и др., 2007; Литвин А.А., 2007; Скутова В.А., 2011; Шапкин Ю.Г., 2018; Щеглов Э.А., 2018; Bosscha K. et al., 1997; Van Goor H., 2002]. Из отечественных систем интегральной оценки состояния пациентов известен индекс брюшной полости (ИБП). Данная схема способна детализировать тяжесть поражения органов брюшной полости, а также позволяет оценить динамику течения распространенного воспаления брюшины, что немаловажно при этапном оперативном лечении перитонита [Савельев В.С. и др., 2013].

Заслуживает внимания позиция, в соответствии с которой использование изолированных критериев из представленных традиционных прогностических шкал по разным причинам не позволяют эффективно оценить все факторы, влияющие на исход заболевания и выбрать нужную лечебную тактику. Для решения такой задачи целесообразно применять комплексную оценку тяжести состояния пациента, опирающуюся на клинические, лабораторные параметры, которые манифестируют признаки сепсиса и полиорганной дисфункции [Donati A. et al., 2016; Harjola V.P. et al., 2017; Bednarz-Misa I. et al., 2019]. С этой целью предложена комбинированная система прогноза перитонита (КСП), обладающая, по заверению ученых, высокой чувствительностью и специфичностью [Лебедев Н.В. и др., 2018].

У представленных общепринятых прогностических систем оценки тяжести состояния пациента имеются определенные недостатки. В частности, их применение ограничено трудоемкостью вычислений, а также фактом недоступности многих ведущих клинических и физиологических критериев,

необходимых для реализации расчетов в оценочных шкалах, что на практике является не совсем удобным [Левичев Э.А., 2002; Волков В.Е., 2012; Крылов Н.Н., 2016]. К тому же оценка тяжести состояния больных и прогнозирование неблагоприятного исхода по подобным схемам позволяет сделать вывод о его вероятности лишь приблизительно [Савельев В.С. и др., 2013].

Система анализа критериев некоторых шкал интегральной оценки, как например SOFA, зачастую трудно применима в отечественных клиниках. Дело в том, что некоторые составляющие ее параметры там не определяются по чисто техническим причинам, а значит и не учитываются данной шкалой. Кроме того, при расчетах критериев SOFA часто возникает несоответствие между небольшой тяжестью состояния больных, соответствующей 1-4 баллам, и высокой летальностью от 25 до 47,8%. Это объясняется некорректностью оценки центральной нервной системы по шкале Глазго, подверженной воздействию сильнодействующих средств, назначаемых в раннем послеоперационном периоде. Как следствие, подобная балльно-накопительная система не может дать достоверную оценку общему состоянию пациентов и, тем более, она не способна произвести точный прогноз касательно их перспективны на выздоровление. Все это переводит шкалу SOFA и подобные ей инструменты объективизации в категорию низко чувствительных средств [Ларичев А.Б., Волков А.В., 2004].

В литературе встречаются сообщения, посвященные применению специальных методов статистики касательно прогноза неблагоприятного исхода заболевания. В связи с этим интересна публикация по поводу использования компьютерной экспертной системы. Программа, основанная на анализе двадцати пяти клиничко-лабораторных критериев, позволяет предвидеть течение послеоперационного перитонита и, исходя из этого, выбирать тактику лечения [Жариков А.Н., 2014].

Предложена система прогнозирования риска осложнений в отдаленном послеоперационном периоде для пациентов, имеющих признаки дисплазии соединительной ткани. Для решения этой задачи разработана программа ЭВМ,

способная определять ведущие параметры, которые указывают на риск возникновения неблагоприятных последствий [Аринчев Р.С., 2018]. Однако простой подобную экспертную систему назвать сложно, поскольку для интерпретации данных она использует показатели медико-социальной, клинико-anamnestической, биохимической и инструментальной направленности. Такой весомый перечень требуемых критериев создает сложности на пути её широкого внедрения в практику.

Ряд работ посвящен нейросетевым моделям прогнозирования осложнений при некоторых заболеваниях предстательной и поджелудочной железы. Сообщается, что точность метода достигает 90%, а специфичность – 96% [Соломаха А.А., 1997; Литвин А.А., 2007]. Посредством математического моделирования успешно решаются вопросы с выбором хирургической тактики при панкреонекрозе [Корнилов Н.Г., 2011; Соловьёв И.А. и др., 2018]. Но и здесь фокус научного кругозора снова смещен в сторону проблематики, касающейся патологии поджелудочной железы.

На этом фоне заслуживают внимания выводы швейцарских исследователей, которые предложили в качестве объективного предиктора возникновения кишечных свищей использовать сыворотку лактата. По их утверждению концентрация метаболита свыше 3,5 ммоль/л неизменно указывает на высокий риск возникновения фистулы с отношением шансов 12,41 (95% ДИ 1,54-99,99). Привлекательность работы портит мизерная выборка исследования (всего 8 пациентов) и широкий размах свищей по их уровню локализации: вся тонкая и толстая кишка, что неизбежно снижает чувствительность методики [Giudicelli G. et al., 2017].

Обобщая сказанное, заметим, в литературе отсутствуют эффективные методики прогнозирования кишечного свища, а также действенные способы оценки исхода его развития. Этот вопрос несправедливо остался как бы вне рамок научных изысканий. Большинство из них базируются на субъективных и мало специфичных оценочных шкалах. Эти способы предназначены для определения тяжести патологии и позволяют предвидеть исход болезни в

соответствии с бальным принципом. Однако подобные схемы нередко основаны на чисто эмпирических клинических и лабораторных показателях [Малков И.С. и др., 2007]. При этом средства объективизации в виде специальных статистических приемов и моделей используются не часто. Несомненно, такой подход к делу не может преобразить процедуру прогнозирования в более тонкий и высокочувствительный инструмент выявления данных о течении и исходе заболевания, необходимых лечащему врачу в борьбе с тяжелой абдоминальной патологией.

Между тем последствия существования свища тонкой кишки могут быть весьма трагическими, о чем свидетельствует высокая летальность. Достоверная информация о возможных вариантах его развития может повлиять на лечебную тактику. В этой связи интересным представляется метод прогнозирования, основанный на процедуре расчета рисков и шансов. Данный способ позволяет принимать наилучшие решения в условиях неопределенности, то есть в непредсказуемом будущем с учетом оценки нескольких вариантов последствий [Мадера А.Г., 2014]. При этом под риском понимается неблагоприятное событие (осложнение) для пациента, а под шансом – благоприятный исход. На базе таких расчетов возможно построение различных математических моделей, обладающих практической ценностью в отношении предвидения вероятных осложнений.

1.4. Резюме

Успех лечения свища тонкой кишки зависит от многих факторов, и на сегодняшний день пока не известен метод, способный гарантированно решить эту сложную задачу. Местное воздействие на кишечную фистулу в виде обтураторов и пелотов может осложниться миграцией последних из просвета кишки, увеличением её дефекта, что в отдельных случаях приводит к трансформации трубчатого свища в более опасный его губовидный вид. Попытки использования разного рода клеев, присыпок, мазей обычно дают лишь кратковременный эффект. К тому же подобные способы относятся к трудоемким и затратным категориям лечения.

Не всегда удовлетворительные результаты дает и оперативное лечение, поскольку любая хирургическая методика не лишена технических изъянов. Активное манипулирование на внутренних органах всегда сопряжено с риском развития несостоятельности кишечного шва, нагноением и возможностью рецидива дигестивной фистулы. Классические операции при несформированных свищах часто сопровождаются опасным висцеролизом, способным, в свою очередь, привести к развитию новых фистул.

Современные методики прогнозирования не позволяют достоверно предвидеть исход течения этой патологии, что затрудняет проведение текущей коррекции лечебной стратегии, направленной на скорейшую ликвидацию кишечной фистулы.

На этом фоне перспективной выглядит идея применения продуктов фармакологических технологий в качестве средства лечения интраабдоминальных осложнений типа кишечного свища. Октреотид, как аналог сандостатина, обладает большинством его эффектов, полезных в отношении создания благоприятных условий для купирования воспалительных и деструктивных процессов в тонкой кишке и брюшной полости. В литературе широко освещен опыт рассматриваемого антисекреторного средства в лечении патологии органов преимущественно панкреатобилиарной системы. В целях лечения свищей тонкой кишки публикации по этому поводу встречаются лишь эпизодически. Из этого следует, что данная проблема требует дальнейшего изучения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинико-статистические параметры наблюдений

Анализированы результаты хирургического лечения 2869 пациентов, оперированных в хирургическом отделении ГБУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко» по поводу абдоминальной патологии в период с 1988 по 2018 годы. Из них 69 больных имели тонкокишечный свищ и стали непосредственным объектом исследования. Наиболее частой причиной возникновения фистулы была недееспособность кишечного шва, наложенного на тонкую кишку в связи с нарушением целостности её стенки на разную глубину (от серозного покрова до полного – через все слои – дефекта) при абдоминальной травме или вследствие интраоперационных манипуляций, например, при рассечении спаек. Другим поводом для появления свища была несостоятельность шва после резекции тонкой кишки (табл. 1). Во всех наблюдениях свищ характеризовался как трубчатый, неполный, осложненный (открывавшийся через гнойную полость). По уровню локализации у 29 больных (42%) это были высокие, в остальных наблюдениях – низкие фистулы. Перечисленные обстоятельства служили критериями включения пациентов в проведенное исследование.

Таблица 1

Причина возникновения тонкокишечного свища

Причина	Число наблюдений	
	абс.	%
Спонтанное возникновение	17	24,6
Недееспособность кишечного шва, наложенного на дефект стенки кишки:		
–при абдоминальной травме	26	37,7
–при ятрогенном повреждении	15	21,7
–после резекции кишки	11	16

Возраст больных варьировал в пределах от 15 до 84 лет ($50,25 \pm 5,32$). Чаще были пациенты зрелой и средней возрастных категорий (63,8%). В гендерном отношении преобладали мужчины – 41 человек (59,4%).

Критериями исключения были свищи, возникшие по тем же обстоятельствам, но не имевшие связи с тонкой кишкой (патология желудка, двенадцатиперстной и толстой кишок). Из работы исключены губовидные тонкокишечные и любые искусственные фистулы, а также свищи, развившиеся после операций, которые были выполнены на органах брюшной полости по поводу панкреонекроза, злокачественного новообразования и острого нарушения мезентериального кровообращения.

В соответствии с целью и задачами исследования для сопоставления результатов лечения и обследования больные разделены на две группы. Группа сравнения была представлена 41 больным, у которых при лечении тонкокишечного свища придерживались традиционной тактики. В основную группу вошли 28 пациентов, у которых базовый комплекс лечебных мероприятий дополнен использованием октреотида.

2.1.1. Характеристика больных группы сравнения

У пациентов основной причиной возникновения фистулы была несостоятельность кишечного шва после операции, выполненной по поводу спаечной непроходимости ($n=13$), ранения живота, проникающего в брюшную полость ($n=12$), ущемленной грыжи ($n=7$), закрытой абдоминальной травмы с повреждением тонкой кишки ($n=5$), а также в связи с распространенным перитонитом иного происхождения ($n=4$).

Преобладали мужчины (61%). Средний возраст пациентов составил ($48,6 \pm 5,4$). Большинство из них в соответствии с рекомендациями Европейского бюро ВОЗ (Киев, 1963) [Валентей Д.И., 1985] относились к средней и зрелой возрастной группе (65,8%; табл. 2).

Сопутствующая патология зафиксирована у 73,1% пациентов. Наиболее часто встречались такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, а также хронические воспалительные заболевания органов желудочно-кишечного тракта типа эрозивного гастродуоденита. Реже выявляли сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких и бронхов, мочекаменную болезнь (табл. 3).

Характеристика сравниваемых групп по возрасту

Возраст	Сравниваемые группы			
	сравнения (n=41)		основная (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
молодой (18-29 лет)	4	9,8	2	7,2
зрелый (30-44 лет)	13	31,7	6	22,4
средний (45-59 лет)	14	34,1	11	39,3
пожилой (60-74 лет)	8	19,5	6	20,4
старческий (75-89 лет)	2	4,9	3	10,7
долгожители (более 90 лет)	–	–	–	–

* – $p < 0,05$, в остальных случаях $p > 0,05$

Таблица 3

Характеристика сравниваемых групп по сопутствующей патологии

Патология	Сравниваемые группы			
	сравнения (n=41)		основная (n=28)	
	абс.	%	абс.	%
ишемическая болезнь сердца	13	31,7	8	28,6
гипертоническая болезнь	6	14,6	6	21,4
хроническая обструктивная болезнь легких	1	2,4	1	3,6
воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта	5	12,2	1	3,6
сахарный диабет	3	7,3	2	7,1
мочекаменная болезнь	2	4,9	2	7,1

* – $p < 0,05$, в остальных случаях $p > 0,05$

2.1.2. Характеристика больных основной группы

У больных анализируемой группы кишечная фистула возникала после операции, выполненной по поводу острой спаечной непроходимости (n=10), закрытой травмы живота с повреждением тонкой кишки (n=5), распространенного перитонита (n=7), проникающего ранения с повреждением кишечника (n=3), ущемленной грыжи (n=3).

Возрастной диапазон был представлен лицами от 24 до 84 лет (в среднем $52,6 \pm 6,3$ г.). Большая часть пациентов соответствовала среднему и зрелому возрасту (61,7%; табл. 2). В гендерном отношении в группе преобладали мужчины (57,1%).

Сопутствующая патология выявлена у 71,4% пациентов. В 8 наблюдениях имелась ишемическая болезнь сердца, а в 6 – гипертоническая болезнь. Менее распространенными оказались хронические воспалительные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастродуоденит, атрофический гастрит), мочекаменная болезнь, а также сахарный диабет (табл. 3).

По половому ($p=0,863$) и возрастному ($p=0,651$) составу, по патологии, которая служила поводом для оперативного вмешательства и причине возникновения тонкокишечной фистулы ($p=0,083$), по локализации и морфофункциональной структуре свища ($p=0,562$), а также по частоте встречаемости ($p=0,065$) и характеру сопутствующей патологии ($p=0,741$) сравниваемые группы были однородными ($p=0,741$).

2.2. Характеристика методов лечения свища

2.2.1. Медикаментозная терапия

Во всех клинических наблюдениях основу лечения тонкокишечного свища составляла консервативная терапия. В целях детоксикации, десенсибилизации, а также для коррекции водно-электролитных потерь проводили инфузию раствора 40% глюкозы, 1,5% реамберина, 10% реополиглюкина, 4% гелофузина, 0,9% хлорида натрия, 4% хлорида калия, 25% сульфата магния, 10% хлорида кальция, 2% супрастина. Препараты вводили в магистральную вену. Объем вливаний зависел от дефицита объема циркулирующей крови, состояния водно-электролитного баланса, уровня эндотоксикоза, в среднем он составлял 3096 ± 254 мл. Для создания долговременного осмотического «каркаса» плазмы использовали 10% раствор альбумина, а также свежемороженную плазму.

В соответствии с нутритивным статусом пациентов, тяжестью их общего состояния, а также с учетом потерь питательных веществ через фистулу, список назначений пополняли средствами для парентерального питания (растворы 20% липофундина, 10% аминовена или 15% аминоклазмы, 40% глюкозы). Строгим условием инфузий являлось медленное капельное их

введение в центральную вену параллельно с проведением основной парентеральной терапии.

После стабилизации основных витальных функций, в первую очередь желудочно-кишечного тракта, больных переводили на пероральный режим питания. При этом практиковали сухоядение с преимущественным употреблением белковосодержащих продуктов. Помимо мясных блюд востребованными были грецкие орехи, арахис, курага, изюм, богатые микроэлементами. Широко использовали протеиновые добавки типа Whey Gold Standard (Optimum Nutrition) из расчета 2-3 г протеина на 1 кг массы тела в виде смесей на воде дважды в сутки *per os*. Такой вариант лечебного питания позволял достичь наименьшего сокогенного эффекта, что способствовало созданию благоприятных условий для спонтанного закрытия тонкокишечного свища [Евсеев М.А., 2015].

Для профилактики стрессового язвообразования применяли средства, понижающие желудочную секрецию (раствор кваматела 20 мг внутривенно 2 раза в сутки, омепразол 20 мг в капсулах 2 раза в сутки). Кроме того, использовали витамины групп В₁, В₂, В₆, В₁₂ и С.

С целью обезболивания применяли 3% раствор кеторола в виде внутримышечных инъекций по 2 мл 3-4 раза в сутки. Для борьбы с инфекцией использовали цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки сначала внутривенно, а затем внутримышечно и 0,5% раствор метрогила по 100 мл 3 раза. Стандартный курс антибактериальной терапии составлял 7-10 дней.

В связи с тем, что для реализации базового принципа лечения любого тонкокишечного свища, в том числе трубчатого его варианта, является прекращение тока жидкости по патологическому ходу, у больных основной группы комплекс консервативных мер дополнен использованием октреотида. Эффект его применения связан со способностью действующего вещества регулировать гормональную активность желудочно-кишечного тракта. В результате супрессивного действия на биологически активные вещества в просвете кишечника возникает функционально-эндокринная стагнация, что

значительно сокращает количество химуса, выделяющегося по кишечному свищу [Назыров Р.Р., Ландарь Л.Н., 2016; Chan J.Y. et al., 2017]. Проводили курсовую терапию: 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в течение 7-14 дней.

2.2.2. Средства и способы локального воздействия

При организации местного лечения наружной кишечной фистулы решали несколько практических задач. Тактика определялась в зависимости от фазы раневого процесса. При несформированном тонкокишечном свище, открывавшимся через гнойную полость, последнюю во время ежедневных перевязок активно орошали растворами антисептиков (3% перекись водорода, 0,05% хлоргексидин, 0,1% калия перманганат, 1% йодопирон, 0,02% фурациллин и другие средства).

В обязательном порядке проводили мануальную и инструментальную ревизию раны. При необходимости удаляли некрозы и тканевый детрит. Широко применяли мази на гидрофильной основе («Левомеколь», «Левосин») в виде аппликаций на раневую поверхность. Для ликвидации явлений дерматита, сопровождавшего тонкокишечную фистулу, применяли цинк-салициловую пасту (Лассара) с кожным протективным действием.

2.2.3. Оперативные меры

В случае неэффективности консервативного лечения тонкокишечного свища прибегали к оперативному пособию. Показанием к нему служили сформированные фистулы тонкой кишки, не способные к самостоятельному закрытию, а также любые высокие обильно функционирующие тонкокишечные свищи, при которых длительное существование патологического соустья неизбежно приводило к глубокому нарушению обменных процессов и прогрессивно истощало больного. При таком развитии событий возрастала вероятность летального исхода.

Подобные обстоятельства сложились в 18 клинических наблюдениях. У 11 пациентов выполнена резекция свищнесущей петли тонкой кишки с восстановлением пассажа по пищеварительному тракту посредством межкишечного анастомоза по типу «бок в бок». Другим вариантом

хирургического пособия было внутрибрюшинное зашивание кишечной фистулы, которое осуществили у 4 человек (22,2%), и еще у 3 больных (16,7%) наложен обходной анастомоз, направленный на отключение кишечного свища. Перечисленные оперативные вмешательства были выполнены у пациентов группы сравнения. В противовес этому среди больных основной группы ни в одном наблюдении не возникло потребности в производстве хирургического пособия.

2.3. Методы обследования

2.3.1. Клинико-лабораторная диагностика

Основным параметром оценки последствий существования тонкокишечного свища является анализ изменений в динамике клинической характеристики, дополненной результатами вспомогательных и специальных методов исследования. Подобный подход способен отразить всю полноту проявлений полиорганной дисфункции, являющейся неперенным спутником изучаемой патологии [Точило С.А. и др., 2018; Гуманенко Е.К., 2018; Гребенчиков О.А. и др., 2018; Tamburro R.F. et al., 2017; Thuluvath P.J. et al., 2019; Winer L. et al., 2019].

Физикальное обследование больных, включавшее опрос, осмотр, методы пальпации, перкуссии и аускультации, позволяло выявлять ведущие симптомы и синдромы, благодаря которым формировалась объективная картина заболевания. В числе оцениваемых критериев были показатели термометрии, фиксируемые дважды в сутки (утром и вечером), общее состояние пациентов (удовлетворительное, средней степени тяжести, тяжелое и терминальное), а также уровень их сознания. Изучали цвет и влажность кожного покрова, функциональные показатели дыхательной (тип дыхания и его проводимость, частота дыхательных движений, наличие хрипов) и сердечно-сосудистой систем (величина артериального давления, частота и характеристики пульса), желудочно-кишечного тракта (налет на языке, конфигурация и состояние живота, перитонеальная симптоматика, перистальтика кишечника, отхождение газов, наличие стула).

Деятельность сердечно-сосудистой системы оценивали путем анализа гемодинамических параметров (частота пульса, уровень систолического и диастолического компонентов артериального давления). Также в поле зрения находились данные электрокардиографических показаний, снятых на портативном кардиографе отечественного производства (Альтон-06) или на зарубежных прикроватных мониторах (Armed PC-9000f). Представленный мониторинг клинических показателей выполняли на регулярной основе путем отображения результатов на 1-2, 7-8, 28 сутки.

Кроме этого ежедневную оценку давали состоянию послеоперационной раны. Принимали во внимание динамику воспалительных изменений (локальная гиперемия, болезненность и инфильтрация вульнарных тканей), а также тип (серозный, гнойный, геморрагический) и количество отделяемого по дренажу. Величину потерь по кишечной фистуле в случаях обширной раневой поверхности условно оценивали по пропитыванию повязок истекающим из нее содержимым: скудное (до 10 мл), умеренное – в пределах повязки (10-100 мл), обильное (свыше 100 мл), выходящее за пределы повязки. Если выходное отверстие свища не превышало диаметр 5 см, кишечное содержимое собирали в пластиковый приёмник с дальнейшей количественной оценкой по меткам на стенке мешка-сборника или путем переливания химуса в градуированную емкость. Таким образом имелась возможность точного определения величины дебита по кишечной фистуле.

Клинические данные были дополнены показателями лабораторного исследования крови. Изучали общий анализ крови и мочи, биохимические параметры гемограммы. Их результаты фиксировали в динамике на 1, 7 и 28 сутки наблюдений при помощи гемоанализаторов (Diatron Abacus 5, Mindray BC-2300, Swelab alfa, Drew-3) и ручным способом в оптической счетной камере Горяева [Меньшиков В.В., 1999]. Лейкоцитную формулу рассчитывали в окрашенных мазках крови по четырехпольному методу Шиллинга. Морфологические вариации белого ростка крови учитывали при определении лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа [Хейль В. и др.,

2001; Макаров А.И., 2008; Островский В.К. и др., 2011].

Выделительную функцию почек оценивали путем измерения суточного диуреза. Кроме того, контролировали качественный состав мочи [Архипов Е.В. и др., 2012; Каюпов Б.А., 2014]. Её удельный вес рассчитывали при помощи урометра (Uriscanpro). Присутствие белка в урограмме выявляли по методу Брандберга-Робертса-Стольникова [Кишкун А.А., 2007]. В осадке мочи определяли форменные элементы крови. Гликозурию диагностировали посредством колориметрической пробы Гайнеса [Меньшиков В.В., 1999].

Изучали биохимические показатели крови, играющие ключевую роль в процессах обмена веществ и манифестирующие отклонения функционального статуса органов и систем. Биохимические исследования производились на автоматизированных счетчиках (RAL Clima MC-15, Dirui CS-T240, Nycocard Reader II, Easylyte plus) в соответствии с предписаниями национальных стандартов [ГОСТ Р 53079.4-2008].

Уровень общего белка в крови исследовали, исходя из того, что его содержание позволяет судить о выраженности процессов метаболического распада протеинов, характеризующего белоксинтезирующую функцию печени. Концентрацию метаболита оценивали рефрактометрическим биуретовым способом [Кишкун А.А., 2007].

Билирубин – один из главных компонентов желчи, представляющий собой конечный продукт распада белков, содержащих гем. В фокусе диагностики рассматривали его как индикатор нарушений экскреторной и пигментообразующей функций печени. Билирубин определяли по диазореакции Ендрассика-Клеггорна-Грофа [Ткачук В.А., 2004].

Ферменты из группы трансфераз (аланинаминотрансфераза, и аспартатаминотрансфераза) являются внутриклеточными биологически активными веществами. Они играют роль катализаторов в биохимических реакциях обмена, происходящих в печени. Увеличение их концентрации в крови указывает на цитолиз гепатоцитов. Активность трансфераз в сыворотке определяли методом Райтмана-Френкеля [Ткачук В.А., 2004].

Щелочная фосфатаза – фермент, гидролизующий эфиры фосфорной кислоты. Его присутствие отмечается во всех тканях, но преимущественно энзим концентрируется в печени. В клиническом отношении он является маркером печеночной недостаточности холестатического генеза. Щелочную фосфатазу определяли способом Бессея-Лоури-Брока по реакции ферментативного гидролиза п-нитрофенилфосфата [Ткачук В.А., 2004].

Мочевина, будучи конечным метаболитом образования белка, экскретируется почками. Креатинин – продукт мышечного метаболизма, который также выводится из организма подобным путем. В силу этих обстоятельств данные биологические вещества являются индикаторами функциональной компетентности мочевыделительной системы и значимыми маркерами почечной недостаточности. Мочевину определяли на основе уреазной реакции с фенол-гипохлоридом, креатинин – методом Поппера с применением цветной реакции Яффе [Кишкун А.А., 2007].

Глюкоза – первостепенный источник энергии для большинства клеток организма, особенно для нейронов. Её концентрация в крови поддерживается на стабильном уровне в результате гормон-контролируемого углеводного обмена, который в значительной степени зависит от функционального состояния гепатоцитов. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим глюкозооксидазным методом [Меньшиков В.В., 1999].

Электролитный состав крови, влияющий на её водно-солевой и кислотно-щелочной балансы, изучали на основе унифицированной фотометрии. Содержание хлора определяли меркуриметрическим методом, титрируя исследуемую жидкость раствором азотнокислой ртути. Концентрацию кальция рассчитывали посредством цветной реакции с о-крезолфталеином [Ткачук В.А., 2004].

Контроль функциональной состоятельности пищеварительной системы осуществляли путем определения уровня содержания в крови и моче пептического фермента амилазы. Для этого использовали аминокластический способ Каравея [Ткачук В.А., 2004].

Функционально-структурные звенья гемостаза оценивали по времени свертываемости крови по Ли-Уайту и времени кровотока по Дьюку. Количество тромбоцитов подсчитывали в камере Горяева, а концентрацию фибриногена определяли посредством протаминосульфатной пробы [Меньшиков В.В., 1999].

В целом в работе оценивали 14 наиболее распространенных показателей, объективно характеризующих функцию органов гепато-панкреатобилиарной системы и электролитный баланс. На каждом из этапов исследования определяли содержание или активность того или иного биохимического субстрата в абсолютном выражении. Средние ($M \pm m$) цифровые величины заносили в таблицы с указанием соответствующей статистической значимости их изменения в динамике ($p > 0,05$ или $p < 0,05$).

Сопоставление полученных результатов осуществлено путем оценки их девиаций в относительном выражении (в %), отметив увеличение или уменьшение рассматриваемой величины по сравнению с предыдущим этапом исследования. Наглядность этих изменений становится очевидной благодаря её графическому представлению в виде столбиковых диаграмм, означающих разнонаправленную динамику оцениваемых биохимических критериев. Их перечень целесообразно называть гемобиохимическим профилем, который может, в принципе, содержать различное количество параметров, а предлагаемое изображение – по аналогии с представлением динамики гемореологического профиля, которое используется для оценки макро- и микрореологии [Муравьев А.В. и др., 2017], следует трактовать в качестве изменения гемобиохимического профиля [Ларичев А.Б. и др., 2018].

В целях диагностики возможных проблем со стороны легких, выполняли обзорную рентгенографию груди. Деятельность органов желудочно-кишечного тракта, а также восстановление его двигательной функции после оперативных вмешательств оценивали по клинической симптоматике в купе с данными обзорной рентгенографии органов живота. Для объективизации структурных характеристик и развития тонкокишечного свища прибегали к

фистулографии [Береснева Э.А. и др., 2004].

Как известно, возникновение тонкокишечного свища происходит на фоне абдоминальных проблем, в частности при нарушении функционального статуса желудочно-кишечного тракта и резорбтивной способности брюшины. Сбой физиологических параметров этих двух структур, логично трактовать как биорганная недостаточность [Ларичев А.Б. и др., 1997, 2004]. Подобное состояние обусловлено заболеваниями, которые служили показанием к первичному оперативному вмешательству. Примечательно, что имеющиеся патологические изменения в абдоминальной сфере всегда имели системный (со стороны других витальных органов и систем) отклик. Исходя из того, что нарушение функции двух и более органов и систем принято именовать синдромом полиорганной дисфункции [Голубцов В.В. и др., 2006; Пасечник И.Н. и др., 2015; Thiessen S.E. et al., 2017; Domizi R. et al., 2019; Kohoutova M. et al., 2019], следует констатировать, что на момент появления тонкокишечного свища всегда имеется мультисистемная функциональная недостаточность различной степени выраженности [Исмаилов Е.Л. и др., 2018]. Глубину проблемы легко осознать, если принять во внимание, что при подобном состоянии вероятность летального исхода возрастает на 30-40%, а при проблемах со стороны четырех и более органов и систем летальность достигает 90-100% [Федосеев А.В. и др., 2012].

В практическом смысле представляется удобной классификация полиорганной дисфункции при абдоминальной патологии, которая предполагает стадийное её развитие на фоне упомянутой биорганной недостаточности. Для первой стадии – компенсации, свойственна взаимосвязь дисфункции кишечника и брюшины и отклика на это других систем, клинико-лабораторная характеристика которого не выходит за рамки нормальных значений. Во вторую стадию – субкомпенсации, отчетливо выявляются признаки клинических и биохимических девиаций функционала органных систем, которые имеют выраженный, но пока еще не критический характер. В третьей стадии физиологические ресурсы витальных органов и систем

истощены, что расценивается как декомпенсация полиорганной дисфункции [Ларичев А.Б. и др., 1997, 2014].

В целях уточнения основного диагноза и детализации информации относительно сопутствующей патологии практиковали эндоскопические методы исследования, в том числе эзофагогастроскопию, фибро- и видеоколоноскопию, лапароскопию, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости с использованием соответствующей аппаратуры (фиброгастроскопы OlympusGIF-E, GIF-XQ-30, видеогастроскопы Olympus GIF-V70, Pentax EG27-I10, видеоколоноскоп Olympus CF-H170I, SIEMENS ACUSON S2000).

2.3.2. Методы статистического анализа

В соответствии с критериями включения и исключения был проведен отбор историй болезни с необходимой для исследования патологией. Первичные данные из медицинской документации были перенесены на персональный компьютер под управлением операционной системы Windows v. 7 в табличном формате. В ходе работы использована программа Microsoft Excel из пакета продуктов компании Microsoft.

Для детального статистического изучения подготовлена единая база данных пациентов. Её числовой массив содержал два раздела, соответствующих количеству групп исследования: основная и контрольная. Сведения о больных была занесена в табличном виде. Строки цифрового хранилища содержали информацию об объектах исследования (пациенты), столбцы – значения показателей (переменные), упорядоченных по принципам диагностики и лечения. База данных содержала 112 переменных, отображающих паспортную часть (3), клиническую картину болезни (36), лабораторные показатели крови и мочи (31 и 12 соответственно), биохимические показатели (14), лечебную тактику (16).

Все качественные признаки были преобразованы в количественные, подвергнутые в последующем процедуре кодирования. В результате данные параметры заместились цифровым кодом от 101 до 105 (в некоторых случаях

до 111), соответствующим их качественным вариантным значениям. Необходимость этого приема продиктована принципом корректности дальнейшей статистической обработки [Гржибовский А.М. и др., 2016; Холматова К.К. и др., 2016; Patorno E. et al., 2013; Garrido M.M. et al., 2014].

Обработку фактического материала проводили при помощи компьютерных программ Statistica 10 и MedCalc 15.8. В работе использованы общепризнанные фундаментальные математико-статистические методики. Посредством описательной статистики были обработаны и систематизированы эмпирические данные, описаны частоты [Филиппенко Н. Г. и др., 2010; Guo Sh. Y. et al., 2015]. Для анализа таблиц частот применен точный двусторонний f -критерий Фишера. В целях оценки достоверности различий использованы непараметрические методы, а именно U -критерий Манна-Уитни и тест для повторяемых измерений Вилкоксона, который применяли для проверки различий между двумя выборками парных измерений [Гланц С., 1999]. В таблицах приведены средние (M) и стандартные отклонения (σ). Изменения принимались за статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Для оценки прогностической важности 112 исследованных клинических, клинико-лабораторных и биохимических параметров, использован метод вариаций по Фридману, суть которого сводится к выявлению достоверности изменения перечисленных критериев в динамике. В соответствии с данной методикой статистического анализа выделены 74 признаков качественного и количественного характера, которые существенно менялись в процессе лечения, а их совокупность свидетельствовала о позитивных изменениях в организме. Вместе с тем прогностическая значимость этих признаков различна.

По нашим данным, наибольшей значимостью изменений обладали такие показатели, как боль в животе, то или иное общее состояние больного, процентная доля тромбоцитов в крови – тромбокрит ($p < 0,01$). Для остальных признаков была свойственна меньшая величина достоверности

статистических различий ($0,01 < p < 0,05$). Такая объективизация изменений физикального и лабораторного статуса больных в динамике не позволяет в должной мере прогнозировать эффективность проводимого лечения тонкокишечного свища. Дополнительные аргументы могут быть получены при проведении сравнительного анализа результативности различных вариантов лечебной тактики, которая в нашем случае отчетливо проявлялась к 28 суткам исследования.

Выявленные критерии представляют собой констелляцию симптомов, которые могут сформировать основу математической модели, способной осуществить научное предвидение вероятности возникновения неблагоприятного исхода. Для реализации этого замысла прибегли к процедуре оценки риска и взвешивания шансов.

Понятие «риск» включает в себя вероятность наступления определенного исхода, под которым, как правило, подразумевается неблагоприятное событие [Мадера А.Г., 2014; Сорокин А.А., 2014]. В нашем исследовании под таким событием понималась необходимость оперативного лечения свища (невозможность спонтанного закрытия фистулы), а также вероятность летального исхода. «Относительный риск» определяется как отношение вероятностей наступления событий в одной группе к аналогичной вероятности в другой [Плавинский С.Л., 2005]. Иными словами, данное понятие используется для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска [Пястолов С.М., Задорожнюк И.Е. 2003].

Для расчета «относительного риска» была построена четырехпольная таблица сопряженности, исходя из количества исследуемых и имеющих определенные значения факторного и результативного признаков [Бакаева О.А., Щенников В.Н., 2012; Обеснюк В.Ф., 2014]. После этого вычисляли

относительный риск по формуле: $RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \times (C+D)}{C \times (A+B)}$, где А, В, С, D –

количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

Для соблюдения принципа репрезентативности исследования изучали

диапазон значений, в котором находится популяционная, а не выборочная величина отношения рисков, именуемая доверительным интервалом [Плавинский С.Л., 2005]. Верхнюю его границу считали по формуле:

$$e^{\ln(RR)+1,96 \times \sqrt{\frac{B}{A \times (A+B)} + \frac{D}{C \times (C+D)}}}, \text{ нижнюю} - e^{\ln(RR)-1,96 \times \sqrt{\frac{B}{A \times (A+B)} + \frac{D}{C \times (C+D)}}}, \text{ где } A, B,$$

C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

При интерпретации полученных данных, исходя из сути сопоставления характера связи фактора и исхода, показатель «относительного риска» сравнивали с единицей. В том случае, когда он был ей равен, исследуемый фактор трактовали как не влияющий на вероятность исхода и связи между ними нет. При значениях выше единицы делали вывод о том, что фактор повышает частоту исходов на фоне существования прямой их связи. Когда относительный риск был меньше единицы, исходили из того, что вероятность исхода снижается под воздействием фактора, так как имеется обратная связь. Немаловажным является еще одно обстоятельство: если доверительный интервал не включает единицу, т.е. верхняя и нижняя его границы находятся по одну сторону от нее, это означает, что связь исследуемого фактора и исхода значима ($p < 0,05$) [Диев В.С., 2014].

«Отношение шансов» – статистический показатель, который позволяет оценить связь между определенным исходом и фактором риска [Плавинский С.Л. и др., 2005; Яцко В.А., 2016]. С помощью данного индикатора можно определить значимость влияния октреотида на итог заболевания. При этом понятия «относительный риск» и «отношение шансов» являются взаимосвязанными категориями [Мадера А.Г., 2014]. Используя максимально упрощенную формулировку, можно сказать, что отношение шансов – есть вероятность развития риска, речь о котором шла выше. Принцип их расчета был аналогичным способу вычисления относительного риска. Строили четырехпольную таблицу сопряженности и использовали математическую формулу: $OR = \frac{A \times D}{B \times C}$. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали

диапазон доверительного интервала по формулам нахождения верхней его границы: $e^{\ln(OR)+1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$ и нижней $-e^{\ln(OR)-1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A}+\frac{1}{B}+\frac{1}{C}+\frac{1}{D}}}$, где А, В, С, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

Интерпретация результатов расчетов проходила путем сравнения их с единицей. Если отношение шансов её превышало, то это означало, что исследуемый фактор имел прямую связь с вероятностью наступления исхода. И, наоборот, при значении меньшем единицы делалось заключение о существовании обратной связи между фактором и вероятностью наступления исхода. В случае, если значение отношения шансов равнялось единице, следовал вывод, что исследуемый фактор не оказывал никакого воздействия на вероятность исхода. Обязательной была оценка статистической значимости отношения шансов, исходя из значений доверительного интервала. Так, если он не включал единицу, т.е. оба значения границ были выше или ниже её, то это свидетельствовало о значимости выявленной связи между исследуемым фактором и исходом ($p < 0,05$). При этом, чем меньше величина доверительного интервала, тем более существенной оказывалась значимость связи искомого фактора и результата.

Совокупность последних действий, направленных на сепарационную сортировку признаков шкалы рискованной патологии, с целью оставления там критериев лишь с высокой степенью значимости, отражало суть построения моделей редукции и анализа влияния патологических возмущающих воздействий [Славин М.Б., 1989]. Подобный прием способствовал успешному решению статистических задач, благодаря чему происходило максимальное раскрытие закономерностей и связей, свойственных генеральной выборке [Мур Д.Х., Уэдерфорд Л.Р., 2004]. Для более комфортной восприимчивости результатов вычислений использовали приемы графического представления материала в виде форест-диаграмм, построенных в программе «MedCalc 15.8». С их помощью достигался эффект наглядного соотношения и анализа математических величин.

С целью повышения качества прогноза и выявления его максимального потенциала на примере трех рассматриваемых этапов исследования была реализована процедура многомерного статистического моделирования. Методы логистической регрессии позволяют выявить связь между несколькими независимыми (регрессоры или предикторы) и зависимыми переменными. При этом определяют взаимное влияние признаков и конкретный вклад каждого из них на групповое разделение. На всех этапах проведена собственная процедура моделирования. Базовым фактором, определяющим характер модели, выбрано наступление либо не наступление летального исхода [Файнзильберг Л.С. 2009; Богданов Л.Ю. 2010].

Высокая степень достоверности моделей подтверждается такими регрессионными коэффициентами детерминации, как Cox & Snell R^2 и Nagelkerke R^2 , которые вычисляют по формуле:

$$\text{Cox \& Snell } R^2 = 1 - \left[\frac{L(R)}{L(F)} \right]^{2/N} \text{ и Nagelkerke } R^2 = \frac{1 - \left[\frac{L(R)}{L(F)} \right]^{2/N}}{1 - L(R)^{2/N}}$$

где: $L(R)$ – вероятность независимых значений модели; $L(F)$ – вероятность заданных значений модели; N – количество наблюдений.

Важными показателями являются стандартизированные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивали по знаку коэффициента (плюс или минус): «+» отражает прямую направленность изменений между предиктором и прогнозируемым явлением; «-» обозначает обратную зависимость влияния фактора на исход прогнозируемого явления (т.е. уменьшение значения фактора увеличивает частоту прогнозируемого исхода).

Коэффициент конкордации используется для оценки силы связи между большим числом случайных факторов. При интерпретации данного коэффициента исходят из того, что чем ближе этот показатель к 100%, тем выше качество модели [Кобзарь А.И., 2006]. Для его вычисления используют формулу: $W = \frac{12S}{m^2(n^3-n)}$, где: S – сумма квадратов отклонения оценок рангов

каждого объекта экспертизы от среднего значения; n – число экспертов; m – число объектов экспертизы ($0 < m < 1$) (0 – несогласование мыслей экспертов, 1 – единодушие экспертной оценки). Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом посредством метода правдоподобия вычисляют статистический показатель χ^2 .

Сравнивая наблюдаемые и расчётные частоты событий в анализируемых подгруппах популяций, с помощью критерия Хосмера-Лемешова оценивают качество подгонки модели. О хорошем уровне согласия свидетельствует уровень значимости теста Хосмера-Лемешова более 5%. По результатам решения модели логистической регрессии составляют уравнение [Statistica Formula Guide, 2013]: $\text{Log} = a + b_1 \times 1 + b_2 \times 2 + \dots + b_n \times n$, где: Log – зависимая переменная; a – константа; b_i – коэффициенты регрессионной функции; x_i – предикторы (переменные).

С целью оценки построенных моделей при проведении логистической регрессии и вычислении индивидуальных решений ее уравнения используют графический анализ и специальные формулы расчёта оптимального значения величины порога отсечения – ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Суть его сводится к построению характеристических кривых, отражающих диагностическую эффективность метода [Кучеренко В.З. и др., 2011].

ROC-кривая – график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, имеет определенные операционные характеристики, важнейшие из которых подвергаются анализу. Площадь под кривой ROC (AUC) – один из самых распространенных функционалов, используемых для оценки эффективности изучаемой модели. В соответствии с количественной интерпретацией кривой грация качества показателя представляется следующим образом: 0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее, 0,5-0,6 – неудовлетворительное [Statistica Formula Guide, 2013]. Численно параметр AUC можно отобразить следующим

образом: $\frac{\sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^q I[y_i < y_j] I[a_i < a_j]}{\sum_{i=1}^q \sum_{j=1}^q I[y_i < y_j]}$, где: a – ответ алгоритма; i – объект класса 1; j

– объект класса 2; y – метка объекта; q – число объектов.

Индекс Юдена отражает сложную категорию сбалансированности прогноза. Суть его заключается в поиске точки на ROC-кривой с наибольшим значением чувствительности и наименьшей долей ложноположительных результатов. Показатель, максимально стремящийся к единице, это делает тест идеальным. Индекс Юдена вычисляют по формуле: $J = Se + Sp - 1$, где: J – индекс Юдена, Se – чувствительность (Sensitivity), Sp – Специфичность (Specificity).

Под чувствительностью (Sensitivity) теста понимают количество истинно положительных случаев. Применительно к нашему исследованию, чем выше чувствительность теста, тем чаще с его помощью будет выявляться неблагоприятный исход. В то же время высокочувствительный тест дает много «ложных тревог» [Statistica Formula Guide, 2013]. Чувствительность вычисляют по формуле: $Se = \frac{TP}{TP+FN} \times 100\%$, где: TP (True Positives) – верно классифицированные положительные примеры (так называемые истинно положительные случаи); FN (False Negatives) – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ложноотрицательные).

Специфичность (Specificity) – доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью выявляется неблагоприятный исход, т.е. тем более эффективен тест [Statistica Formula Guide, 2013]. Специфичность вычисляют по формуле: $Sp = \frac{TN}{TN+FP} \times 100\%$, где: TN (True Negatives) – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи); FP (False Positives) – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ложноположительные случаи).

Помимо перечисленных операционных характеристик существуют еще и дополнительные инструменты объективизации проверки качества математических моделей, позволяющих трансформировать процесс

прогнозирования в максимально точное статистическое средство. Среди них так называемое отношение правдоподобия (likelihood ratio test, LR) – математический тест, дающий возможность исследовать ограничения в статистических моделях. При упрощенном подходе к значению термина, LR позволяет обнаружить неблагоприятный исход у пациента с определенной патологией к вероятности обнаружить его же у здорового человека [Statistica Formula Guide, 2013]. Отношение правдоподобия вычисляют по формуле: $LRT=2 \times \left[\frac{L(R)}{L(F)} \right]$, где: L (R) – модель с коэффициентами равными 0, исключая предикторы; L (F) – модель, включающая все предикторы.

При интерпретации показателя исходят из того, что под положительным отношением правдоподобия [Positive likelihood ratio (+LR)] понимают соотношение между вероятностью положительного результата, учитывая наличие болезни и вероятность положительного результата при отсутствии заболевания. Под отрицательным отношением правдоподобия [Negative likelihood ratio (-LR)] понимают соотношение между вероятностью отрицательный результат теста, с учетом наличия заболевания и вероятность отрицательного результата при отсутствии заболевания.

Прогностическая ценность теста (predictive value) – вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования. Для решения вопроса предсказательности теста строят четырехпольную таблицу, где учитывается число истинно положительных (ИП), ложноположительных (ЛП), ложноотрицательных (ЛО) и истинно отрицательных (ИО) прогнозов.

Прогностичность положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результата вычисляют по формулам соответственно:

$$PVP = \frac{TP}{TP+FN} \times 100\% \quad \text{и} \quad PVN = \frac{TN}{TN+FP} \times 100\%$$

где: TN – истинно отрицательные и FP – ложноположительные случаи.

Факторами, определяющими прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, являются все те же чувствительность (Sensitivity) и специфичность (Specificity). К ним

добавляется еще один критерий – распространенность (prevalence), которую определяют, как отношение числа лиц с наличием заболевания (или любого другого состояния) ко всей исследуемой популяции [Statistica Formula Guide, 2013]. В этом случае прогностическую ценность вычисляют по формуле:

$$+PV = \frac{(Se \times P)}{(Se \times P) + (1 - Se) \times (1 - P)}$$

где: PV – прогностическая ценность положительного результата; Se – чувствительность; P – распространенность

2.4. Резюме

В соответствии с целью и задачами исследования для проведения сравнительного анализа методов лечения тонкокишечных свищей сформированы две группы больных. В первую из них, вошли пациенты с традиционными способами решения проблем. Вторую группу составили больные, у которых на фоне общепринятых методов лечения использовали октреотид. По основным клиническим и статистическим характеристикам изучаемые группы не имели значимых различий ($p=0,741$). Это дает основание говорить об их однородности и правомочности сопоставления.

Только всестороннее обследование может дать необходимое представление о клинических особенностях такой сложной и многообразной патологии как свищ тонкой кишки. Существенно облегчить диагностику в этом процессе помимо широко распространенных на практике клинико-лабораторных методов способны простые и надежные приемы типа процедуры оценки полиорганной дисфункции и изучения гемобиохимического профиля. На них в представленной работе был сделан особый акцент, поскольку подобные диагностические средства позволяют оперативно и максимально точно отобразить внутреннюю картину болезни через показатели жизненно важных органов и систем, мониторинг за которыми велся на протяжении трех этапов исследования. Для более полной объективизации выводов об эффективности октреотида применены методы специального статистического анализа и моделирования.

Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЩА

3.1. Стартовая характеристика клинических наблюдений

3.1.1. Клиническая семиотика

При использовании традиционного комплекса лечебных мероприятий на 1-2 сутки наблюдения пациенты наиболее часто представляли жалобы на боль в животе постоянного характера (68,3%). В большинстве случаев их состояние оценивалось как тяжелое или терминальное (68,3%). Они были заторможены (56%), отмечалась вялость и адинамичность с признаками апатии, что затрудняло контакт. Лишь в одной трети наблюдений больные ориентировались в месте и времени и критично оценивали свое состояние. Преобладал субфебрилитет (37,8%), вместе с тем у каждого четвертого исследуемого регистрировалась температура тела более 38°C с максимальным её подъемом в вечернее время. Нередко гипертермия сопровождалась ознобом и проливающим потом.

Обращала внимание бледность и влажность кожного покрова, а также заостренность черт лица. У каждого четвертого больного имелся цианоз губ и видимых слизистых. В части наблюдений (26,8%) присутствовал жесткий оттенок дыхания, сопровождавшийся ослаблением аускультативных звуков в нижних отделах легких в виде сухих рассеянных хрипов. Для них была характерна умеренная одышка до 22 ± 2 в минуту. При этом у 12,2% пациентов дыхание сопровождалось усиленной работой вспомогательной мускулатуры, проявлявшиеся втягиванием межреберных промежутков, «раздуванием» крыльев носа и западением яремной ямки. В этом случае осуществляли перевод больного на искусственную вентиляцию легких.

У большинства пациентов (65,9%) имелась тахикардия свыше 90 в минуту. Артериальное давление было в пределах физиологической нормы с систолическим компонентом $125,3 \pm 3,5$ мм Hg. В 22% случаев отмечалась тенденция к гипотонии – ниже 110 мм Hg. Вместе с тем у 7,3% исследуемых зафиксирована выраженная гипертензия – выше 140 мм Hg. Показатели

диуреза в целом соответствовали физиологическим параметрам, лишь у 1 больного была олигурия в пределах $300,8 \pm 15,6$ мл.

Практически у всех пациентов имела место сухость языка с белым налетом. Парез кишечника, проявившийся увеличением размеров живота за счет вздутия, исчезновения кишечных шумов, отсутствия стула и отхождения газов, встречался в 51,2% случаев. На этом фоне у подавляющего числа больных он был мягкий и умеренно болезненный при пальпации (92,7%). Однако у 7 человек отмечались положительные симптомы раздражения брюшины, доскообразное напряжение живота и резкая его пальпаторная болезненность во всех отделах. Это служило показанием к оперативному вмешательству, во время которого выполняли резекцию свищесущей петли (4), отключение кишечной фистулы наложением обходного межкишечного анастомоза (2), а также внутрибрюшинное зашивание дефекта кишки (1).

При оценке местного статуса установлено, что в большинстве наблюдений с первых суток существования тонкокишечный свищ представлял собой патологический ход, оканчивающийся на передней брюшной стенке и открывающийся в срединную рану (39%), либо через контрапертуру (58,5%) в подреберной или подвздошной областях. Окружавшая его кожа была ярко гиперемированной и болезненной. Инфильтрация сопровождалась нестерпимым зудом, причинявшим существенный дискомфорт. Отделяемое по фистуле было обильным ($1163,1 \pm 55,6$ мл в сутки) и имело характер жидкого пенистого тонкокишечного содержимого зеленовато-желтого цвета с неприятным запахом. В целом можно констатировать, что во всех наблюдениях имел место осложненный несформированный (чаще – низкий 56,1%) тонкокишечный свищ.

3.1.2. Клинико-лабораторный статус

В анализируемые сроки в периферической крови имелся лейкоцитоз $[12,9 \pm 0,8] \times 10^9/\text{л}$. При этом у каждого четвертого пациента он носил умеренный характер – до $12 \times 10^9/\text{л}$, а в остальных случаях превышал этот порог. У 94% больных отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево до

палочкоядерных нейтрофилов (свыше 6%) и увеличение СОЭ до $43,6 \pm 2,9$ мм/час. Лейкоцитарный индекс интоксикации многократно превышал норму. В 61,8% клинических наблюдений он соответствовал тяжелой (свыше 5,8) и крайне тяжелой (свыше 8,6) степени интоксикации (табл. 4).

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей крови
при традиционном лечении тонкокишечного свища ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования		
	1-2 сутки (n=36)	5-7 сутки (n=33)	28 сутки (n=15)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$3,8 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,7$
Гемоглобин (г/л)	$116,7 \pm 9,7$	$119,8 \pm 7,9$	$107,3 \pm 5,1$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$12,9 \pm 0,8$	$11,3 \pm 0,9$	$10,5 \pm 0,8$
Эозинофилы (%)	$1,7 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2^*$
Нейтрофилы (%)			
палочкоядерные	$20,5 \pm 1,7$	$18,3 \pm 1,5$	$16,3 \pm 1,2$
сегментоядерные	$57,6 \pm 3,8$	$55,7 \pm 3,4$	$51,4 \pm 2,8^*$
Лимфоциты (%)	$15,2 \pm 0,9$	$17,6 \pm 1,4$	$22,9 \pm 1,9^*$
Моноциты (%)	$6,1 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,3$
СОЭ (мм/час)	$43,6 \pm 2,9$	$37,4 \pm 3,1^*$	$34,6 \pm 2,5^*$
ЛИИ	$11,8 \pm 0,9$	$10,6 \pm 0,8^*$	$7,9 \pm 0,5^*$

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования,
в остальных случаях $p > 0,05$

У абсолютного большинства пациентов качественная характеристика общего анализа мочи существенно не отклонялась от физиологической нормы. Лишь у 12,9% больных обнаружена глюкозурия. Микрогематурия отмечена в 83,3% клинических наблюдениях. В данном случае моча была мутной, а цвет – насыщенно желтым или бурым. В 38,7% наблюдений имела место протеинурия в пределах $0,112 \pm 0,004$ г/л.

3.1.3 Гемобиохимический профиль

У пациентов анализируемой группы средняя величина всех оцениваемых биохимических показателей крови не выходила за пределы физиологической нормы. Исключение составляло только содержание глюкозы, которая превышала верхнюю границу (табл. 5).

Гемобиохимический профиль и его изменение в динамике при традиционном лечении тонкокишечного свища ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования		
	1-2 сутки (n=36)	5-7 сутки (n=32)	28 сутки (n=12)
Общий белок (г/л)	63±5	69,7±4,2*	65,3±4,3
Билирубин (мкмоль/л)	14,4±0,9	11,1±0,7	17,1±0,3*
Щелочная фосфатаза (ед/л)	236±15	278,8±18,4	135±9*
АСТ (ед/л)	20,7±1,3	13,1±1,2*	20,5±1,3
АЛТ (ед/л)	16,4±1,1	27,7±1,8*	23,6±1,5
Мочевина (ммоль/л)	9,3±1,1	12,7±0,8	10,7±0,7
Креатинин (мкмоль/л)	0,17±0,08	0,14±0,06	0,13±0,06
Глюкоза (ммоль/л)	6,8±0,4	6,1±0,3	4,6±0,3*
Амилаза (ед/л)	31,6±2,3	33,4±2,2	33,7±2,2
Калий (ммоль/л)	4,2±0,6	3,9±0,2	4,5±0,3
Натрий (ммоль/л)	139,8±9,1	131,4±8,7	135,7±9,3
Кальций (ммоль/л)	2,4±0,1	2,3±0,2	2,4±0,16
Хлор (ммоль/л)	101,1±6,7	100,6±6,6	100,3±6,6

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования, в остальных случаях $p > 0,05$

Вместе с тем по каждому оцениваемому параметру в ряде случаев наблюдались патологические девиации. Так, у половины больных была гипопропротеинемия ниже 65 г/л. Гипергликемия свыше 8 ммоль/л имела место у 9,1% человек. В 12% наблюдений уровень билирубина превышал 21 мкмоль/л. В таких же пропорциях была повышена активность печеночных маркеров (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и щелочной фосфомоноэстеразы, выходящей за пределы верхней границы нормы. У многих (60%) имелся повышенный уровень креатинина – более 0,15 мкмоль/л. У каждого третьего (36,8%) наблюдалось увеличение содержания мочевины в сыворотке крови более 8,3 ммоль/л. Водно-электролитный состав сыворотки крови не вызывал опасений у 65% больных, у остальных имели место нарушения в виде гипокалиемии ($2,9 \pm 0,18$ ммоль/л), гипонатриемии ($133 \pm 0,6$ ммоль/л), гиперкальциемии ($2,7 \pm 0,16$ ммоль/л) и гипохлоремии ($92 \pm 6,1$ ммоль/л; табл. 6).

Структурный анализ гемобиохимического профиля и его изменение при традиционном лечении тонкокишечного свища

Показатель		Этап исследования		
		1-2 сутки (n=36)	5-7 сутки (n=32)	28 сутки (n=12)
Общий белок (г/л)	>65	13 (50%)	15 (75%)*	2 (33,3%)
	55-65	8 (30,8%)	3 (15%)*	3 (50%)
	<55	5 (19,2%)	2 (10%)*	1 (16,7%)
Билирубин (мкмоль/л)	<21	22 (88%)	24 (96%)	9 (81,8%)*
	21-32	1 (4%)	1 (4%)	1 (9,1%)*
	>32	2 (8%)	0	1 (9,1%)*
Щелочная фосфатаза (ед./л)	<210	3 (42,9%)	4 (40%)	2 (50%)*
	210-250	1 (14,3%)	0	2 (50%)*
	>250	3 (42,9%)	6 (60%)	0
АСТ (ед./л)	<40	4 (80%)	4 (100%)*	2 (100%)
	>40	1 (20%)	0	0
АЛТ (ед./л)	<38	13 (86,7%)	6 (66,7%)*	4 (66,7%)
	>38	2 (13,3%)	3 (33,3%)*	2 (33,3%)
Мочевина (ммоль/л)	<8,3	12 (63,2%)	10 (45,5%)	9 (81,8%)
	8,3-16	5 (26,3%)	7 (31,8%)	0
	>16	2 (10,5%)	5 (22,7%)	2 (18,2%)
Креатинин (мкмоль/л)	<0,15	2 (40%)	3 (60%)	3 (75%)
	0,15-0,3	3 (60%)	1 (20%)	1 (25%)
	>0,3	0	1 (20%)	0
Глюкоза (ммоль/л)	5,5-8	20 (90,9%)	17 (85%)	9 (100%)*
	>8	2 (9,1%)	2 (10%)	0
	< 3,3	0	1 (5%)	0
Амилаза (ед./л)	< 100	20 (95,2%)	17 (94,4%)	9 (90%)
	> 100	1 (4,8%)	1 (5,6%)	1 (10%)
Калий (ммоль/л)	< 3,5	3 (1,6%)	4 (28,6%)*	2 (33,3%)*
	3,5- 5,5	19 (86,4%)	10 (71,4%)	2 (33,3%)*
	>5,5	0	0	2 (33,3%)*
Натрий (ммоль/л)	< 136	6 (31,6%)	3 (21,4%)*	1 (33,3%)
	136-145	8 (42,1%)	7 (50%)	2 (66,7%)*
	> 145	5 (26,3%)	4 (28,6%)	0
Кальций (ммоль/л)	< 2,15	1 (10%)	1 (14,3%)	0*
	2,15-2,5	6 (60%)	5 (71,4%)*	2 (50%)
	> 2,5	3 (30%)	1 (14,3%)*	2 (50%)*
Хлор (ммоль/л)	< 98	3 (17,6%)	2 (16,7%)	2 (33,3%)*
	98-107	11 (64,7%)	8 (66,7%)	2 (33,3%)*
	> 107	3 (17,6%)	2 (16,7%)	2 (33,3%)*

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования, в остальных случаях $p > 0,05$

3.1.4. Оценка полиорганной дисфункции

Представленные ранее клинико-лабораторные параметры свидетельствуют о том, что у всех пациентов анализируемой группы имели место признаки полиорганной дисфункции в разной степени её выраженности. У трети больных выявлены мультисистемные нарушения в стадии компенсации, показатели которых не имели яркой клинической манифестации. В то же время субкомпенсированный статус полисистемной дисфункции обнаруживался значительно чаще – в 46,3% наблюдений и проявлялся повышенным уровнем систолического давления до $145,4 \pm 6,3$ мм Нг, тахикардией – $108,7 \pm 6,7$ в минуту, а также высокими значениями билирубина ($29,4 \pm 2,1$ ммоль/л), аланинаминотрансферазы ($70,7 \pm 4,8$ ед./л), щелочной фосфатазы ($220,9 \pm 12,4$ ед./л) и мочевины ($14,4 \pm 2,3$ ммоль/л) на фоне умеренной олигурия в пределах $521,8 \pm 34,6$ мл/сутки (табл. 6).

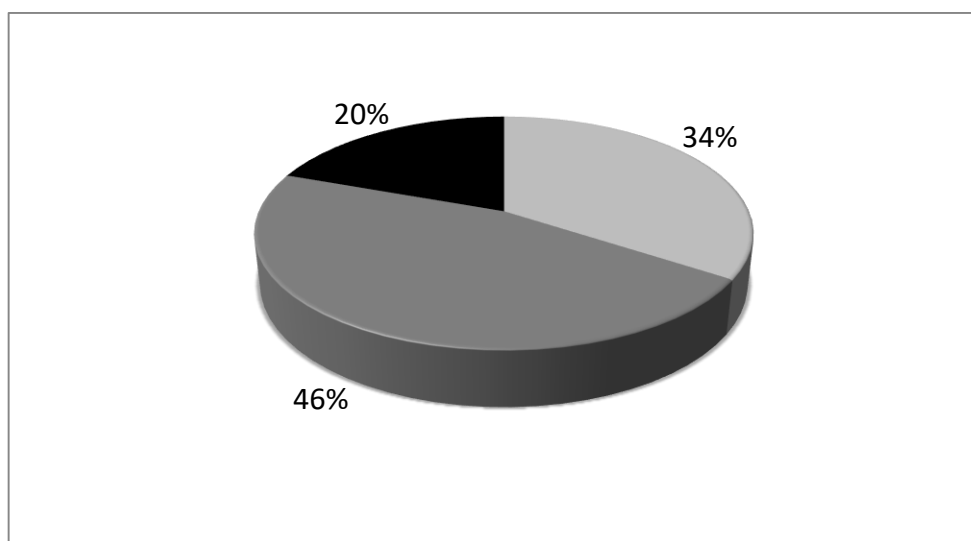


Рис. 1. Выраженность полиорганной дисфункции на стартовом этапе исследования при традиционном лечении тонкокишечного свища (□ – компенсация; ■ – субкомпенсация; ■ – декомпенсация)

Признаки декомпенсации выявлялись у каждого пятого пациента. Для них были характерны нарушения центральной гемодинамики в виде гипотонии с систолическим компонентом $110,4 \pm 5,4$ мм Нг, выраженной тахикардией $122,7 \pm 6,8$ в минуту. Также имела место одышка до $29,3 \pm 1,7$ в минуту, высокий уровень билирубина ($35,4 \pm 2,3$ ммоль/л), креатинина

($0,32 \pm 0,02$ мкмоль/л), мочевины ($22,7 \pm 1,3$ ммоль/л) и гипопропротеинемии ($41,6 \pm 2,4$ г/л). Суточный диурез был в пределах $290,4 \pm 18,1$ мл (рис. 1).

3.2. Промежуточный этап исследования (7 сутки)

3.2.1. Клиническая семиотика

На седьмые сутки лечения тонкокишечного свища в качестве главной жалобы, по-прежнему, фигурировала постоянная боль в животе, хотя частота её встречаемости сократилась до 65,7% ($p=0,0051$). В 1,5 раза реже состояние больных оценивалось как тяжелое или терминальное (45%; $p=0,0147$). При этом уменьшалось число лиц с заторможенным восприятием окружающей действительности ($p=0,0156$). Не так часто наблюдалась гипертермия тела более 38°C ($p=0,0803$). Нередко встречались пациенты, у которых имелась бледность кожи, цианоз губ и видимых слизистых ($p=0,0223$). Чаще выявлялось ослабление дыхания в нижних отделах легких, имевшего жесткий оттенок с мелкопузырчатыми хрипами ($p=0,0029$). Одышка сохранялась, как правило, умеренная до $22,4 \pm 1,8$ дыханий в минуту (85,7%). Вместе с тем у 6 пациентов тахипноэ превышало 30 в минуту, и имелось диспноэ с патологическим типом дыхания, служившим показанием к переводу на искусственную вентиляцию легких ($p=0,0284$).

В анализируемые сроки в половине наблюдений так и не удалось купировать тахикардию, хотя в целом она была менее выражена ($p=0,0489$). Относительно стабильной выглядела центральная гемодинамика, однако у каждого четвертого отмечалась гипотония ($102,5 \pm 3,6$ мм Нг; $p=0,0165$). На этом фоне у всех пациентов суточный диурез поддерживался медикаментозно и оставался на физиологическом уровне.

В четверти наблюдений можно было говорить о благополучии в абдоминально-спланхнической сфере ($p=0,0233$). Значимо сократилась доля лиц с парезом кишечника ($p=0,0149$). На 14,2% реже встречалась боль в животе и напряжение мышц передней брюшной стенки ($p=0,0224$). У одного пациента данная симптоматика была обусловлена перитонитом, который стал поводом для оперативного вмешательства.

В целом у больных анализируемой группы отмечалась слабо позитивная динамика изменений локального статуса. Наружное отверстие фистулы, из которой обильно истекало тонкокишечное содержимое ($712,2 \pm 37,1$ мл в сутки), приобретало правильные округлые очертания. В связи с этим все еще сохранялось локальное воспаление, которое проявлялось гиперемией покровов и отеком окружающих тканей, и прогрессирование местного дерматита выражалось наличием зуда и мацерации с вовлечением в поражение до 1/2 площади передней брюшной стенки. В отделяемом появлялась примесь фибрина и некротических масс.

3.2.2. Клинико-лабораторный статус

Оценивая результаты общего анализа крови, установлено, что к 7 суткам лечения лейкоцитоз сохранялся на том же уровне и в среднем составлял $[11,3 \pm 0,9] \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0631$). В 36,4% наблюдений он был выше $[12 \pm 0,9] \times 10^9/\text{л}$. На протяжении недели не происходило каких-либо позитивных изменений в лейкоцитарной формуле. Все так же был ощутим сдвиг нейтрофилов влево до палочкоядерных форм ($p=0,0573$). Другим обстоятельством, подтверждавшим тяжесть состояния пациента, являлась тенденция к возрастанию доли тех, для кого была свойственна тяжелая и крайне тяжелая степень выраженности лейкоцитарного индекса интоксикации ($p=0,0274$). В качестве позитивного признака можно указать лишь сокращение такого показателя, как скорость оседания эритроцитов ($p=0,0097$; табл. 4).

3.2.3. Гемобиохимический профиль

Скрининг биохимических показателей крови продемонстрировал, что в анализируемые сроки происходило достоверное возрастание уровня общего белка ($p=0,0343$). Не так позитивна оказалась динамика активности щелочной фосфомоноэстеразы, возросшей до $278,8 \pm 18$ ед./л ($p=0,1288$), и мочевины, которая достигла пикового уровня – $12,7 \pm 0,8$ ммоль/л за весь период наблюдения ($p=0,0524$). Остальные исследуемые параметры с точки зрения статистической значимости отражали фоновую стабильность гемобиохимического статуса (табл. 5, 6). Однако это не означало, что на

протяжении недельного периода существования кишечного свища не сказалось на состоянии исследуемых параметров. Абсолютная их величина менялась в разной степени выраженности. Максимальные изменения касались уменьшения активности аспаратаминотрансферазы на 38% ($p=0,0456$), снижения билирубина на 24% и креатинина на 20%, а также возрастания активности аланинаминотрансферазы на 40% ($p=0,0447$), что наглядно демонстрируется при графической подаче информации (рис. 2).

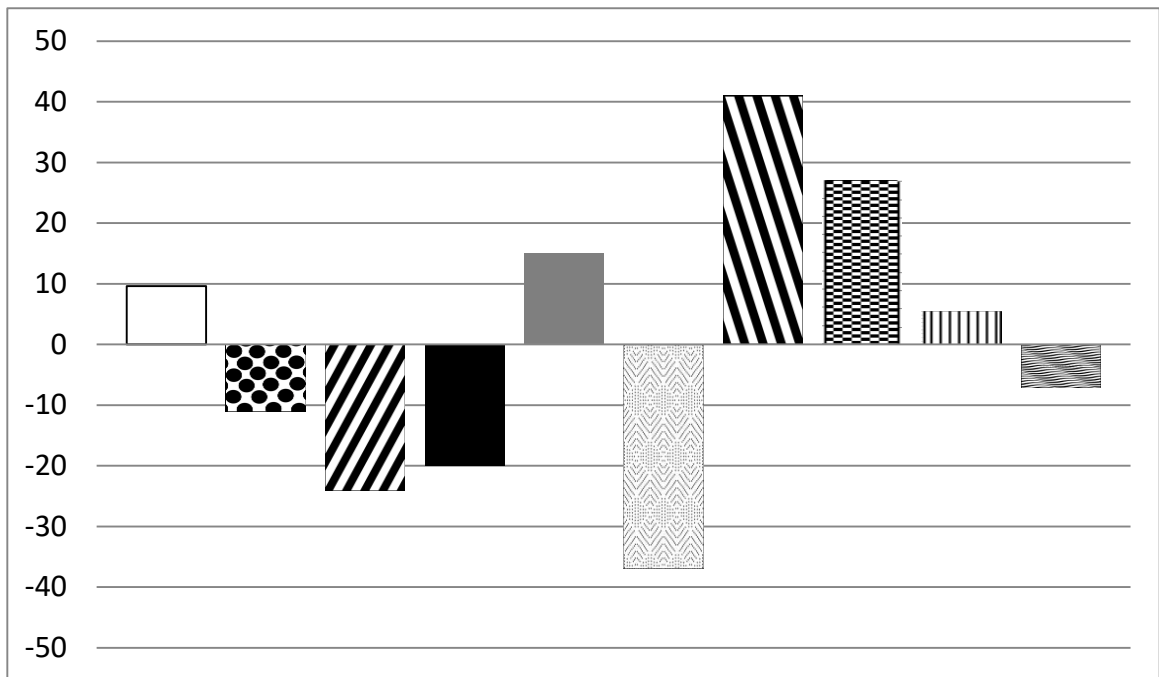


Рис. 2. Изменения биохимического профиля крови на 7 сутки традиционного лечения тонкокишечного свища

□ – общий белок; ▨ – глюкоза; ▩ – билирубин;
 ■ – креатинин; ▒ – щелочная фосфатаза; ▓ – АСТ; ▔ – АЛТ;
 ▤ – мочевина; ▥ – амилаза; ▦ – калий

Детальное изучение структуры анализируемых показателей обнажило более существенные изменения биохимических параметров. Так, у каждого четвертого больного общий белок был ниже физиологических значений – $54,6 \pm 2,9$ г/л. По сравнению с исходными данными чаще встречался высокий уровень креатинина – более 0,3 мкмоль/л ($p=0,6761$). Более чем в половине наблюдений содержание мочевины было выше нормы. Электролитный состав крови в структурном отношении имел те же патологические девиации, что и на предыдущем этапе исследования. Исключение составляло увеличение

числа больных, у которых была выявлена гипокалиемия ($p=0,0424$), и уменьшение тех, у кого имела место гипонатриемия ($p=0,0396$) и гиперкальциемия ($p=0,0412$; табл. 5, 6).

3.2.4. Оценка полиорганной дисфункции

К промежуточному этапу исследования оценка полиорганной дисфункции проводилась у 35 человек, что меньше по сравнению с начальными данными. Подобная убыль больных объяснялась тем, что к этому времени в 6 наблюдениях имел место летальный исход.

Рассматривая клинические и лабораторные критерии в качестве отражения функционального состояния витальных органов и систем, наблюдаемая их динамика свидетельствовала о том, что у всех пациентов имела место полиорганная дисфункция в той или иной степени выраженности. Структура мультисистемных нарушений практически не менялась в течение первой недели существования свища (табл. 5; рис. 3).

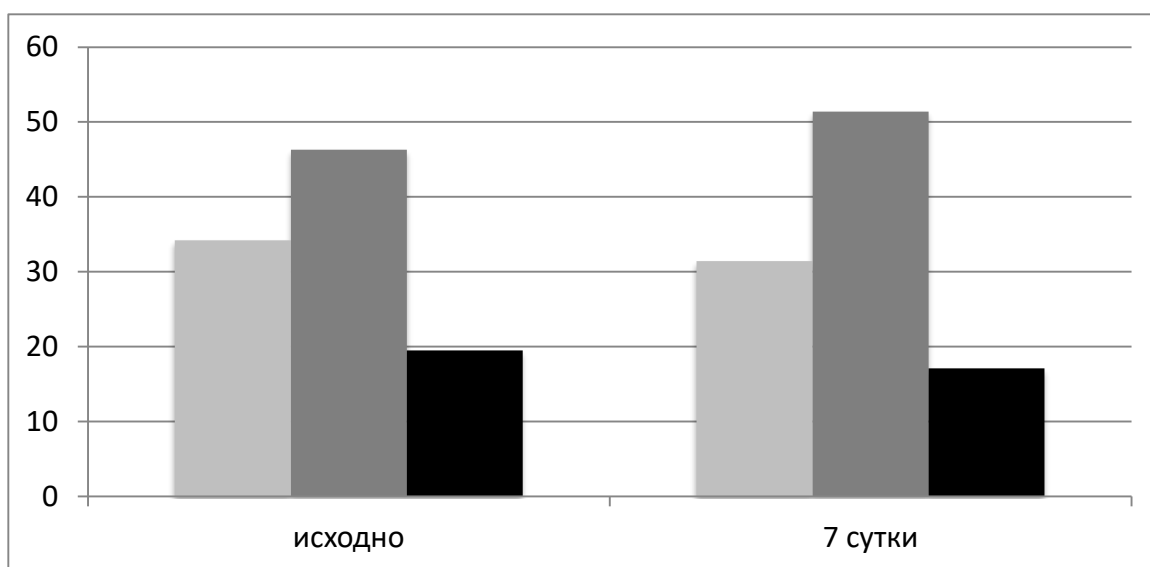


Рис. 3. Динамика полиорганной дисфункции при традиционном лечении тонкокишечного свища (□ – компенсация; ■ – субкомпенсация; ■ – декомпенсация)

В частности, значение систолического артериального давления составило $142,5 \pm 9,4$ мм Нг, отмечалась тахикардия ($105,3 \pm 6,1$ в минуту) и одышка ($23,2 \pm 2,1$ в минуту). В крови выявлен повышенный уровень билирубина ($23,7 \pm 1,5$ ммоль/л), аланинаминотрансферазы ($60,1 \pm 3,6$ ед./л) и

мочевины ($18,4 \pm 1,2$ ммоль/л) на фоне олигурии со сниженным суточным диурезом в пределах $650,8 \pm 36,2$ мл. Подобные изменения клинко-лабораторных показателей свидетельствовали о наличии субкомпенсированной стадии дисфункции сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной систем и печени, которая стала встречаться несколько чаще, по сравнению с исходным функциональным состоянием витальных органов ($p=0,0362$).

Совокупная характеристика мультисистемой дисфункции у пациентов анализируемой группы свидетельствует о том, что в течение недели традиционного лечения тонкокишечного свища наметилась позитивная тенденция их состояния. Произошло незначительное уменьшение числа больных, у которых была констатирована стадия декомпенсации полиорганной недостаточности. Для них были свойственны значимые отклонения от физиологической нормы, в том числе наблюдалась гипотония, при которой систолическое артериальное давление находилось в пределах $90,2 \pm 5,8$ мм Нг, выраженная тахикардия ($124,4 \pm 8,8$ в минуту), одышка ($31,6 \pm 2,1$ в минуту). При этом содержание билирубина в крови достигало субклинического уровня ($29,9 \pm 1,8$ ммоль/л), а количество общего белка ($44,5 \pm 1,3$ ммоль/л) свидетельствовало об ощутимой гипопротеинемии. Повышенной была величина креатинина $0,32 \pm 0,02$ мкмоль/л и щелочной фосфомоноэстеразы ($449,7 \pm 24,9$ ммоль/л).

Изложенные обстоятельства позволяют в полной мере характеризовать анализируемую группу в целом как серьезный контингент больных, у которых перспективы благополучного течения болезни на протяжении недельного периода хирургического лечения тонкокишечного свища остались предсказуемо довольно грустными.

3.3. Финальный этап исследования (28 сутки)

3.3.1. Клиническая семиотика

Анализ клинического материала показал, что к заключительному этапу исследования больных с тонкокишечным свищом абдоминальный болевой

синдром сохранял постоянный характер в половине наблюдений (55%, $p=0,0004$). Стало меньше тех, у кого общее состояние оценивалось средней степенью тяжести (25%), в то время как у трети пациентов оно оставалось стабильно тяжелым ($p=0,0065$). У большинства из них (75%) сознание было ясным ($p=0,0431$), у остальных, по-прежнему, отмечалось умеренное оглушение. На фоне позитивной динамики термометрических данных ($p=0,0293$) у 33% больных температура тела оставалась субфебрильной, и в одном случае наблюдалась лихорадка до $38,2^{\circ}\text{C}$.

Бледный и влажный кожный покров был актуален для 65% пациентов ($p=0,0199$). Некоторые из них (4 человека) имели патологическую заостренность черт лица в виде запавших глаз и щек. Оценивая функциональные показатели дыхания, отмечено, что в анализируемые сроки лечения в большинстве наблюдений удалось решить респираторные проблемы. Вдвое сократилось число лиц, у которых имелся жесткий характер дыхания с ослаблением его в нижних отделах легких и множественными рассеянными хрипами ($p=0,0467$). Зачастую (15%) у них имелась выраженная одышка в пределах 30 в минуту ($p=0,0389$), и в одном случае возникли показания для искусственной вентиляции легких.

На фоне наблюдавшейся у большинства больных стабильной гемодинамики у 35% пациентов все еще преобладала тахикардия свыше 90 ($p=0,0196$), и в одном случае – более 120 ударов в минуту. Снизившееся до уровня $120,3 \pm 2,5$ мм Нг среднее систолическое артериальное давление создавало картину «иллюзорного» благополучия, поскольку в ходе структурного анализа данного клинического индикатора было выяснено, что у больных анализируемой группы встречалась склонность к гипотонии ($p=0,0369$). У четверти пациентов он составил в среднем $107,4 \pm 3,2$ мм Нг. Функция выделительной системы не вызывала каких-либо опасений.

При оценке физикального состояния больных принципиально важным оставался факт того, что со стороны пищеварительной системы в целом не обнаружено существенной положительной динамики. Лишь у четверти

пациентов отсутствовали серьезные опасения со стороны абдоминальной сферы. В большинстве же наблюдений имел место в разной степени выраженности болевой синдром. Признаки пареза кишечника встречались значительно реже (30%; $p=0,0133$). В одном случае диагностировали распространенный перитонит в связи с несостоятельностью кишечного шва, по поводу которого было выполнено оперативное вмешательство.

Местно отмечалась слабopоложительная динамика в виде истечения отделяемого по фистуле в умеренном количестве ($290,4 \pm 12,1$ мл в сутки), а её размеры к этому времени сокращались до 1-2 см в диаметре. Вокруг свища сохранялись воспалительные изменения, включая гиперемию и инфильтрацию тканей без тенденции к распространению патологического процесса. Уменьшилась зона мацерации, замедлявшая репаративные реакции в ране, через которую открывался наружу свищевой ход.

3.3.2. Клинико-лабораторный статус

По результатам лабораторных методов исследования в анализируемые сроки отмечалась тенденция к сокращению лейкоцитоза до $[10,5 \pm 0,8] \times 10^9/\text{л}$. При этом доля пациентов с выраженным его уровнем – более $12 \times 10^9/\text{л}$, уменьшалась в два раза ($p=0,0412$). Количество палочкоядерных нейтрофилов сокращалось, оставаясь, однако, на высоком уровне – в пределах $16,3 \pm 1\%$. В большинстве наблюдений происходила стабилизация скорости оседания эритроцитов, которая, впрочем, все еще превышала клинически значимый порог – $34,6 \pm 2,5$ мм/час ($p=0,0447$). Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации сокращалось на 25%, главным образом, за счет сокращения на 32% доли больных с тяжелой степенью этого показателя ($p=0,0132$; табл. 4).

3.3.3. Гемобиохимический профиль

На данном этапе исследования биохимический анализ крови свидетельствовал о том, что на фоне традиционного лечения лишь по некоторым показателям наблюдалась компенсация функций витальных органов и систем. В частности, уровень глюкозы не превышал норму ($4,6 \pm 0,3$ ммоль/л; $p=0,0341$). Активность щелочной фосфатазы снижалась вдвое – до

135±9ед./л ($p=0,0432$), хотя у каждого второго пациента она все-таки оставалась выше 210 ед./л. В физиологических рамках находились показатели электролитного баланса (табл. 5, 6).

В остальном сегменте биохимического скрининга положение дел было не столь благополучным. Несмотря на нормальный средний уровень содержания общего белка крови – 65,3±4,3 ммоль/л, доля больных с гипопроотеинемией составила 66,7%, а это в 2,5 раза превышало частоту встречаемости подобной характеристики оцениваемого показателя на предыдущем этапе исследования. При детальном изучении «архитектоники» печеночных тестов выяснилось, что число пациентов с билирубинемией >20 ммоль/л возросло в 4,5 раза ($p=0,0489$). В трети наблюдений активность аланинаминотрансферазы превышала 38-40 ед./л. В каждом четвертом случае креатинин, как и прежде, выходил за референтные границы. Уровень мочевины достигал 10,7±0,7 ммоль/л, главным образом, за счет больных (18,2%), у которых её содержание соответствовало 16-20 ммоль/л. При этом в 9,1% наблюдений она была запредельной – выше 50 ммоль/л (табл. 5, 6).

Изменения биохимического профиля, которые произошли к 28 суткам лечения тонкокишечного свища, приобретают особую наглядность при графическом изображении имеющихся девиаций. Во-первых, по столбиковой диаграмме отчетливо прослеживается максимальная динамика таких показателей, как уменьшение гликемии на 25% и активность щелочной фосфомоноэстеразы на 52%, а также увеличение билирубина на 36% и активность аспартатаминотрансферазы на 37%. Во-вторых, если сопоставить эти данные с биохимическим профилем на предыдущем этапе исследования, то обнаружится противоположная направленность изменений практически всех изучаемых критериев. В конечном счете, даже имея ввиду, что указанные колебания в среднем исчислении по большей части происходили в физиологических границах, детальный расклад оцениваемых параметров свидетельствовал об определенном напряжении функционального статуса печени и мочевыводящей системы (рис. 4).

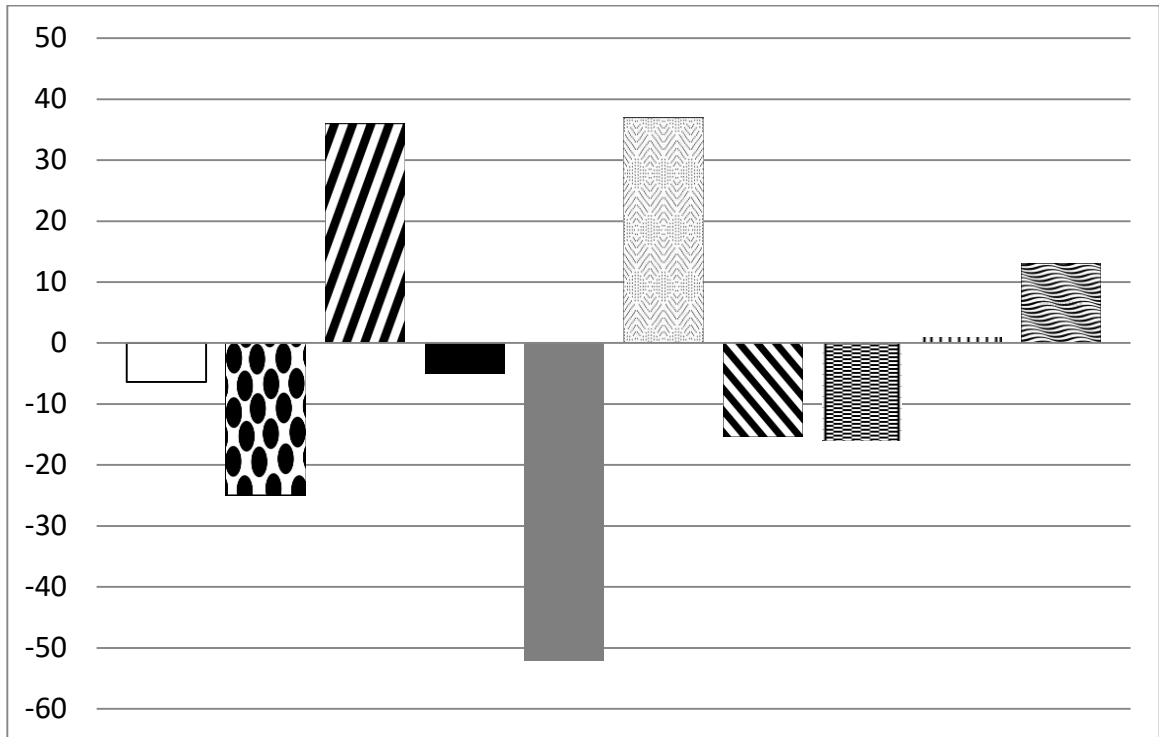


Рис. 4. Изменения гемобиохимического профиля на 28 сутки традиционного лечения тонкокишечного свища

□ – общий белок; ▨ – глюкоза; ▧ – билирубин;
 ■ – креатинин; ▒ – щелочная фосфатаза; ░ – АСТ; ▩ – АЛТ;
 ▤ – мочевины; ▮ – амилаза; ▨ – калий

3.3.4. Оценка полиорганной дисфункции

На финальном этапе исследования проведена оценка выраженности полиорганной дисфункции у 19 больных, что составило 46,3% от исходной совокупности пациентов анализируемой группы. Сокращение числа наблюдений было обусловлено летальным исходом у 11 человек. Ещё 5 пациентов к этому времени были выписаны в связи с выздоровлением.

Анализируя основные клинические и лабораторные показатели, можно отметить слабopоложительную динамику состояния больных с тонкокишечным свищом, имевших полиорганную дисфункцию. В течение рассматриваемого промежутка времени количество пациентов, у которых имели место признаки её субкомпенсации, снизилось на 14,7% ($p=0,0164$). О её наличии свидетельствовала тахикардия, сохраняющаяся в пределах $98,7 \pm 6,1$ в минуту, и одышка – $24,8 \pm 1,7$ в минуту, а также повышенный уровень билирубина ($26,6 \pm 1,7$ ммоль/л), мочевины (11,5 ммоль/л) и креатина

($0,19 \pm 0,02$ ммоль/л), отражавшие напряжение функционального статуса витальных органов и систем (табл. 7).

Таблица 7

**Динамика полиорганной дисфункции
при традиционном лечении тонкокишечного свища**

Стадия	1-2 сутки (n=41)	5-7 сутки (n=35)	28 сутки (n=19)
компенсации	14 (34,2%)	11 (31,4%)	3 (15,8%)*
субкомпенсации	19 (46,3%)	18 (51,4%)*	5 (26,3%)*
декомпенсации	8 (19,5%)	6 (17,2%)	4 (21,1%)*
отсутствует	–	–	7 (36,8%)

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования,
в остальных случаях $p > 0,05$

У четверых больных наблюдались глубокие расстройства сознания в виде оглушения, дезориентации в месте и времени, сниженное систолическое артериальное давление ($105,7 \pm 7,4$ мм Нг), пульс до $120,5 \pm 9,2$ ударов в минуту со слабым наполнением и напряжением, одышка – $26,7 \pm 2,3$ в минуту. На этом фоне содержание билирубина в крови оставалось на уровне $59,2 \pm 5,9$ ммоль/л, общий белок составлял $53,2 \pm 3,7$ г/л, а мочевины – $55,1 \pm 4,1$ ммоль/л. Подобные функциональные нарушения центральной нервной, сердечно-сосудистой систем, органов дыхания, печени и почек соответствовали стадии декомпенсации ($p=0,0445$; табл. 7).

3.4. Клиническая результативность

В конечном счете, успешность традиционного лечения тонкокишечного свища определялась выздоровлением 24 пациентов. При этом позитивный результат равновелико обусловлен чисто консервативной тактикой (10) и её сочетанием с оперативным вмешательством (11). В число благоприятных исходов включены еще 3 больных, у которых наблюдалась стойкая тенденция к самостоятельному закрытию свища (табл. 8).

Оперировано 18 человек. В 11 наблюдениях (61,1%) была выполнена резекция свищесущей петли тонкой кишки с восстановлением целостности пищеварительного тракта посредством межкишечного анастомоза по типу

«бок в бок». Внутривнутрибрюшинное зашивание тонкокишечного свища было сделано у 4 человек (22,2%), еще у 3 (16,7%) – удалось наложить обходной анастомоз, направленный на отключение кишечной фистулы.

Таблица 8

Клиническая результативность
традиционного лечения тонкокишечного свища(n=41)

Исход	абс.	%
Благоприятный	24	58,5
➤ полная ликвидация свища		
• при консервативном лечении	10	41,7
• оперативным путем	11	45,8
➤ стойкая тенденция к закрытию фистулы	3	12,5
Летальный	17	41,5
• при консервативном лечении	10	58,8
• на фоне оперативного пособия	7	41,2

На фоне традиционной лечебной тактики имели место витальные осложнения со стороны живота. В 1 эпизоде возникла кумулятивная форма послеоперационного перитонита с прогрессированием неблагоприятной абдоминальной симптоматики, что стало основанием для экстренной операции в виде релапаротомии с резекцией свищнесущей петли. У 6 человек развилась флегмона передней брюшной стенки, в 2 наблюдениях произошла эвентрация кишки через срединную рану. Во всех случаях потребовалось оперативное вмешательство для устранения возникших проблем.

Особое беспокойство было связано с тем, что 17 больных (41,5%) умерло. В 10 наблюдениях при лечении использовали только консервативные средства. В их числе у 8 смерть наступила на фоне алиментарного истощения, водно-электролитных расстройств и полиорганной недостаточности, скоротечное развитие которых не позволило проявить активную хирургическую тактику. У 2 развился инфаркт миокарда.

Среди 18 больных, у которых для лечения тонкокишечного свища проводили оперативное вмешательство, умерло 7 человек. У них выполняли резекцию несущей свищ петли (4), зашивание дефекта кишки

внутрибрюшинно (2), а также отключение кишечной фистулы путем наложения обходного межкишечного анастомоза (1). Причиной летального исхода была декомпенсация полиорганной дисфункции, которая развилась на фоне метаболических и водно-электролитных нарушений. В одном наблюдении смерть наступила в связи с острым коронарным синдромом. В общей сложности ко второму этапу исследования умерло 6 человек. На 28 сутки зафиксировано 11 летальных исходов, лишь 5 пациентов выписаны.

Средняя продолжительность пребывания больных анализируемой группы в стационаре составила $44,8 \pm 8,9$ койко-дней.

В качестве иллюстрации эффективности традиционной лечебной тактики по поводу свища тонкой кишки приводим клиническое наблюдение.

Пациент В., 48 лет, (ИБ № 1883) доставлен в хирургическое отделение городской больницы им. Н.А. Семашко по поводу закрытой травмы живота, обстоятельства и давность которой установить не удалось.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое, сознание сохранено, в пространстве и времени ориентирован, словесному контакту доступен; беспокоит боль в животе, общая слабость, головокружение, тошнота, позывы на рвоту; кожа бледная, влажная; дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, одышка – 19 в минуту. P_s – 120 в минуту слабых качеств, артериальное давление – 100/70 мм Hg; живот в дыхании не участвует, умеренно увеличен в объеме, резко болезнен и напряжен во всех отделах, положительные симптомы раздражения брюшины.

Диагностирован распространенный перитонит, по поводу которого выполнена срединная лапаротомия: из брюшной полости эвакуировано около 2 л крови со сгустками и умеренное количество кишечного содержимого; при ревизии обнаружено повреждение селезенки (произведена спленэктомия), нарушение целостности двух петель тонкой кишки на расстоянии 2,5 м от илеоцекального угла в виде разрыва её стенки и брыжейки (резекция тонкой кишки с формированием энтеро-энтероанастомоза двухрядным швом по типу «бок-в-бок»); тонкая кишка расширена до 4 см, стенка её гиперемирована, отечна с налетом фибрина. Выполнены тотальная назогастроинтестинальная интубация, перитонеальный лаваж 6 л раствора фурацилина и дренирование брюшной полости через контрапертуры в обеих подвздошных областях и левом подреберье.

После операции проводили интенсивное лечение антибактериальными препаратами (цефабол, метрогил), противовоспалительную, инфузионную, детоксикационную терапию, коррекцию водно-электролитных нарушений, а также переливание компонентов крови и парентеральное питание. На этом фоне состояние больного оставалось тяжелым. Помимо клинических признаков полиорганной дисфункции (тахикардия, одышка, гипотония, олигурия) в анализе крови отмечался лейкоцитоз $18,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильный сдвиг влево до палочкоядерных форм – 27%, нарастало содержание мочевины до 10,2 ммоль/л, и активность щелочной фосфоэстеразы до 303 ед./л и гипопроотеинемии до 59 г/л.

На 7 сутки после операции отмечено поступление кишечного отделяемого через контрапертуру в левой подвздошной области в связи с несостоятельностью кишечного шва, и по срочным показаниям выполнена релапаротомия, во время которой выявлен гной во всех отделах брюшной полости с примесью кишечного содержимого, петли тонкой кишки расширены до 5 см, стенка её гиперемирована, отечна, с налетами фибрина. В области анастомоза обнаружен дефект, из которого поступало кишечное содержимое. Выполнена резекция тонкой кишки с формированием нового энтероэнтероанастомоза двухрядным швом по типу «конец в конец», перитонеальный лаваж и дренирование брюшной полости через имеющиеся контрапертуры в обеих подвздошных областях.

В дальнейшем состояние пациента оставалось тяжелым. На 6 сутки после релапаротомии появилось кишечное отделяемое через срединную рану и контрапертуру в левой подвздошной области. Несформированный кишечный свищ вели консервативно в течение 12 суток, состояние пациента постепенно ухудшалось, нарастал лейкоцитоз ($22,8 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофильный сдвиг влево до палочкоядерных нейтрофилов (42%), увеличилась СОЭ до 50 мм/час. Дебит по фистуле составил около 900 мл в сутки.

В связи с бесперспективностью консервативных мер на 25 сутки послеоперационного периода больному выполнена очередная релапаротомия, при которой из брюшной полости эвакуировано до 300 мл гноя с кишечным содержимым, энтероэнтероанастомоз признан несостоятельным, выполнили его резекцию, приводящую и отводящую петли тонкой кишки вывели в виде подвесной илеостомы в левой подвздошной области. На фоне продолжающейся интенсивной терапии в послеоперационном периоде нарастали явления полиорганной недостаточности, и на 35 сутки от момента поступления в стационар наступил летальный исход.

3.5. Резюме

Оценивая результаты лечения тонкокишечного свища традиционными методами на протяжении трех этапов исследования, можно отметить, что изначальный соматический статус пациентов во многом настораживает в отношении перспектив. Состояние больных с позиции физикального обследования и результатов клинико-лабораторных методов диагностики существенно отклоняется от нормы. Во всех наблюдениях имели место признаки полиорганной дисфункции в различной стадии выраженности.

Ко второму этапу исследования происходит улучшение отдельных клинико-лабораторных показателей, хотя в целом ситуация остаётся сложной. Эти изменения наглядно отражает гемобиохимический профиль. По-прежнему, у большинства имеются нарушения функционального статуса витальных органов и систем в стадии суб- и декомпенсации. Справедливости ради стоит отметить, что наблюдаемые тенденции во многом объясняются тем, что этому времени умерло 6 пациентов, имевших крайнюю степень отклонений параметров, которые лежат в основе оценки мультисистемных нарушений. Данное обстоятельство сказалось на фактической стагнации в структуре полиорганной дисфункции у пациентов исследуемой группы. В дополнение к изложенному следует констатировать, что тонкокишечный свищ у большинства больных продолжал активно функционировать.

На финальном отрезке исследования кардинально исправить ситуацию не удалось. Треть больных находились в тяжелом состоянии с критическими показателями анализа крови и гемобиохимического профиля. У них выявлялись симптомы полиорганной дисфункции в стадии субкомпенсации и декомпенсации. Закрывать фистулу консервативно оказалось возможным лишь в четверти наблюдений, остальных оперировали. Каждый третий больной умер. Всё это создавало глубокую неудовлетворённость традиционной тактикой лечения тонкокишечного свища и нетривиальность желания активизировать поиск новых средств борьбы с этой грозной патологией.

Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОКТРЕОТИДА В ЛЕЧЕНИИ ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЦА

4.1. Стартовая характеристика наблюдений

4.1.1. Клиническая семиотика

В ближайшие 2-3 суток лечения тонкокишечного свища большинство пациентов (58,3%) жаловались на постоянную боль в животе. У основной их части, как и в предыдущей группе, состояние оценивалось как тяжёлое (62,5%). При заторможенности сознания отмечалась вялость, безразличие к окружающей обстановке, они неохотно вступали в контакт. Почти в половине наблюдений имел место субфебрилитет (45,5%). У троих отмечалась гипертермия выше 38°C, сопровождавшаяся профузным потом и потрясающим ознобом.

Внешний вид большинства пациентов характеризовался бледностью кожи и заостренностью черт лица (70,8%). У каждого четвертого имелся цианоз губ и видимых слизистых. В половине случаев для респираторной картины было свойственно жесткое дыхание с его ослаблением в нижних отделах легких и наличие рассеянных хрипов (45%), а также умеренная одышка до $22,1 \pm 2,1$ в минуту. Патологическое дыхание с усиленной работой вспомогательной дыхательной мускулатуры возникло у одного человека, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось умеренной тахикардией до 120 ударов в минуту. В одном эпизоде отмечалось сердцебиение >120 в минуту. Систолический компонент артериального давления в среднем составлял $128,5 \pm 5,1$ мм Нг. При этом у каждого четвертого пациента прослеживалась тенденция к гипертонии, а у трети больных, наоборот, понижение систолического давления ниже 110 мм Нг. Мочеиспускание практически у всех было свободным, в достаточном объеме ($1450,1 \text{ мл} \pm 15,2 \text{ мл}$) за исключением одного человека с олигурией.

На стартовом этапе исследования у большинства пациентов основной группы (91,7%) живот был мягким и умеренно болезненным при пальпации.

Язык у них был сухим, обложенным серым налетом. Парез кишечника, который сопровождался вздутием живота, запором, нарушением отхождения газов, а также исчезновением кишечных шумов, обнаружен в трети наблюдений. Пальцевое исследование прямой кишки выявило ослабление тонуса анального сфинктера и пустую ректальную ампулу.

Тонкокишечный свищ проецировался на брюшную стенку главным образом в зоне контрапертур в подвздошных областях или срединной послеоперационной раны. Обращали внимание признаки выраженного перифокального воспаления в виде яркой гиперемии, обширной зоны отека и местной гипертермии. Края фистулы были болезненны, инфильтрированы и умеренно кровоточивы. С первых суток открытия кишечного свища быстро развивалась мацерация кожного покрова. Отделяемое, поступавшее через фистулу, было обильным ($1071,7 \pm 61,3$ мл в сутки) в виде жидкого содержимого грязно-зеленого цвета с неприятным запахом, с примесью фибрина и некротически изменённых структур. Во всех наблюдениях имел место несформированный тип тонкокишечного свища, у 17 больных (70,8%) – низкий вариант его развития.

Подытоживая изложение «стартовой» клинической семиотики, следует отметить, что у больных сравниваемых групп в целом она не имела существенных отличий. Это свидетельствовало об однородности физикального статуса пациентов вне зависимости от проводимого лечения тонкокишечного свища.

4.1.2. Клинико-лабораторный статус

Клиническая картина получила значительное дополнение за счет информации клинико-лабораторных анализов. По нашим данным, у больных исследуемой группы отмечалось повышенное содержание лейкоцитов в пределах $[13 \pm 0,8] \times 10^9/\text{л}$. В большинстве случаев (60,9%) оно имело выраженную степень ($>12 \times 10^9/\text{л}$). У четверти пациентов этот показатель не выходил за рамки физиологической нормы. В 77,3% подобные девиации сопровождалась сдвигом лейкограммы влево до палочкоядерных форм –

свыше 6%, а скорость оседания эритроцитов достигала $39,3 \pm 2,5$ мм/час. Лейкоцитарный индекс интоксикации в среднем составил $5,7 \pm 0,3$. В каждом третьем наблюдении (36,4%) он был более 8,6, указывая на тяжелую и крайне тяжелую степень интоксикации. Важно, что данные изменения практически не отличались от аналогичных показателей, анонсируемых в начале лечения у больных предыдущей группы (табл. 9).

Таблица 9

Динамика лабораторных показателей крови
в лечении тонкокишечного свища при использовании октреотида ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования		
	1-2 сутки (n=27)	5-7 сутки (n=25)	28 сутки (n=18)
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$3,6 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,3^{**}$	$3,7 \pm 0,5$
Гемоглобин (г/л)	$105,5 \pm 7,3$	$104,2 \pm 4,1^{**}$	$109,8 \pm 7,2$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$13,0 \pm 0,8$	$11,2 \pm 0,7$	$9,5 \pm 0,6^*$
Эозинофилы (%)	$1,9 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,2$
Нейтрофилы (%)			
палочкоядерные	$11,0 \pm 0,8$	$13,8 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,4^{*.*.}$
сегментоядерные	$60,4 \pm 3,8$	$53,9 \pm 3,7$	$54,6 \pm 2,6^*$
Лимфоциты (%)	$23,4 \pm 1,5$	$22,2 \pm 1,3$	$29,6 \pm 1,9^{**}$
Моноциты (%)	$4,2 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,4^*$	$6,7 \pm 0,2^{*.*.}$
СОЭ (мм/час)	$39,3 \pm 2,5$	$39,0 \pm 2,6$	$32,6 \pm 2,1$
ЛИИ	$5,7 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,4^{**}$	$4,4 \pm 0,3^{**}$

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования,

** $p < 0,05$ – по сравнению с показателями при традиционном лечении,
в остальных случаях $p > 0,05$

Как и у больных, получавших традиционное лечение, в большинстве наблюдений стартовый статус показателей клинического анализа мочи не имел значительных отклонений от нормы. Лишь у 4,3% пациентов обнаружена глюкозурия. Беспокойство вызывало повышенное содержание форменных элементов крови в виде микрогематурии (66,7%), лейкоцитурии (15%), реже фиксировались эпизоды макрогематурии (4,2%). У трети больных имела место протеинурия на уровне $0,095 \pm 0,03$ г/л.

4.1.3. Гемобиохимический профиль

Оценивая величину биохимических показателей крови, которые были зафиксированы в начале лечения свища, можно сделать вывод о том, что все они соответствовали физиологическим значениям (табл. 10).

Таблица 10

Гемобиохимический профиль и его изменение
в лечении тонкокишечного свища при использовании октреотида ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования		
	1-2 сутки (n=27)	5-7 сутки (n=24)	28 сутки (n=16)
Общий белок (г/л)	61,4±4	67,2±4,1	66,7±4,2
Билирубин (мкмоль/л)	15,7±0,9	12,6±0,7	7,7±0,5*.*.*
Щелочная фосфатаза (ед/л)	233,3±14,4	207,6±12,7	250,7±14,2*.*.*
АСТ (ед/л)	33,2±2,8	20,2±2,1*	19,8±1,3
АЛТ (ед/л)	16,1±1,2	16,3±1,1	14,4±1,3
Мочевина (ммоль/л)	8,1±0,5	6,1±0,4*.*.*	7,3±0,3*
Креатинин (мкмоль/л)	0,1±0,06	0,09±0,07	0,08±0,06
Глюкоза (ммоль/л)	5,9±0,3	9,3±0,5*	5,5±0,3*
Амилаза (ед/л)	69,3±4,7	86,2±3*.*	77,8±4,8
Калий (ммоль/л)	4,4±0,3	4,6±0,3	4,9±0,3
Натрий (ммоль/л)	141,5±9,3	140,1±9,2	137,5±9,1
Кальций (ммоль/л)	2,1±0,1	1,8±0,09	2,2±0,1
Хлор (ммоль/л)	92,1±6,8	102,7±6,8	101,7±5,5

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования,

** $p < 0,05$ – по сравнению с показателями при традиционном лечении,
в остальных случаях $p > 0,05$

Вместе с тем, структурный анализ позволил выявить разную степень девиаций по многим из изучаемых параметров. Так, гипопротеинемия ниже 65 г/л имела в 65% наблюдениях. У 14,3% пациентов отмечено повышенное содержание глюкозы – $12,4 \pm 0,7$ ммоль/л. В четверти случаев имело место значимое (выше 21 ммоль/л) увеличение билирубина, а у каждого второго щелочная фосфатаза превышала референтные значения и в среднем составила $233,3 \pm 14,4$ ед./л. С подобным результатом коррелировало содержание мочевины, которая у каждого третьего исследуемого была выше физиологической грани и в среднем составила $14,2 \pm 0,7$ ммоль/л (табл. 11).

Структурный анализ гемобиохимического профиля и его изменение при использовании октреотида в лечении тонкокишечного свища

Показатель		Этап исследования		
		1-2 сутки (n=27)	5-7 сутки (n=24)	28 сутки (n=16)
Общий белок (г/л)	>65	7 (35%)	10 (52,6%)	5 (55,6%)
	55-65	9 (45%)	6 (31,6%)	4 (44,4%)
	<55	4 (20%)	3 (15,8%)*	0
Билирубин (мкмоль/л)	<21	13 (76,5%)	17 (89,5%)	9 (90%)***
	21-32	3 (17,6%)	1 (5,3%)	1 (10%)***
	>32	1 (5,9%)	1 (5,3%)	0***
Щелочная фосфатаза (ед./л)	<210	5 (50%)	4 (50%)	3 (50%)
	210-250	3 (30%)	3 (37,5%)	0
	>250	2 (20%)	1 (12,5%)	3 (50%)***
АСТ (ед./л)	<40	6 (66,7%)	6 (100%)	7 (100%)
	>40	3 (33,3%)	0	0
АЛТ (ед./л)	<38	17 (100%)	13 (92,9%)	10 (90,9%)
	>38	0	1 (7,1%)	1 (9,1%)
Мочевина (ммоль/л)	<8,3	13 (72,2%)	15(78,9%)***	9 (81,8%)
	8,3-16	3 (16,7%)	4 (21,1%)***	1 (9,1%)
	>16	2 (11,1%)	0***	1 (9,1%)
Креатинин (мкмоль/л)	<0,15	8 (88,9%)	5 (83,3%)	6 (100%)
	0,15-0,3	1 (11,1%)	1 (16,7%)	0
	>0,3	0	0	0
Глюкоза (ммоль/л)	5,5-8	12 (85,7%)	6 (66,7%)	4 (80%)*
	>8	2 (14,3%)	3 (33,3%)	1 (20%)*
	<3,3	0	0	0
Амилаза (ед./л)	<100	8 (80%)	9 (81,8%)**	3 (60%)
	>100	2 (20%)	2 (18,2%)**	2 (40%)
Калий (ммоль/л)	<3,5	5 (35,7%)	0	0
	3,5-5,5	7 (50%)	12 (80%)	5 (71,4%)
	>5,5	2 (14,3%)	3 (20%)	2 (28,6%)
Натрий (ммоль/л)	<136	1 (7,7%)	2 (12,5%)	2 (28,6%)
	136-145	8 (61,5%)	10 (62,5%)	4 (57,1%)
	>145	4 (30,8%)	4 (25%)	1 (14,3%)
Кальций (ммоль/л)	<2,15	6 (50%)	5 (100%)	4 (100%)
	2,15-2,5	6 (50%)	0	0
	>2,5	0	0	0
Хлор (ммоль/л)	<98	1 (11,1%)	2 (33,3%)	0
	98-107	7 (77,8%)	2 (33,3%)	3 (100%)
	>107	1 (11,1%)	2 (33,3%)	0

* – $p < 0,05$ по сравнению с первым этапом исследования,

** $p < 0,05$ – по сравнению с показателями при традиционном лечении, в остальных случаях $p > 0,05$

В ряде случаев показатели электролитного баланса также имели разнонаправленные отклонения. Чаще это касалось содержания ионов калия, в трети наблюдений была гипокалиемия (35,7%) и реже – гиперкалиемия (14,3%). Обращало внимание повышенное содержание ионов натрия у 30,8% пациентов и гипокальциемия – в половине наблюдений (табл. 11).

4.1.4. Оценка полиорганной дисфункции

Анализ, представленных клинико-лабораторных показателей, свидетельствует о том, что у всех больных исследуемой группы имелись признаки полиорганной дисфункции с различной степенью манифестации (рис. 5). В трети наблюдений отмечалась компенсация мультисистемных нарушений, которая не имела ярких клинических ориентиров. Состояние субкомпенсации, как и в сравниваемой группе, было характерно для 46,4% пациентов. Оно проявлялось тахикардией $102,6 \pm 6,1$ в минуту, одышкой $23,2 \pm 1,5$ в минуту, повышенным уровнем билирубина ($24,5 \pm 2,1$ ммоль/л), мочевины ($9,2 \pm 0,4$ ммоль/л), глюкозы ($8,1 \pm 0,6$ ммоль/л), щелочной фосфатазы ($235,4 \pm 12,1$ ед./л) на фоне олигурии $634,8 \pm 42,1$ мл (табл. 11).

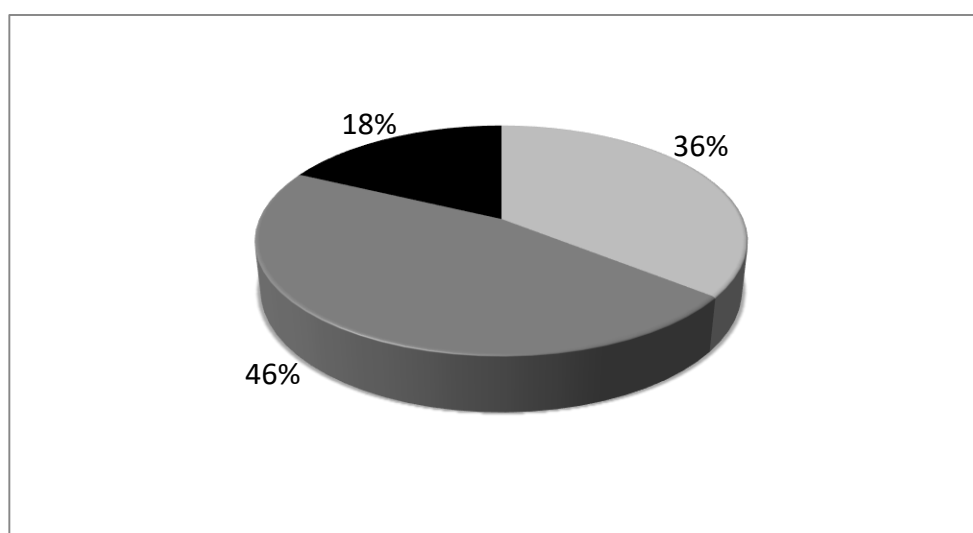


Рис. 5. Выраженность полиорганной дисфункции на стартовом этапе исследования при лечении тонкокишечного свища с использованием октреотида (□ – компенсация; ■ – субкомпенсация; ■ – декомпенсация)

У пятерых выявлены признаки декомпенсации полиорганной дисфункции, которая выражалась оглушением, гипотонией с систолическим

компонентом в $102,4 \pm 7,2$ мм Нг, тахикардией ($125,6 \pm 8,9$ в мин.), одышкой ($30,1 \pm 2,1$ в мин.). У больных была гипербилирубинемия ($63,1 \pm 4,5$ ммоль/л), повышенное содержание мочевины ($17,9$ ммоль/л), креатинина ($0,312 \pm 0,01$ мкмоль/л), выраженная гипопропротеинемия ($44,7 \pm 2,5$ г/л).

Сопоставляя выраженность полиорганной дисфункции у пациентов анализируемой группы с аналогичной характеристикой больных, лечившихся традиционно, можно сделать вывод о том, что каких-либо статистических значимых отличий между ними по данному параметру не усматривалось.

4.2. Промежуточный этап исследования (7 сутки)

4.2.1. Клиническая семиотика

Анализ клинических данных показал, что к исходу первой недели лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида у половины больных ($52,2\%$) все еще сохранялась постоянная ноющая боль в животе ($p=0,0009$). У них же общее состояние оценивалось как тяжелое ($p=0,0283$). В $17,4\%$ наблюдений имела место заторможенность сознания ($p=0,0224$). Реже встречалась гипертермия выше 38°C ($p=0,0286$), чаще наблюдался субфебрилитет (41%) ($p=0,0403$).

У большинства пациентов кожа оставалась бледной ($73,9\%$; $p=0,0199$), отсутствовала выраженная одышка ($p=0,0426$). Только у 2 человек имело место патологическое диспноэ, служившее показанием к использованию искусственной вентиляции легких ($p=0,0038$). Позитивная динамика наблюдалась и со стороны гемодинамических показателей. У большинства больных в анализируемые сроки удалось купировать тахикардию ($56,5\%$; $p=0,0367$). На треть увеличилась доля лиц с систолическим артериальным давлением в пределах $124,6 \pm 8,2$ мм Нг ($p=0,0415$), и лишь у двоих было отмечено критическое его снижение (ниже 80 мм Нг). В целом же соматический статус анализируемых больных позитивно отличался не только от исходных характеристик, но и от пациентов, лечившихся традиционно.

При физикальном обследовании выявлено, что у большинства исследуемых лиц купировался парез кишечника ($p=0,0094$). Только у двух

человек имелась вялая перистальтика, не отходили газы и отсутствовал стул($p=0,0067$). У большей части пациентов, не смотря на умеренную боль в животе, он оставался мягким, участвовал в дыхании (87%), без симптомов раздражения брюшины ($p=0,0023$). Если же эта симптоматика и рассматривалась как проблемная, то она встретилась в 2,5 раза реже, чем у больных в группе сравнения ($p=0,0057$).

Оптимизм ситуации в целом придавал и факт того, что у большинства пациентов несформированный тонкокишечный свищ, открывавшийся на переднюю брюшную стенку через гнойную полость (72,7%), характеризовался скудным (дебит – $210,4 \pm 12,2$ мл в сутки) истечением кишечного содержимого. Перифокально наблюдался заметный регресс воспалительных изменений в виде уменьшения болевых ощущений и гиперемии, сокращения зоны отека и инфильтрации тканей, а также мацерации кожи, окружавшей фистулу. В самой полости раны происходило очищение поверхности и заполнение её яркими мелкозернистыми грануляциями.

4.2.2. Клинико-лабораторный статус

По прошествии недельного срока лечения общий анализ крови характеризовался уменьшением лейкоцитоза в среднем до $[11,2 \pm 0,7] \times 10^9/\text{л}$. При этом двукратно сокращалось число тех, у кого он был выше $12 \times 10^9/\text{л}$. Сохранялся сдвиг лейкоцитарной формулы влево (78%) с $13,8 \pm 0,8\%$ палочкоядерных форм. Подобная «неприглядность» гемограммы встречалась на 25% реже по сравнению с больными группы сравнения ($p=0,0632$). Скорость оседания эритроцитов достигла максимума – $39,0 \pm 2,6$ мм/час. На этом фоне лейкоцитарный индекс интоксикации ожидаемо демонстрировал свою незыблемость, оставаясь на пиковом уровне значений – $5,7 \pm 0,4$. Однако по сравнению с лечившимися традиционно он был практически в два раза меньше, и подобное встречалось значительно реже ($p=0,0029$; табл. 9).

4.2.3. Гемобиохимический профиль

В анализируемые сроки лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида прослеживалась благоприятная ситуация

относительно динамики большинства биохимических показателей. В отличие от больных группы сравнения, где в течение этого времени отмечалась тенденция к ухудшению ряда критериев (повышенный уровень фосфомоноэстеразы и аланинаминотрансферазы, мочевины и калия) у пациентов анализируемой группы имела место стабильность оцениваемых параметров, их величина оставалась в рамках физиологических значений.

Более наглядно девиации изучаемых параметров визуализируются посредством столбиковой диаграммы, изображающей изменение биохимического профиля. На фоне использования октреотида в лечении тонкокишечного свища наблюдалось значимое увеличение глюкозы (на 36%) и амилазы (20%). В то же время отмечалось снижение уровня билирубина (20%), мочевины (25%) и активности аспартатаминотрансферазы (рис. 6).

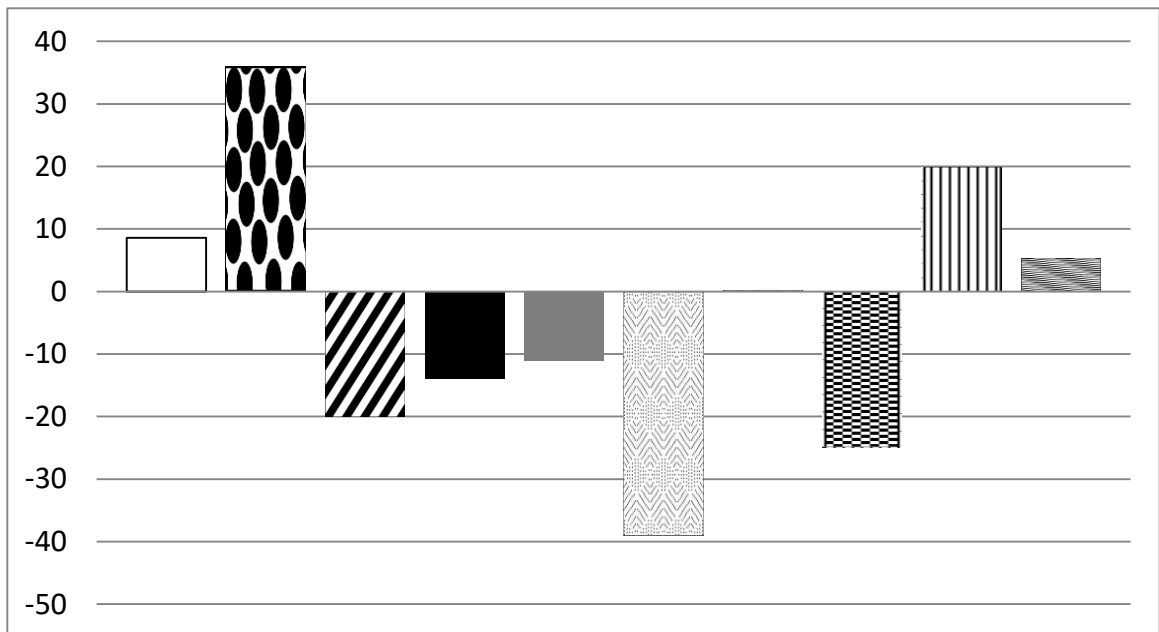


Рис. 6. Изменения биохимического профиля крови на 7 сутки лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида

□ – общий белок; ▨ – глюкоза; ▩ – билирубин;
 ■ – креатинин; ▒ – щелочная фосфатаза; ▓ – АСТ; ▔ – АЛТ;
 ▘ – мочевина; ▧ – амилаза; ▨ – калий

В ряде случаев динамика оцениваемых критериев соответствовала тому, что происходило при традиционном лечении свища. Это касалось билирубина, креатинина и аспартатаминотрансферазы. Другие параметры (глюкоза,

аланинаминотрансфераза, щелочная фосфомоноэстераза, мочевины и K^+) менялись в противоположном направлении.

Представляется важным анализ динамики структурной составляющей гемобиохимических критериев. По нашим данным, отмечалось существенное сокращение числа пациентов, имевших гипопропротеинемию ($p=0,0457$), гипербилирубинемия ($p=0,0648$), высокое содержание мочевины в крови ($p=0,0316$) и повышенную (>250 ед./л) активность щелочной фосфомоноэстеразы ($p=0,0517$; табл. 10, 11). Такая направленность гемобиохимических преобразований выглядела намного позитивнее по сравнению с тем, как она лицезрелась у больных предыдущей группы, включая более существенную стабилизацию детоксикационной функции печени, о чем свидетельствует динамика, в первую очередь, креатинина и мочевины (табл. 11). Изложенное свидетельствует о том, что используемый лечебный комплекс, включая введение октреотида, позволяет поддерживать основные характеристики гомеостаза на должном уровне.

4.2.4. Оценка полиорганной дисфункции

На 7 сутки лечения на фоне октреотида под нашим наблюдением находилось 26 пациентов, что по сравнению с предыдущим этапом исследования на 2 человека меньше, которые к этому сроку умерли.

Оценивая физикальные параметры и биохимический статус в целом, среди больных исследуемой группы отмечалось увеличение доли лиц с признаками полиорганной дисфункции в стадии компенсации (57,7%; $p=0,0312$). У них на фоне недельного существования тонкокишечного свища клинические показатели не имели значимых отклонений от нормы (рис. 7).

В ряде случаев (у 30,8%) больных со стороны системы дыхания отмечалась умеренно выраженная инспираторная одышка ($22\pm 1,6$ в минуту) и тахикардия не более 100 ударов в минуту. Лабораторные индикаторы этих пациентов находились в пределах референтных колебаний. У них же отмечены отклонения биохимических показателей в виде повышенных значений билирубина ($25,6\pm 1,7$ ммоль/л), аланинаминотрансферазы ($93,2\pm 6,2$ ммоль/л),

креатинина ($0,16$ мкмоль/л), мочевины ($12,6 \pm 0,8$ ммоль/л) и гипопроteinемии ($56 \pm 3,2$ ммоль/л). Величина оцениваемых параметров манифестировала стадию субкомпенсации нарушений функционального статуса печени и мочевыделительной системы. По сравнению с исходными характеристиками полиорганной дисфункции число «проблемных» больных было меньше (рис. 7). Такой же позитив наблюдался и при сопоставлении мультисистемных нарушений между сравниваемыми группами. На фоне использования октреотида значительно уменьшалось число пациентов с субкомпенсированной полиорганной дисфункцией ($p=0,0089$).

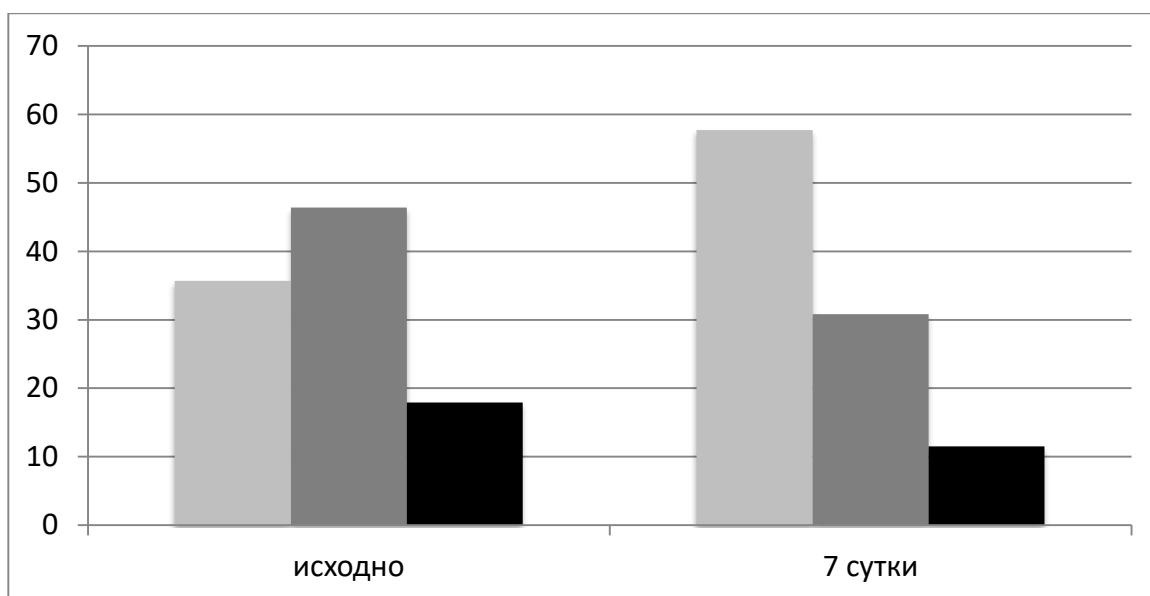


Рис. 7. Динамика полиорганной дисфункции при лечении тонкокишечного свища с использованием октреотида

(□ – компенсация; ■ – субкомпенсация; ■ – декомпенсация)

У трех человек наблюдалась декомпенсация полиорганной дисфункции (рис. 7). Она сопровождалась нарушениями центральной нервной системы в виде оглушения сознания, вялости, адинамии. Также страдала гемодинамика, проявляющаяся гипотонией с величиной систолического компонента $107,5 \pm 6,3$ мм Нг, выраженной тахикардией $119,3 \pm 7,8$ в минуту. Помимо этого, имели место одышка до $30,2 \pm 2,1$ в минуту, высокий уровень билирубина ($31,1 \pm 2,3$ ммоль/л), креатинина ($0,29 \pm 0,02$ мкмоль/л), мочевины ($18,7 \pm 1,6$ ммоль/л) и гипопроteinемия ($50,6 \pm 3,2$ г/л; табл. 10, 11).

4.3. Финальный этап исследования (28 сутки)

4.3.1. Клиническая семиотика

К конечному этапу исследования физикальный статус больных анализируемой группы имел выраженную положительную динамику. У большинства пациентов абдоминальный болевой синдром полностью купировался (77,8%; $p=0,0105$). При ясном сознании ($p=0,0263$) и нормальной температуре тела в 88,2% наблюдений состояние оценивалось как удовлетворительное ($p=0,0283$).

Заметно преобразался внешний облик пациентов. Бледная окраска кожи встречалась в трети наблюдений ($p=0,0199$). Лишь у 11,1% больных отмечалось жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах легких, с единичными сухими рассеянными хрипами ($p=0,0466$). У остальных если и имелась одышка, то она носила умеренный характер – не более 22 в минуту ($p=0,0432$), что выгодно отличалось от сравниваемой группы, когда в каждом пятом наблюдении (20%) она еще превышала 23 в минуту.

Существенно улучшились показатели деятельности сердечно-сосудистой системы. У многих больных надежно купировалась тахикардия (89%; $p=0,0367$), пульс имел удовлетворительные качества и не превышал 90 в минуту. Среднее систолическое артериальное давление было стабильным – $125,8 \pm 5$ мм Нг ($p=0,0415$). По отношению к пациентам группы сравнения, у которых в 5 раз чаще встречались выраженная гипотония, сопровождавшаяся тахикардией, наблюдаемая гемодинамика у больных на фоне лечения октреотидом оказалась гораздо более благоприятной.

Данные физикального обследования свидетельствовали о явных благополучных тенденциях в абдоминальной сфере. У всех пациентов язык был влажным, без налетов ($p=0,0237$), живот – безболезнен и мягкий при пальпации. Симптомов раздражения брюшины не выявлялось вовсе ($p=0,0275$), аускультативно определялась нормальная перистальтика ($p=0,0057$), отсутствовали проблемы со стулом и отхождением газов ($p=0,0263$). Здесь уместно напомнить, что у больных, лечившихся

традиционно, в аналогичный период наблюдений абдоминальная картина была не столь радужной, у большинства из них имелась боль в животе, часто отмечался парез кишечника, а в одном случае развился перитонит, послуживший поводом для экстренной операции.

Позитивной была динамика процесса заживления свища, который чаще всего, открываясь наружу через гнойную рану небольших размеров на передней брюшной стенке, сопровождался умеренными воспалительными перифокальными изменениями. Практически полностью регрессировали явления дерматита. На этом фоне наблюдалась активная эпителизация и рубцевание. Дебит по кишечной фистуле был скудным ($86,4 \pm 7,2$ мл в сутки) и отделяемое из свища в течение суток не выходило за пределы одной типовой марлевой повязки. У нескольких пациентов и вовсе отмечалось самостоятельное полное закрытие кишечной фистулы.

4.3.2. Клинико-лабораторный статус

Результаты клинико-лабораторного анализа крови свидетельствовали о снижении лейкоцитоза до $[9,5 \pm 0,6] \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0412$), двукратном уменьшении числа палочкоядерных нейтрофилов до $7,5 \pm 0,4\%$, как относительно предшествующего этапа наблюдения ($p=0,0276$), так и по сравнению с предыдущей группой в тот же период исследования ($p=0,0001$). При средней величине скорости оседания эритроцитов $32,6 \pm 2,1$ мм/час доля пациентов с клинически благоприятным порогом этого показателя (<20 мм/час) увеличилась более чем в два раза, а по сравнению с больными из предыдущей группы – даже трехкратно. Лейкоцитарный индекс интоксикации снизился на 23%, в среднем составил $4,4 \pm 0,3$, и был в два раза меньше, чем у больных, лечившихся традиционно ($p=0,0071$; табл. 9).

4.3.3. Гемобиохимический профиль

В конечной фазе исследования удалось стабилизировать большинство биохимических показателей. Так, у 55,6% больных были полностью компенсированы белковые потери. Уровень гипергликемии снизился на 41% ($p=0,0456$). Значимо уменьшилось содержание билирубина ($p=0,0084$).

Аналогичным позитивом характеризовалась динамика активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что выгодно отличало анализируемых пациентов от больных группы сравнения, у которых в каждом третьем наблюдении оцениваемые показатели все еще превышали норму. Мочевина и креатинин не выходили за рамки физиологических значений, уменьшились на 32% ($p=0,0416$) и 41,8% соответственно в противовес тому, что происходило у больных, у которых на фоне традиционного лечения наблюдались эпизоды тяжелой уремии с концентрацией мочевины свыше 50 ммоль/л и все еще высоким уровнем креатинина (табл. 10,11). Отмечая изменения в лучшую сторону практически всех биохимических показателей, в динамике гемобиохимического профиля наблюдался контраст лишь относительно тенденции к повышению активности щелочной фосфатазы до $250,7 \pm 14,2$ ед./л ($p=0,0478$).

Содержание электролитов в крови статистически значимо не менялись, и это можно было объяснить, по крайней мере, двумя обстоятельствами – минимальными потерями кишечного содержимого через свищ на фоне антисекреторного действия октреотида, которые потенцировались возможностями инфузионной терапии. При традиционном ведении больных с тонкокишечным свищом подобного, как правило, не наблюдалось, поскольку в 67% случаев в анализируемые сроки так и не были восполнены те или иные электролитные нарушения (табл. 10, 11).

Позитивные изменения биохимического профиля, наблюдаемые к 28 суткам лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида, наглядно отражаются посредством графического изображения. К этому времени достигается его полная стабильность. Из общей согласованности значимо меняются лишь содержание глюкозы и билирубина, уменьшение которых можно объяснить стойким переходом метаболических процессов в анаболическую фазу. Если же сравнить изменения гемобиохимического профиля у больных обеих групп, то их отличия видны невооруженным глазом. К исходу четвертой недели лечения свища наблюдаемая на фоне октреотида

стабильность оцениваемых показателей противопоставляется хаотичности девиаций биохимических параметров при традиционной тактике, которые сохраняются даже с учётом того, что к этому времени умерли пациенты с наибольшими гемическими отклонениями (рис. 8).

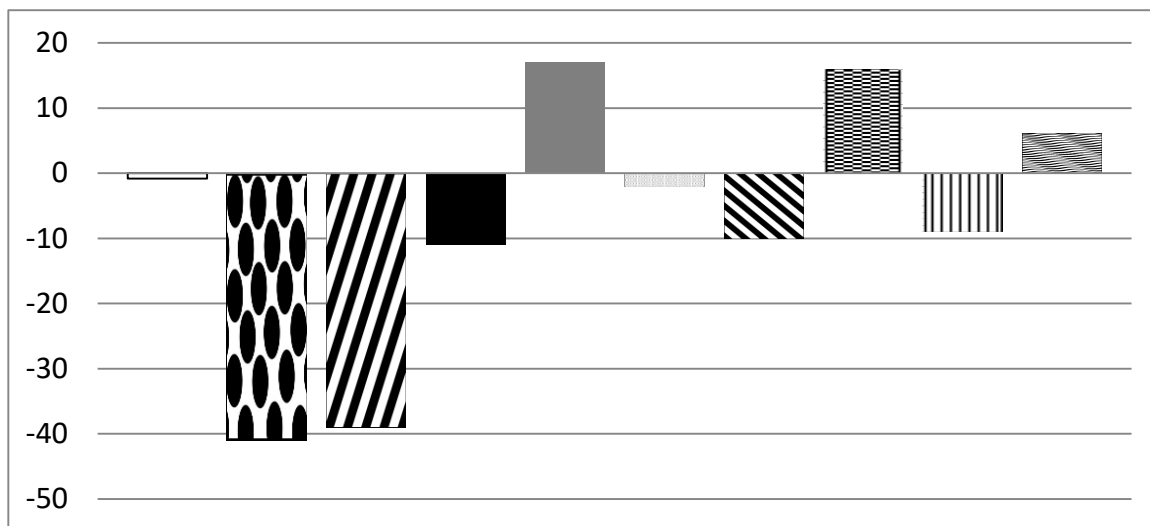


Рис. 8. Изменения гемобиохимического профиля на 28 сутки лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида

□ – общий белок; ▨ – глюкоза; ▩ – билирубин;
 ■ – креатинин; ▒ – щелочная фосфатаза; ▒ – АСТ; ▒ – АЛТ;
 ▒ – мочевины; ▒ – амилаза; ▒ – калий

4.3.4. Оценка полиорганной дисфункции

На заключительном этапе исследования у 20 больных провели оценку выраженности полиорганной дисфункции, что составило 71,4% от исходного количества пациентов основной группы. Сокращение их количества наблюдалось за счет возникшего летального исхода у трех человек, еще три пациента к этому времени были выписаны в связи с выздоровлением.

Оценивая клинические и биохимические показатели в плане наличия мультисистемой дисфункции у больных анализируемой группы можно с уверенностью констатировать положительные изменения этого критерия. По сравнению с предыдущим этапом исследования в подавляющем большинстве наблюдений (80%) полиорганные нарушения отсутствовали. Важнейший вклад в данную ситуацию внесла позитивная динамика, в первую очередь,

стабилизация со стороны абдоминально-спланхической сферы, исключившая биорганность (дисфункция желудочно-кишечного тракта и брюшины), которая фактически закладывала мультисистемные нарушения на фоне существования кишечного свища.

Среди оставшихся 4 больных у двоих имела место компенсация полиорганной дисфункции ($p=0,0346$). У них при наличии сохраняющихся явлений энтеральной недостаточности типа периодически появляющейся боли в животе, его вздутия и прекращение отхождения газов и задержки стула, а также признаков пареза кишечника на обзорных рентгенографических снимках органов брюшной полости все значимые клинические, клинко-лабораторные и гемобиохимические индикаторы, характеризующие функциональный статус других витальных органов и систем были стабилизированы (табл. 12).

Таблица 12

Динамика полиорганной дисфункции
при лечении тонкокишечного свища с использованием октреотида

Стадия	1-2 сутки (n=28)	5-7 сутки (n=26)	28 сутки (n=20)
компенсации	10 (35,7%)	15 (57,7%)*	2 (10%)***.***
субкомпенсации	13 (46,4%)	8 (30,8%)***	2 (10%)**
декомпенсации	5 (17,9%)	3 (11,5%)	0
отсутствует	—	—	16 (80%)

* – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования,

** – по сравнению с первым этапом исследования,

*** – по сравнению с аналогичным этапом исследования предыдущей группы, в остальных случаях $p > 0,05$

На этом фоне трёхкратно уменьшилось число больных ($p=0,0249$), у которых имела место субкомпенсация полиорганной дисфункции. Для них были свойственны умеренно выраженные психоневрологические девиации в виде эмоционального и двигательного возбуждения, дыхательной недостаточности с признаками акроцианоза и одышки до $23,1 \pm 1,5$. Увеличенные чуть выше верхней границы нормы значения билирубина

($22,7 \pm 1,9$ ммоль/л), аланинаминотрансферазы ($44,1 \pm 2,2$ ммоль/л), мочевины ($9,1 \pm 0,5$ ммоль/л), а также гипопроотеинемия ($55,9 \pm 3,1$ г/л) свидетельствовали о функциональных нарушениях со стороны печени. В отличие от группы сравнения среди больных, у которых при лечении тонкокишечного свища использовали октреотид, признаки декомпенсации полиорганной недостаточности не обнаруживались вовсе (табл. 12).

4.4. Клиническая результативность

Среди пациентов, у которых патогенетическую основу лечения тонкокишечного свища составило использование октреотида, в большинстве наблюдений ($82,1\%$; $p=0,0018$) наступило выздоровление, что в 1,4 раза эффективнее по сравнению с традиционной тактикой. Причем у 16 из них происходило спонтанное закрытие свища, а еще 7 больных выписаны в удовлетворительном состоянии с незначительным дебитом по открытой кишечной фистуле при полной уверенности в самостоятельном её закрытии. Это подтвердилось при контрольном осмотре пациентов через 1 месяц после выписки из стационара. Ни у одного из пациентов не потребовалось какого-либо оперативного вмешательства по поводу свища (табл. 13).

В 3 наблюдениях послеоперационный период осложнился флегмоной передней брюшной стенки, с которой, в конечном счете, удалось справиться. Умерло 5 человек ($17,9\%$) ($p=0,0252$), что статистически значимо отличалось от традиционной тактики. У двух пациентов причиной смерти стала полиорганная дисфункция, развившаяся на фоне алиментарного истощения, водно-электролитных и метаболических нарушений. Двое больных скончались в результате острого коронарного синдрома. Еще в одном случае летальный исход наступил вследствие выраженных гемодинамических расстройств, вызванных расслоением аневризмы грудного отдела аорты, что было подтверждено на секции. Таким образом, лишь в двух наблюдениях смерть пациентов можно было напрямую связать с функционированием тонкокишечного свища. Длительность стационарного лечения составила $44,6 \pm 8,8$ койко-дня.

Клиническая результативность лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида (n=28)

Исход	абс.	%
Благоприятный	23*	82,1*
➤ полная ликвидация свища		
• при консервативном лечении	16*	69,6*
• оперативным путем	0*	0*
➤ стойкая тенденция к закрытию фистулы	7	30,4
Летальный	5*	17,9*
• при консервативном лечении	5	100
• на фоне оперативного пособия	0	0

* – $p < 0,05$ по сравнению с традиционной тактикой; в остальных случаях $p > 0,05$

Наблюдаемый позитив клинической результативности объясняется способностью октреотида повышать вероятность благополучного заживления кишечной раны в неблагоприятных условиях, например, при перитоните. Исследуемый препарат через сложные гормонопосредованные физиологические механизмы создает состояние дигестивного покоя, что приводит к выздоровлению [Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., 2018].

В качестве иллюстрации благоприятного исхода при лечении свища с использованием октреотида, приведем клиническое наблюдение.

Пациент В., 71 г. (ИБ №2404), доставлен в хирургическое отделение городской больницы им. Н.А. Семашко по поводу ножевого ранения живота через сутки от момента получения травмы. При поступлении состояние тяжелое, в сознании, в месте и времени ориентирован, выражено психомоторное возбуждение, но к своему состоянию относится критично; кожа бледная, дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с частотой 18 в минуту; пульс – 105 в минуту, слабого наполнения, артериальное давление 140/85 мм Нг; температура тела 37,7°C; живот не вздут, мягкий, болезненный. В правой боковой области передней брюшной стенки на уровне пупка имеется колото-резаная рана 1,5×0,6 см. Выполнена первичная хирургическая её обработка, во время которой установлен проникающий характер ранения. После верхнесрединной лапаротомии при ревизии брюшной полости обнаружено повреждение тонкой кишки и её брыжейки на расстоянии 150 см от илеоцекального угла с некрозом кишечника протяженностью 160 см. Петли тонкой кишки расширены до 4-5 см,

гиперемированы, отечные с налетами фибрина. Выполнена обширная резекция 2 м тонкой кишки с формированием энтероэнтероанастомоза двухрядным швом по типу «бок в бок», тотальная назогастроинтестинальная интубация, перитонеальный лаваж 5 л раствора фурацилина, дренирование брюшной полости через контрапертуры в правом подреберье и обеих подвздошных областях.

На фоне проводимой в ближайшем послеоперационном периоде интенсивной терапии наблюдалось ухудшение лабораторных показателей в виде нарастания лейкоцитоза до $18 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильного сдвига влево до 21% палочкоядерных нейтрофилов, увеличения скорости оседания эритроцитов до 40 мм/час и нарастания гипопроотеинемии до 55 г/л.

На 4 сутки после операции через контрапертуру в правой подвздошной области стало поступать кишечное отделяемое. В связи с отсутствием клиники перитонита принято решение вести больного консервативно с назначением октреотида по 1,0×3 раза в сутки подкожно в течение 10 дней. При этом наблюдалось постепенное улучшение состояния пациента. Дебит по фистуле неуклонно в течение 5 дней уменьшался с 950 до 50 мл в сутки. Спустя неделю пациент активизировался, стал передвигаться по отделению самостоятельно, а еще через 7 дней перешел на полное пероральное питание. К этому времени стабилизировались клинико-лабораторные биохимические показатели. К 24 дню лечения произошло спонтанное закрытие кишечного свища. На 34 сутки от момента поступления в стационар больной выписан в удовлетворительном состоянии.

4.5. Резюме

Анализ клинического материала при трехэтапном хронометрическом дизайне исследования позволил наглядно оценить результаты лечения свища тонкой кишки с использованием октреотида. На исходном рубеже наблюдений физикальный статус пациентов отражал тяжесть их состояния. Клинико-лабораторные показатели существенно отклонялись от плоскости нормальных значений. Обращали внимание лейкоцитоз и девиации ряда биохимических показателей, что вполне объяснялось обильными потерями по кишечной фистуле, которая преимущественно носила характер осложненного несформированного свища. У всех пациентов наблюдались признаки полиорганной дисфункции различных степеней выраженности.

По нашим данным, к седьмым суткам лечения происходит улучшение клинических и лабораторных показателей, хотя в целом они все еще выходят из диапазона нормальных значений, о чем свидетельствуют данные

гемобиохимического профиля. Это связано с тем, что на фоне октреотида отмечается более уменьшение дебита по свищу, что позволяет в большинстве наблюдений стабилизировать состояние больных. В этой когорте увеличилась доля лиц с полиорганной дисфункцией в стадии компенсации.

На финальном отрезке исследования (28 сутки) на фоне использования октреотида намечается явная положительная динамика клинических и лабораторных показателей. В частности, при вполне благополучной физикальной картине, когда происходит стремительное сокращение кишечного отделяемого по свищу, а сама фистула активно эпителизируется и рубцуется, индикаторы общего анализа крови и гемобиохимического профиля отличаются завидной стабильностью. Подобного нельзя было отметить у пациентов, лечившихся традиционно. У них на фоне всё ещё активно функционирующего свища в крови наблюдается «палочкоядерный» лейкоцитоз, повышенный уровень билирубина, мочевины и высокий индекс лейкоцитарной интоксикации. Поэтому больные с выраженными признаками полиорганной дисфункции встречаются там в 3 раза чаще.

Учитывая изложенное, можно полагать, что включение октреотида в комплексное лечение свища тонкой кишки приводит к гарантированным позитивным результатам в виде улучшения клинико-лабораторного статуса больных. В конечном счёте выздоровление наступает в 1,4 раза чаще со спонтанным закрытием свища тонкой кишки без оперативного пособия, а летальный исход наблюдается в 2,3 раза реже.

Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОБЛЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЦА

5.1. «Риски и шансы» и статистическое моделирование

5.1.1. Стартовый этап

Вполне очевидно, что для достоверности выводов об эффективности и целесообразности использования того или иного метода лечения, в частности, тонкокишечного свища, необходимо объективно оценить однородность сравниваемых групп по всем изучаемым клинико-лабораторным показателям. Для этого были использованы стандартные наиболее распространенные непараметрические методы статистики Манна-Уитни и χ^2 Пирсона. По нашим данным, из 112 анализируемых критериев различия между группами были достоверны лишь по 3 клиническим признакам (окраска кожи – $p=0,0199$, частота сердечных сокращений – $p=0,0171$, диурез – $p=0,0163$). Данное обстоятельство наглядно демонстрирует, что сравниваемые группы являются сопоставимыми с вероятностью ошибки $p < 0,05$. На этом возможности предвидения проблем с помощью указанных методов статистики исчерпываются.

Вместе с тем важным представляется объективный прогноз рисков неблагоприятного исхода в ранние сроки лечения. Эта идея реализована с помощью метода статистического моделирования, основанного на расчете относительного риска и отношения шансов. После обработки 352 вариантов все тех же оцениваемых нами 112 критериев посредством общепринятых методов статистики выявлены значимые различия в динамике 74 клинико-лабораторных признаков, которые составили основу для создания матрицы вероятности возникновения проблем. Она была подвергнута процедуре расчета относительного риска и отношения шансов. После сортировки размещенных на шкале рисков цифровых значений исследуемых критериев в соответствии с правилами интерпретации модели, которая использована для анализа влияния патологических возмущающих воздействий, клинико-лабораторные признаки распределены на 3 группы [Славин М.Б., 1989].

Нами оценивалась вероятность развития двух вариантов неблагоприятного течения болезни: необходимость оперативного лечения (невозможность самостоятельного закрытия свища) и летальный исход. В том случае, когда величина предикторов соответствует 1 в плане проблем лечения свища, его прогностическая значимость отсутствует. Применительно к вынужденному производству операции с целью ликвидации тонкокишечного свища (первая статистическая модель) среди таких предикторов оказались 27 симптомов, в т.ч. мраморность кожи, её иктеричность, везикулярное дыхание в легких, учащенный и жидкий стул, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитной массе (МСНС) от 300 до 380 г/л, протромбиновый индекс выше 142%. Относительно вероятности летального исхода (вторая статистическая модель) таковыми стали 10 критериев, в т.ч. мраморность кожи и её иктеричность, а также одышка не более 16 в минуту, величина протромбинового индекса в пределах 78-142%. Иными словами, несмотря на явный патологический характер указанных симптомов, на них нет смысла заострять внимание в надежде спрогнозировать летальные перспективы на данном этапе болезни.

В соответствии с сутью метода статистического моделирования при величине оцениваемых показателей менее 1 прослеживается высокий риск развития неблагоприятного исхода на фоне использования октреотида. Симптомкомплекс, характеризующий необходимость оперативного лечения свища – невозможность спонтанного его закрытия (первая статистическая модель), включал существование «активной» кишечной фистулы не более 14 суток, тахикардию в пределах 90-120 ударов в минуту, отсутствие стула, а также ситуацию, когда требуется переливание свежезамороженной плазмы в объеме более 5000 мл (рис. 9).

В отношении второй статистической модели (вероятность возникновения летального исхода) комплекс значимых симптомов включал пульс не более 90 ударов в минуту, вялую перистальтику, отсутствие стула и газов, достаточный диурез (свыше 700 мл в сутки), мутную мочу при

макроскопическом исследовании, а также группу крови III (B) и резус-положительный фактор (рис. 10).

Интерпретация изложенного сводится к тому, что на фоне использования октреотида совокупность перечисленных симптомов свидетельствует о необходимости оперативного пособия для ликвидации тонкокишечной фистулы (первая статистическая модель) и указывает на риск развития летального исхода (вторая статистическая модель).

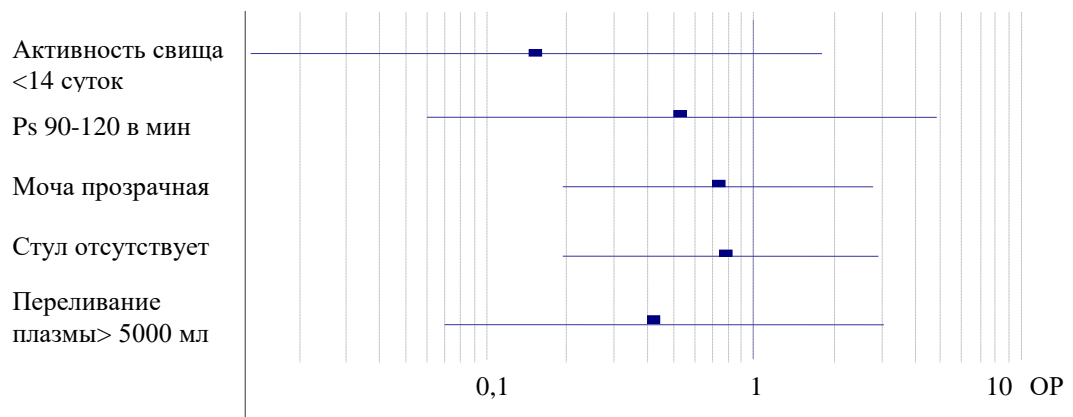


Рис. 9. Предикторы первой модели со значением риска менее 1 на первом этапе лечения тонкокишечного свища

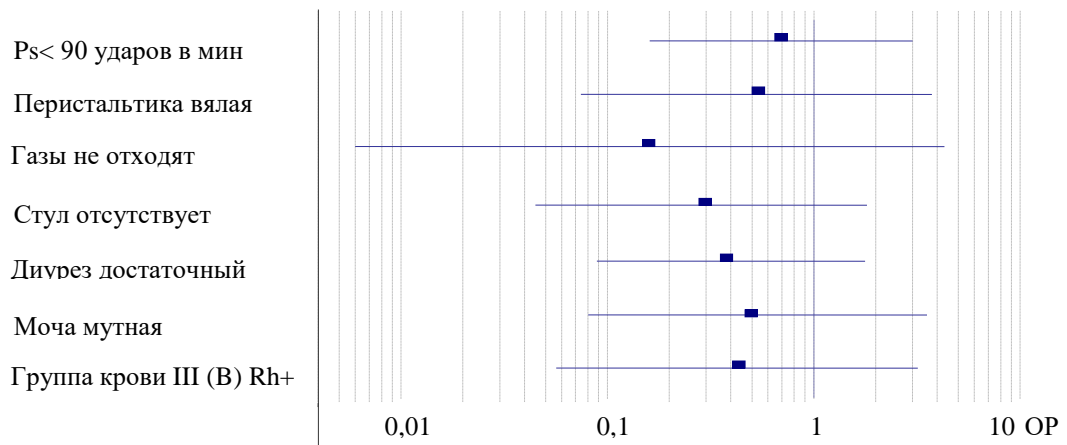


Рис. 10. Предикторы второй модели со значением риска менее 1 на первом этапе лечения тонкокишечного свища

Противоположная ситуация статистического моделирования, когда величина оцениваемых критериев превышала 1, свидетельствовала о том, что вероятность проблемного развития болезни имела прямую корреляционную связь с использованием традиционных методов лечения кишечного свища.

При этом перечень симптомов, указывающий на необходимость оперативного лечения кишечного свища (первая статистическая модель), оказался довольно большим. Наряду с признаками, характеризующими благополучность состояния пациента, в состав верифицированного симптомокомплекса вошли параметры, которые имели отклонения от физиологической нормы: дыхание, ослабленное в нижних отделах легких, олигурия в пределах 300-700 мл в сутки, мутная моча, наличие в ней бактерий в большом количестве, величина протромбинового индекса менее 78%. Именно их наличие в сочетании другими, казалось бы, клинически менее значимыми признаками позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать необходимость хирургического вмешательства для ликвидации кишечного свища (рис. 11).

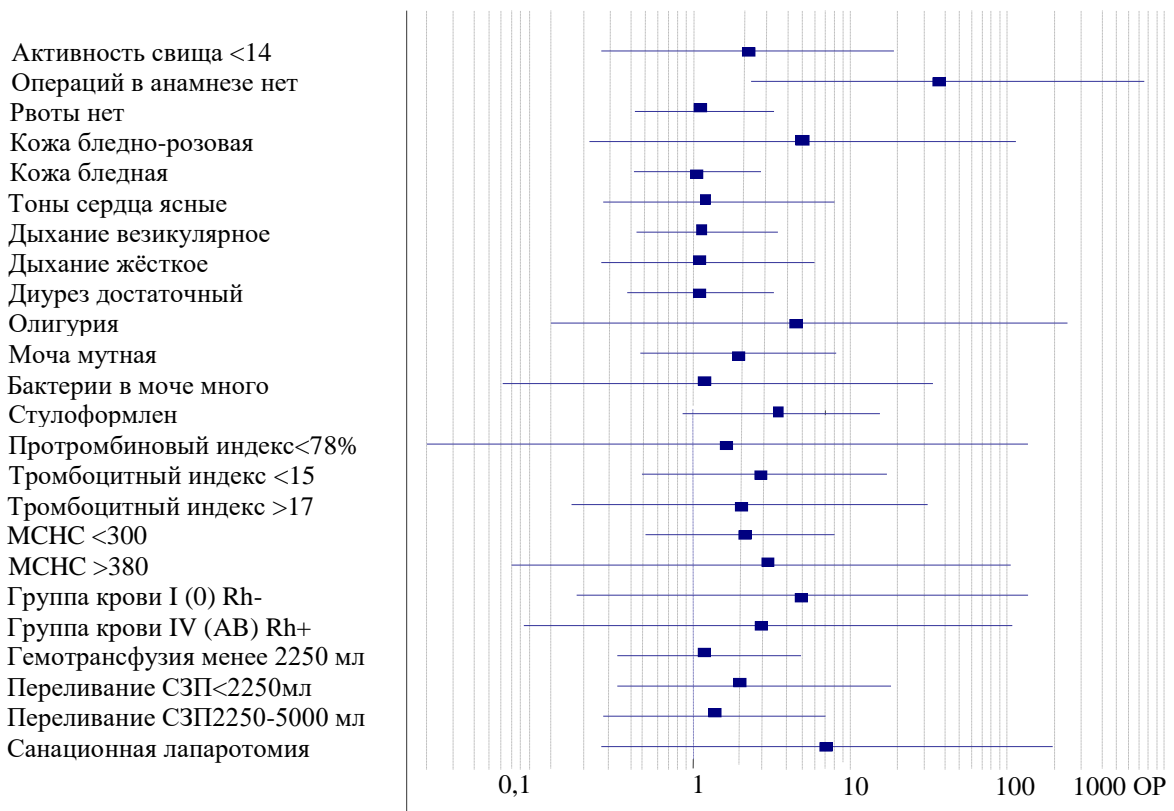


Рис. 11. Предикторы первой модели со значением риска более 1 на первом этапе лечения тонкокишечного свища

Для реализации второй модели значительной оказалась совокупность таких признаков, как бледно-розовый цвет кожи, иктеричность склер, протромбиновый индекс менее 78%, переливание эритроцитной массы в объеме более 5000 мл, величина тромбоцитного индекса (PDWC) менее 15,

уже предпринятая попытка оперативного вмешательства в виде резекции или отключения свищнесущей петли, а также повышающая риски IV группа крови (AB) с положительным резус фактором (рис. 12).

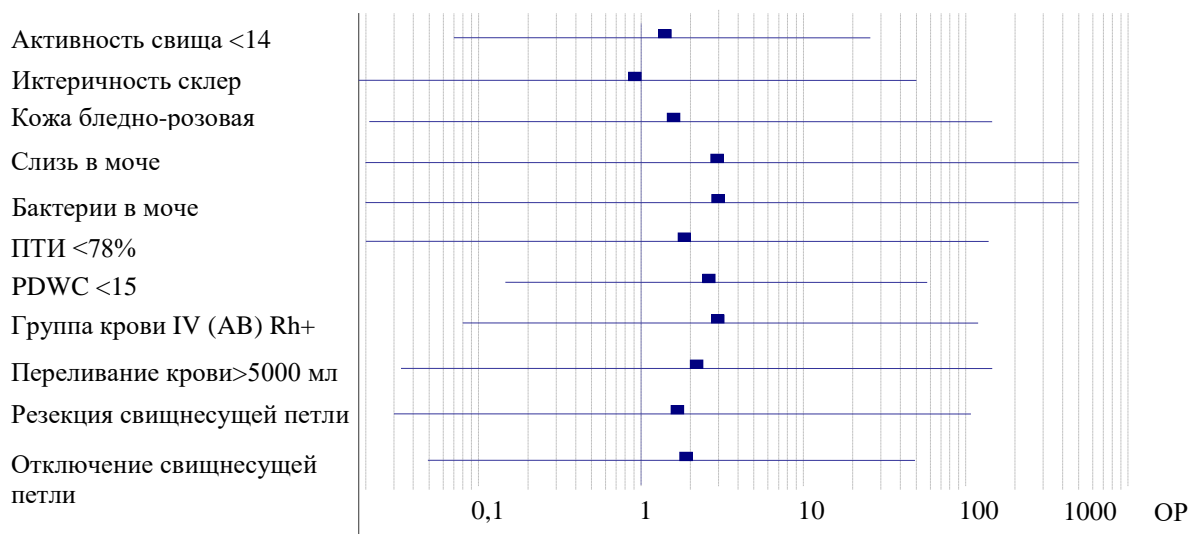


Рис. 12. Предикторы второй модели со значением риска более 1 на первом этапе лечения тонкокишечного свища

Резюмируя представленную информацию, следует заметить, что обозначенные симптомокомплексы содержат на первый взгляд вполне «благополучные» признаки. Их можно игнорировать или принимать как данность. В любом случае благодаря методике статистического моделирования выбор этих симптомов проходил абстрагировано, объективно. С другой стороны, важно понимать, что выводы, которые проистекают из полученных результатов, базируются не на каком-то отдельно взятом признаке. Определяющим является именно сочетание указанных симптомов. Для понимания изложенного необходимо учитывать еще одно обстоятельство. Речь идет о стартовом состоянии пациента, когда только что появился свищ, и пока еще нет существенного его влияния на витальные органы и системы и, следовательно, нет клинических проявлений их дисфункции, которые фиксировали и учитывали при статистической обработке материала.

5.1.2. Промежуточный этап

Основываясь на методе статистического моделирования, анализ результатов исследования показал, что при оценке вынужденной

необходимости оперативного вмешательства с целью ликвидации тонкокишечного свища или невозможности спонтанного его закрытия (первая статистическая модель) на данном этапе исследования среди оцениваемых параметров оказалось 55 признаков, величина которых равна 1. В их числе количество лимфоцитов в периферической крови $<12 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – менее 1%, тромбоциты от 0,108 до 0,282, время кровотечения по Дьюку <3 минут, мочевины <8 ммоль/л, присутствие в моче различных солей (ураты, оксалаты, фосфаты), слизи и других клинико-лабораторных параметров. Перечисленные параметры не имели прогностической значимости в отношении предвидения необходимости хирургической операции.

Применительно к вероятности летального исхода (вторая статистическая модель) выделен перечень, включающий 25 признаков с подобной прогностической характеристикой. Среди них оформленный стул, наличие в моче фосфатов в небольшом количестве и дрожжевых грибков, тромбоциты $<0,108$, время кровотечения по Дьюку <3 минут, активность аланинаминотрансферазы <40 ед./л, объем отделяемого по интестинальному зонду до 500 мл. Все перечисленные критерии имели минимальную прогностическую значимость в отношении «предвидения» летального исхода. Поэтому на данном этапе исследования при прогнозировании проблем, связанных с тонкокишечными свищами, отмеченный перечень клинических и клинико-лабораторных признаков можно игнорировать.

В соответствии с проведенным нами статистическим анализом при величине предикторов более 1 прогнозируется неблагоприятное течение болезни на фоне использования традиционного комплекса лечебных мероприятий. Перечень этих признаков весьма обширен – 37 вариантов анализированных клинических и клинико-лабораторных параметров. Среди них сохраняющаяся боль в животе, тошнота и рвота, одышка свыше 30 дыхательных движений в минуту, вздутие живота, вялая перистальтика или полное её отсутствие, не отхождение газов, отсутствие стула, активность аланинаминотрансферазы более 40 ед./л, содержание мочевины в сыворотке

крови в пределах 8,3-16 ммоль/л, гипо- и гиперкальциемия на фоне длительного существования свища, при котором потери химуса требовали переливание свежезамороженной плазмы в объеме 2250 мл. Их наличие указывает на необходимость оперативного вмешательства (рис. 13).

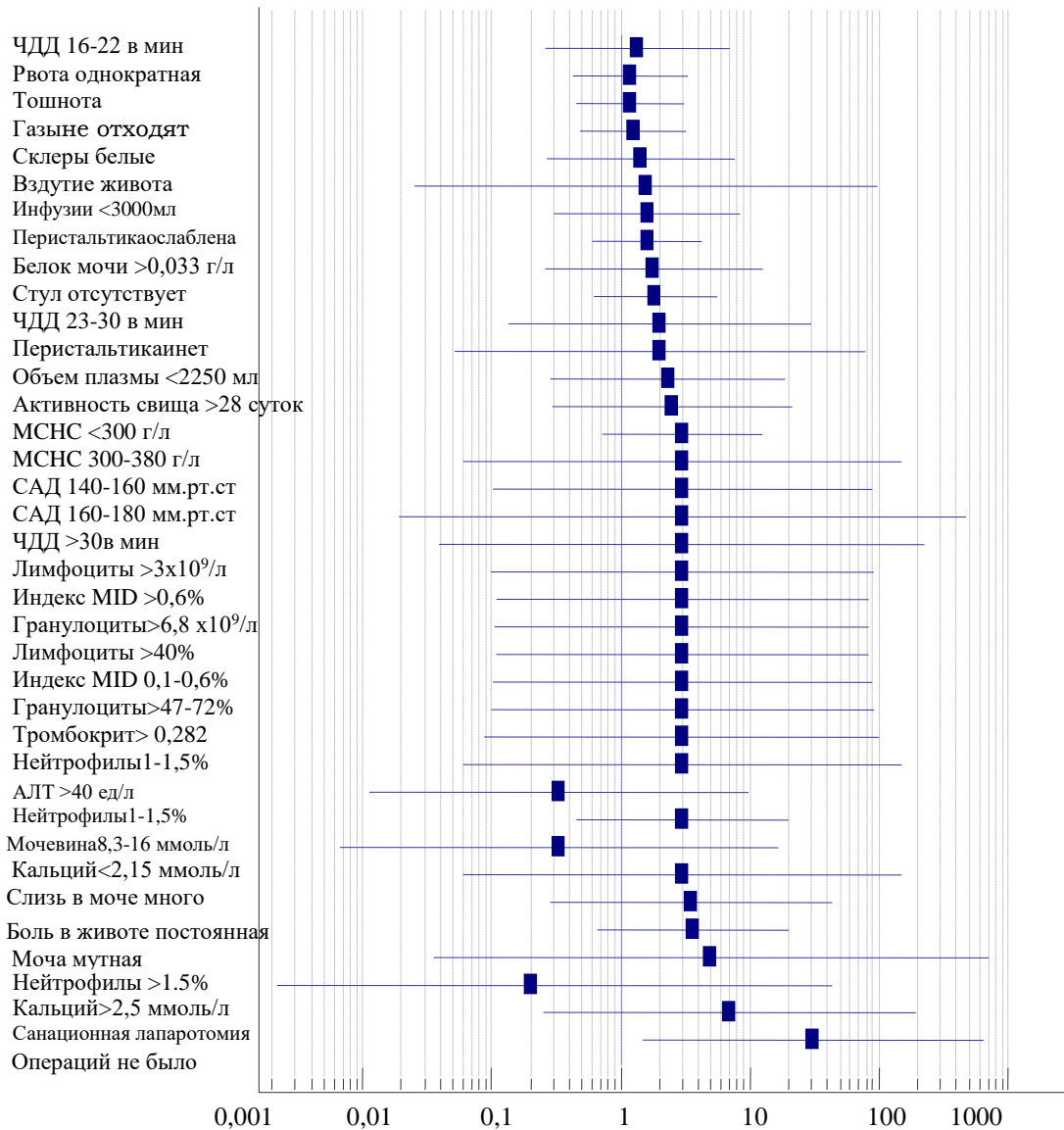


Рис. 13. Предикторы необходимости оперативного вмешательства на 7 сутки традиционного лечения тонкокишечного свища

Анализируя риски и шансы вероятности летального исхода во второй статистической модели, выявлен симптомокомплекс из 9 клинических и клинико-лабораторных параметров. Наличие боли в животе, ослабление перистальтики и отсутствие стула, уремия при нормальном уровне кальция в

крови, которые имели место на фоне выполненной резекции или отключения свищесущей кишки в качестве решения имеющихся проблем, с высокой долей вероятности прогнозируют неблагоприятный исход (рис. 14).

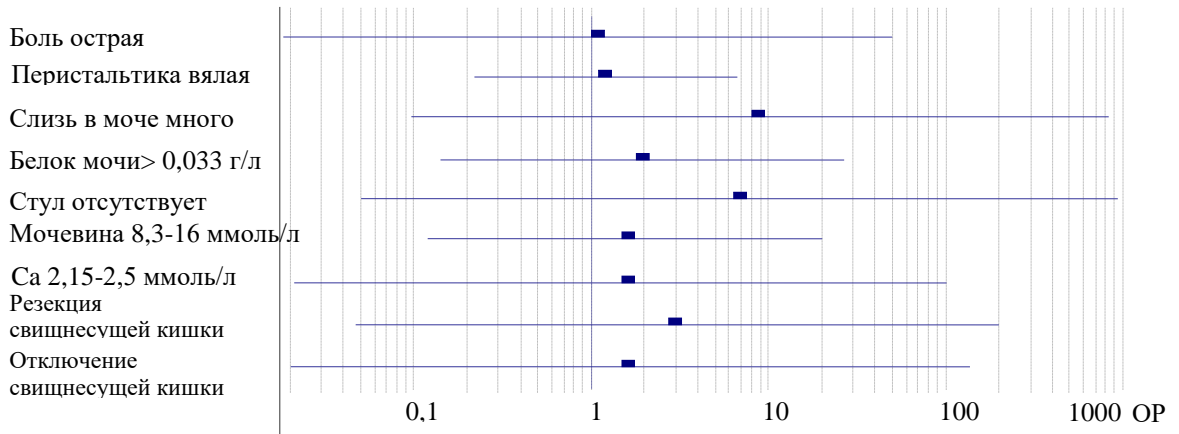


Рис. 14. Предикторы вероятности развития летального исхода на 7 сутки традиционного лечения тонкокишечного свища

Иначе выглядит прогностическая ценность других симптомов. Совокупность тех предикторов, которые оказались в плоскости значений менее 1 в соответствии с методом статистического моделирования имеют высокую вероятность неблагоприятного течения болезни на фоне использования октреотида. Комплекс таких симптомов, сигнализирующих о необходимости оперативного лечения (первая статистическая модель), включал длительное (более 2 недель) существование «активного» свища тонкой кишки, наличие мутной мочи, переливание свежзамороженной плазмы в пределах 2250 мл для восполнения потерь по фистуле (рис. 15).

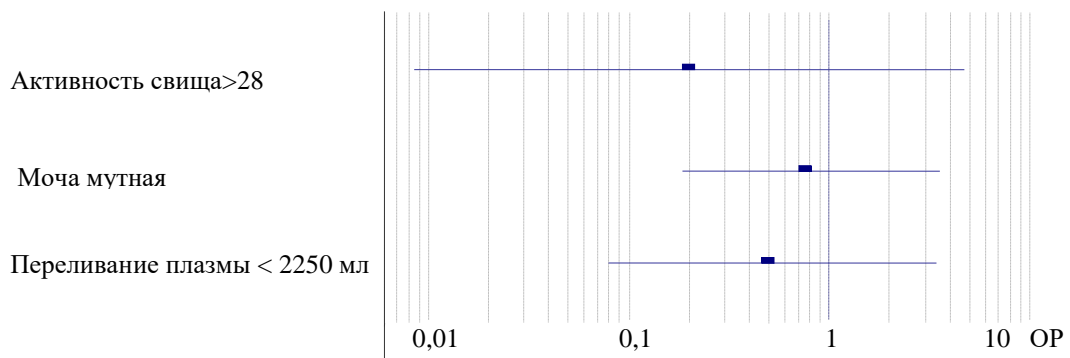


Рис. 15. Предикторы необходимости оперативного вмешательства на 7 сутки лечения тонкокишечного свища с помощью октреотида

В свою очередь сочетание таких симптомов, как боль в животе, одышка в пределах 23-29 дыхательных движений в минуту, не отхождение газов и макроскопически мутная моча прогнозируют высокую вероятность летального исхода во второй статистической модели (рис. 16).

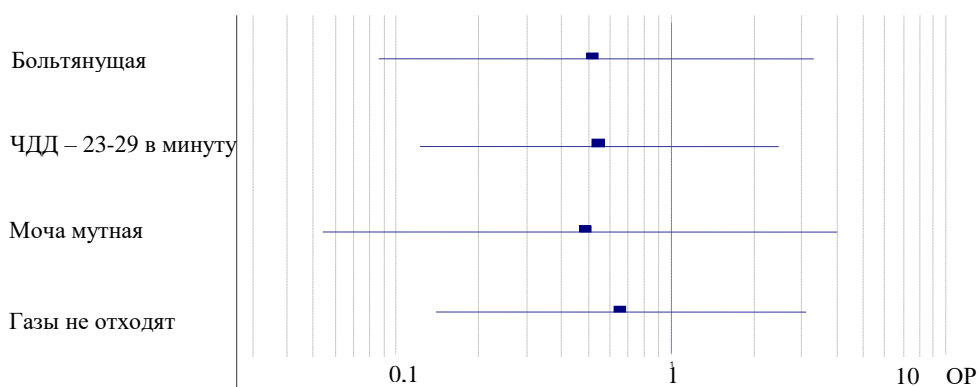


Рис. 16. Предикторы вероятности развития летального исхода на 7 сутки лечения тонкокишечного свища с помощью октреотида

5.1.3. Финальный этап

Оценивая необходимость оперативного вмешательства с целью ликвидации тонкокишечного свища или невозможности самостоятельного его закрытия (первая статистическая модель) нами установлено, что на 28 сутки лечения фистулы среди параметров, равных 1 и имевших минимальную прогностическую значимость, оказался 41 анализируемый признак. В их числе удовлетворительное состояние пациента, ясное сознание, везикулярное дыхание с частотой до 16 в минуту, частый жидкий стул, тромбокрит от 0,108 до 0,282, амилаза <100 Ед., количество лимфоцитов <20%, время свертываемости по Ли-Уайту <5 минут и т.д. В отношении вероятности летального исхода (вторая статистическая модель) выявлено 18 критериев с подобным прогностическим потенциалом. Среди них ясное сознание, везикулярное дыхание с частотой 16-22 в минуту, серый налет на языке, жидкий стул, количество гранулоцитов в лейкоцитарной формуле <1,2×10⁻⁹, время свертываемости по Ли-Уайту <5 минут.

Исходя из логики статистического моделирования, величина предикторов со значением более 1 означает высокий риск развития

неблагоприятного события на фоне традиционного лечения. При оценке необходимости оперативного пособия в качестве решения проблемы по ликвидации свища (первая статистическая модель) выявлено 20 значимых параметров. Среди них оказались тяжелое состояние пациента, оглушение, сохраняющаяся боль в животе, одышка 23-30 в минуту, вялая перистальтика, количество лимфоцитов в общем анализе периферической крови свыше 40%, тромбоцитов – менее 150×10^9 (рис. 17).

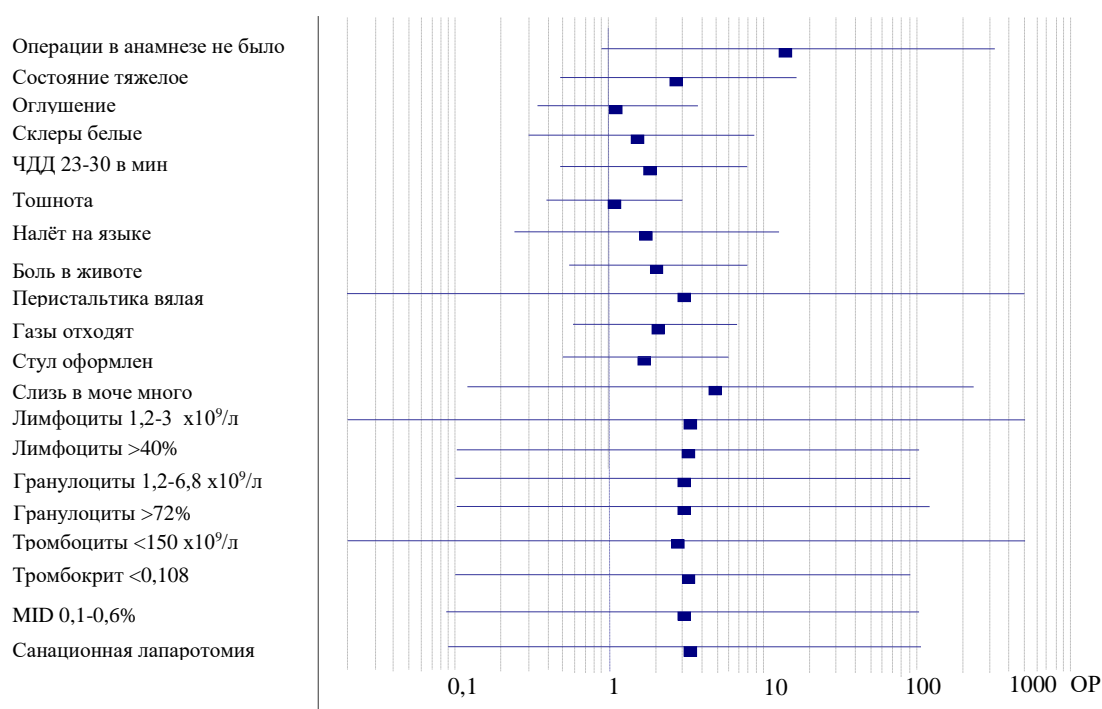


Рис. 17. Предикторы необходимости оперативного вмешательства на 28 сутки традиционного лечения тонкокишечного свища

В отношении вероятности летального исхода на фоне традиционной лечебной тактики (вторая статистическая модель) комплекс симптомов включал 19 критериев. В их число вошло тяжелое состояние больного, отсутствие сознания, бледный кожный покров, жесткое дыхание, сухой язык, вялая перистальтика, отсутствие стула и отхождения газов, время свертываемости крови по Ли-Уайту >10 на фоне уже перенесенной операции по поводу свища в различных вариантах её исполнения (рис. 18).

В отличие от изложенного при использовании октреотида в лечении тонкокишечного свища нами не выявлено ни одного признака,

свидетельствовавшего о необходимости оперативного лечения или прогнозирувавшего вероятность летального исхода.

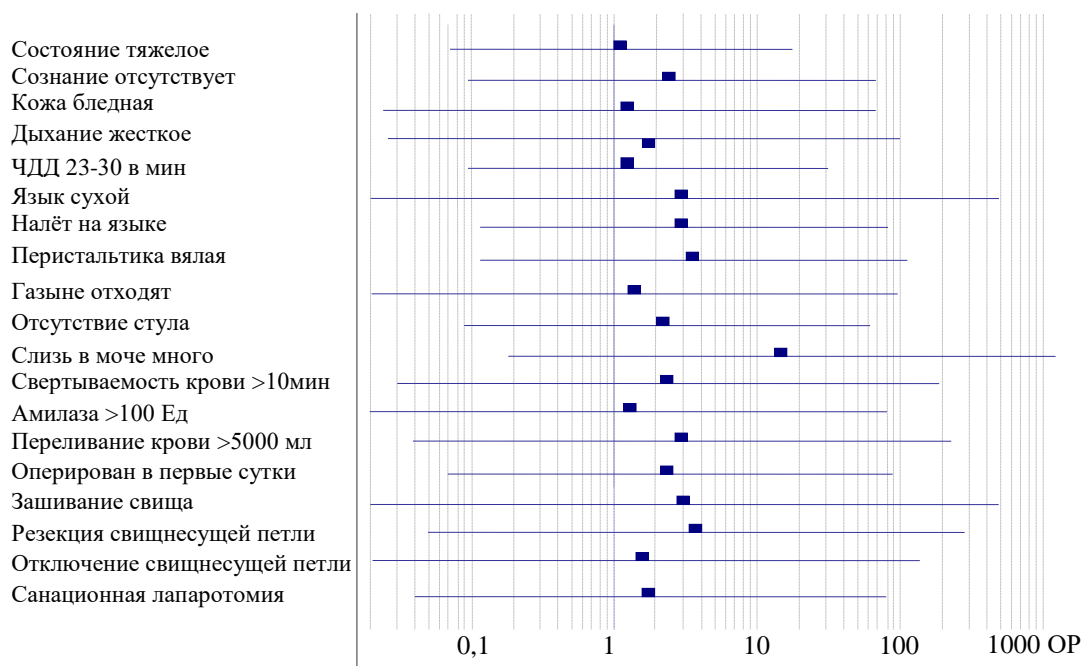


Рис. 18. Предикторы риска развития летального исхода на 28 сутки традиционного лечения тонкокишечного свища

В процессе поиска доказательств существования связи между действием октреотида и наблюдаемыми клиническими эффектами, нами использована модель анализа влияния патологических возмущающих воздействий [Славин М.Б.,1989]. Её суть заключается в детерминировании рассматриваемых клинических предикторов и их метрическом ориентировании относительно составленной шкалы рисков патологий.

Для модели, учитывающей фактор необходимости оперативного лечения тонкокишечного свища количество показателей со значением риска менее 1, т.е. связанных с использованием октреотида на первых двух этапах исследования было минимальным (5 и 3 соответственно). К 28 суткам лечения тонкокишечного свища они вообще исчезли. Это означает, что включение октреотида в комплекс лечебных мероприятий исключает потребность в хирургической операции на протяжении всего периода лечения (табл. 14).

Ситуация, связанная с традиционной лечебной тактикой, выглядит по-иному. На первом этапе количество оцениваемых параметров, величина

которых оказалась более 1, было значительно больше, чем при использовании октреотида. Их констелляция указывает на необходимость оперативного вмешательства по поводу свища. В дальнейшем совокупное число таких признаков увеличилось, что свидетельствовало о бесперспективности консервативных мероприятий и целесообразности хирургического пособия с целью ликвидации свища (табл. 14).

Таблица 14

Динамика количества признаков, указывающих на необходимость оперативного лечения тонкокишечного свища

Этап исследования (лечения)	Критерии отсеечения на шкале рисков		
	менее 1 (связь с октреотидом)	равные 1 (отсутствие прогностической значимости)	более 1 (связь с традиционной тактикой)
1 сутки (n=65)	5	27	24
7 сутки (n=58)	3	55	37
28 сутки (n=36)	0	41	20

Анализ второй статистической модели, которая позволяет прогнозировать фактор летальности, обнаружил структурную аналогичность и подобную динамику значимых признаков. В частности, при использовании октреотида (в соответствии с критерием отсеечения менее 1) количество показателей, прогнозирующих летальный исход на первом и втором этапах исследования, было минимальным (7 и 4 соответственно), и в дальнейшем, их вовсе не стало (табл. 15). Это означает, что под действием октреотида к 3 этапу исследования риск смерти нивелируется.

При анализе критериев, имеющих связь с традиционным методом лечения (значение риска более 1), наблюдалась противоположная ситуация. Во-первых, на протяжении всего исследования, количество подобных признаков было гораздо больше по сравнению с больными, у которых использовался октреотид. Это означает, что практикуемый комплекс лечебных мероприятий малоэффективен. Во-вторых, несмотря на наблюдающийся к 7 суткам лечения регресс шансов относительно летального исхода, к 3 этапу исследования наблюдался «всплеск» числа критериев,

прогнозирующих неблагоприятное течение болезни с крайне низкими перспективами как консервативного, так и оперативного лечения.

Таблица 15

Динамика количества признаков вероятности летального исхода

Этап исследования (лечения)	Критерии отсечения на шкале рисков		
	менее 1 (связь с октреотидом)	равные 1 (отсутствие прогностической значимости)	более 1 (связь с традиционной тактикой)
1 сутки (n=65)	7	10	11
7 сутки (n=58)	4	25	9
28 сутки (n=36)	0	18	19

Проведенный математический анализ посредством процедуры расчета рисков и взвешивания шансов позволяет выявить предикторы в отношении прогнозирования неблагоприятного исхода при лечении свищей тонкой кишки. К тому же такой метод подчеркивает объективное преимущество октреотида перед традиционным лечением [Ларичев А.Б. и др., 2019].

5.2. Многомерное моделирование и регрессионный метод

5.2.1. Логистическая регрессия

Наряду с позитивными ощущениями, которые связаны с объективной доказательностью статистической значимости корреляций, существующих между применением октреотида в лечении свища и клиническим эффектом, остается открытым вопрос: какой из трех этапов исследования обладает максимально весомым прогностическим потенциалом. Для решения этой важной с практических позиций дилеммы проведена процедура многомерного статистического моделирования. Принимая во внимание то обстоятельство, что среди критериев, используемых для оценки клинических предпринимаемых мер в лечении свища тонкой кишки базовым является факт наступления летального исхода, для статистического исследования выбрана модель логистической регрессии.

Среди множества клинико-лабораторных параметров, которые были подвергнуты анализу методом оценки «риска» и взвешивания «шансов», выделены наиболее значимые критерии (табл. 16). Их ценность

подтверждалась соответствующим значением стандартизированного регрессионного коэффициента, не превышавшего 2,0и показателем стандартной ошибки, которая была не выше допустимого предела 0,5-0,6. Адекватность предикторов также подтверждалась значением статистики Вальда, которая используется для проверки гипотез, связанных с оценкой параметров вероятностных моделей. В нашем случае ее значения были оптимальными 0-15.

Таблица 16

**Стандартизированные регрессионные коэффициенты
в процессе лечения тонкокишечного свища**

Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка	Статистика Вальда
I этап исследования			
Перистальтика	1,93153	0,40234	0,1203
Частота пульса	1,58284	0,47428	11,1382
Газы	1,46292	0,44173	10,9680
Моча	1,55758	0,41697	13,9540
Стул	0,56017	0,40499	0,6314
Диурез	0,09055	0,08177	0,9825
II этап исследования			
Перистальтика	0,13953	0,40234	0,1203
Мочевина	1,58284	0,47428	11,1382
Отключение свища	2,05714	0,43806	11,6227
Частота дыхания.	1,46292	0,44173	10,9680
Газы	1,55758	0,41697	13,9540
Резекция кишки со свищом	0,05601	0,07049	0,6314
III этап исследования			
Стул	2,00919	0,46304	13,2025
Газы	1,04527	0,55259	14,3733
Налет на языке	0,25479	0,53337	0,2282
Оперирован в первые сутки	0,96336	0,58174	1,5186
Зашивание свища	0,39736	0,16811	0,0558
Слизь в моче	0,18084	0,21135	2,5351
Время свертывания	1,44966	0,46636	14,8546

На первом этапе исследования оказались статистически весомыми ряд клинико-лабораторных показателей, отражающих функциональный статус внутренних органов. В частности, среди них были параметры, характеризующие частоту сердечных сокращений, перистальтику и работу

кишечника в виде отхождения или не отхождения газов, наличия стула. Также в эти сроки лечения встретились критерии, оценивающие качество и количество мочи (табл. 16).

Аналогичные по значимости предикторы выявлены на седьмые сутки исследования. К ним относились: показатели частоты дыхания, двигательной и эвакуационной активности кишечника. Лабораторным ориентиром служил уровень мочевины крови. Кроме того, нашли отражение своей математической ценности критерии, характеризующие способы хирургического закрытия кишечной фистулы.

К концу лечения тонкокишечного свища (28 сутки) высокой достоверностью отличались переменные, по-прежнему отображающие функциональный статус кишечника в виде отхождения газов и наличия стула. Значимым оказался индикатор, отражающий факт дегидратации и интоксикации организма в виде влажности языка и наличие налетов на нем. В поле зрения попали критерии оценивающие способ закрытия кишечного свища и степень срочности выполнения операции. Помимо этого, на заключительном этапе исследования статистически важными оказались лабораторные предикторы, оценивающие время свертывания крови и наличие слизи в моче (табл. 16).

Для всех этапов проведена собственная процедура моделирования. Каждая из созданных моделей имела высоко достоверную степень значимости. Однако регрессионные коэффициенты детерминации (Cox&Snell R² и Nagelkerke R²) имели существенные отличия друг от друга при условии идентичной динамики развития. Их минимальные значения отмечены в начале исследования (0,2825 и 0,3769). В течение недели анализируемые параметры достигли своих пиковых характеристик, но уже к концу месячного периода наблюдения за больными с тонкокишечным свищом они же демонстрировали умеренную депрессию (табл.17).

Тест Хосмера-Лемешова продемонстрировал наиболее благоприятные операционные характеристики на втором этапе исследования ($\chi^2=6,8265$; $df=1$;

$p=0,0487$), что подтверждало пригодность модели логистической регрессии. Приведенные данные позволяют сделать заключение, что при высокой значимости созданных моделей их предсказательная устойчивость наиболее высока на втором и менее значима – на первом и третьем этапах исследования.

Таблица 17

Динамика показателей регрессионной модели
в процессе лечения тонкокишечного свища

Показатели	1 этап	2 этап	3 этап
Уровень значимости модели	$p<0,004$	$p<0,0001$	$p<0,0001$
Коэффициент детерминации Cox&Snell R^2	0,2825	0,825	0,4647
Коэффициент детерминации Nagelkerke R^2	0,3769	0,769	0,6257
Коэффициент конкордации	76,58%	89,46%	88,03%
Тест Hosmer&Lemeshow			
критерий (χ^2) Пирсона	5,9174	6,8265	12,1667
уровень значимости (p)	0,0656	0,0484	0,1439
степень свободы (df)	1	1	2

Такой же вывод напрашивается при анализе значений коэффициента конкордации, динамика которого повторяла тенденцию изменения регрессионных коэффициентов детерминации. Так, в начале лечения тонкокишечного свища его уровень был наименьшим (76,58%; рис. 19).

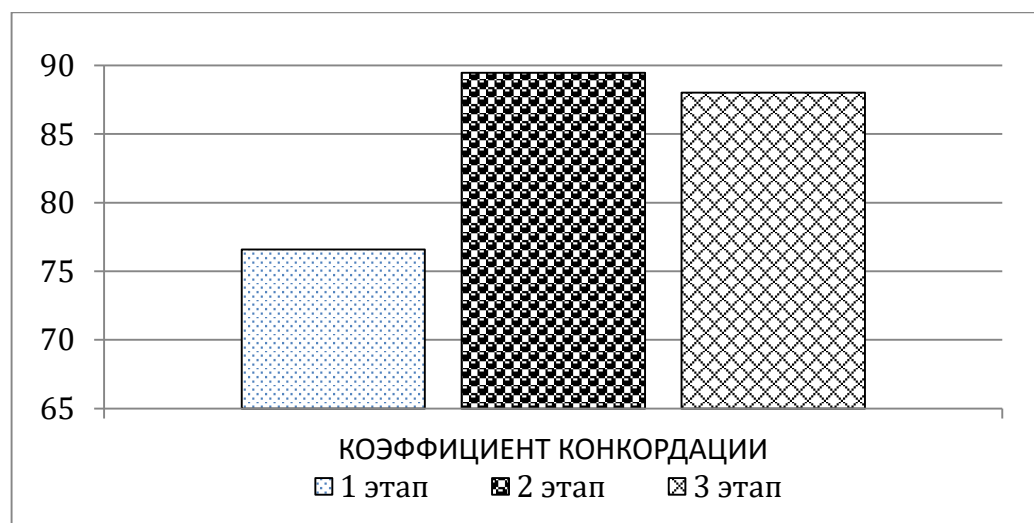


Рис. 19. Динамика регрессионного коэффициента детерминации в процессе лечения тонкокишечного свища

В течение последующих семи суток лечебных мероприятий значения индикатора максимально возросло до 89,46%, указывая на оптимальность второго этапа в качестве эффективного периода прогностики. На 28 сутки клинического наблюдения за пациентами с тонкокишечным свищом коэффициент оставался на том же уровне (табл. 17; рис. 19).

5.2.2. ROC-анализ

Наиболее важным инструментом, который используется для оценки качества изучаемых моделей, является ROC-анализ. Его базой стал прогностический метод, основанный на логистической регрессии, при котором тщательному анализу подвергли свойственные ROC-кривой параметры. В ходе ROC-анализа вычислялись такие операционные характеристики метода, как: площадь под кривой (AUC), индекс Юдена (Youden), ассоциативный критерий (optimal cut-off value), чувствительность и специфичность, положительное и отрицательное отношение правдоподобия (LR), положительные и отрицательные предиктивные уровни (PV) с определением 95% доверительных интервалов для каждого исследуемого показателя (табл.18).

Площадь под кривой ROC (AUC) является базовым функциональным показателем ROC анализа, с помощью которого оценивают эффективность изучаемой модели посредством упорядочивания алгоритмов двух классов. Количественно качество теста оценивают путем градации его цифровых итоговых характеристик.

В нашем случае на первом этапе исследования площадь под кривой составила 0,782, что говорит о хорошем качестве модели. Подобная оценка занимает промежуточное положение между средним уровнем и очень хорошим. На втором этапе показатель качества модели достиг наибольшего уровня – 0,900, что трактуется как отличное качество. Именно в этот промежуток времени, в конце первой недели лечения, возможности прогностики отвечают наибольшим принципам достоверности.

Динамика операционных характеристик предсказательных моделей
в процессе лечения тонкокишечного свища

Показатель	1 этап	2 этап	3 этап
Площадь под кривой ROC (AUC)	0,782	0,900	0,873
Среднеквадратическая ошибка	0,061	0,042	0,046
-95% ДИ (AUC)	0,655	0,793	0,759
+95% ДИ (AUC)	0,880	0,963	0,946
z-статистика	4,604	9,645	8,192
Уровень значимости p	<0,001	<0,001	<0,001
Индекс Юдена J	0,4832	0,7284	0,6490
Ассоциативный критерий	>28,8	≤1,03	>21,2
Чувствительность	90,62	84,37	68,75
-95% ДИ (Se)	75,0	67,2	50,0
+95% ДИ (Se)	98,0	94,7	83,9
Специфичность	57,69	88,46	96,15
-95% ДИ (Sp)	36,9	69,8	80,4
+95% ДИ (Sp)	76,6	97,6	99,9
+ Отношение правдоподобия (+LR)	2,14	7,31	17,88
-95% ДИ (+LR)	1,3	2,5	2,6
+95% ДИ (+LR)	3,4	21,4	123,9
- Отношение правдоподобия (-LR)	0,16	0,18	0,33
-95% ДИ (-LR)	0,05	0,08	0,2
+95% ДИ (-LR)	0,5	0,4	0,5
+Прогностическая ценность (+PV)	69,0	89,9	95,6
-95% ДИ (+PV)	58,4	75,3	75,9
+95% ДИ (+PV)	78,0	96,3	99,3
- Прогностическая ценность (-PV)	85,5	82,2	71,6
-95% ДИ (-PV)	65,7	67,2	60,0
+95% ДИ (-PV)	94,8	91,3	80,9

На третьем этапе к концу исследования цифровая оценка качества теста несколько снизилась до 0,873. Однако и такая депрессия не утрачивает жизнеспособности модели и позволяет оценивать ее характеристики как очень хорошие (рис. 20).

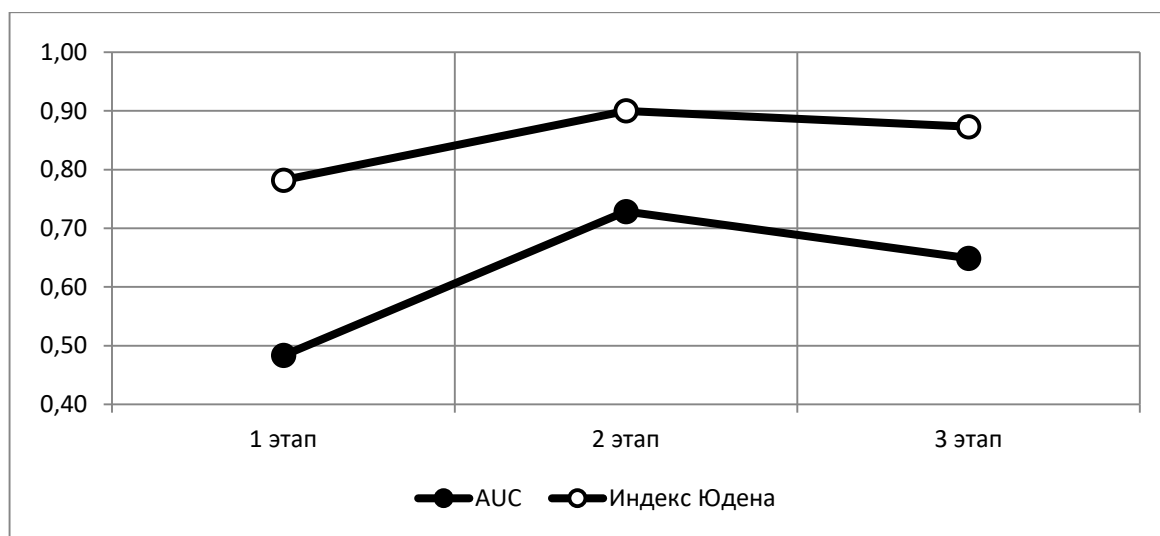


Рис. 20. Динамика изменения индекса Юдена и площади под кривой (AUC) в процессе лечения тонкокишечного свища

Дополняют наблюдения показатели доверительных интервалов, значения которых указывают на степень вероятности нахождения изучаемого параметра генеральной совокупности в полученном диапазоне. По нашим данным, максимальной точностью отличался второй этап исследования, обладая минимальным показателем – 170, против 225 на первом и 187 на третьем этапе.

Индекс Юдена применяется вместе анализом ROC. Он отвечает за степень сбалансированности прогноза путем поиска точки на ROC-кривой с максимальным значением чувствительности и наименьшей долей ложноположительных результатов. Индекс дает равный вес ложным положительным и ложным отрицательным величинам. Его значение может считаться критерием отбора, предоставляя числовой, а не дихотомический результат. В структуре анализируемой модели отмечены минимальные значения индекса Юдена в начале лечения (1-2 сутки). Но уже спустя неделю, показатели этого соотношения достигли наибольшей величины (0,7284), что

говорит о максимальной статистической гармоничности теста в этот период. На финальном же рубеже исследования индекс принял стагнационный статус, снизившись на 11% (рис. 20). Ассоциативный критерий связан с индексом Юдена обратно пропорциональной связью. Его значения экстремально минимальны на 2 этапе лечения, ярко подчеркивая прогностический потенциал данного хронометрического участка.

Не менее важными индикаторами, определяющими объективную ценность бинарного классификатора, являются чувствительность и специфичность, которые, по сути, олицетворяют взаимосвязанные понятия.

Чувствительность (*Sensitivity*) – доля истинно положительных событий. Этот тест предоставляет достоверную оценку наличия признаков изучаемой патологии. В рассматриваемой модели наибольшие показатели теста зафиксированы на стартовом рубеже исследования 90,62% (95%CI 75,0-98,0). В процессе лечения кривая чувствительности планомерно снижалась и на 28 сутки исследования достигла своего «статистического дна» 68,75 (95%CI 50,0- 83,9). На втором этапе лечения данный показатель занял промежуточное положение – 84,37% (95%CI 67,2- 94,7). Это свидетельствует об умеренной выраженности характеристик теста, что подтверждает благоприятность условий для проведения прогностики в этот период.

Специфичность (*Specificity*) – доля истинно отрицательных событий, отражающая эффективность метода. Поскольку рассматриваемые показатели взаимосвязаны, то специфичность имела соответствующие противоположные значения. В частности, на первые сутки исследования ее показатели составили 57,69% (95%CI 36,9 – 76,6). Далее отмечен равномерный прирост специфичности. Уже в течение недели значения теста возросли до 88,46 % (95%CI 69,8- 97,6), а к концу лечения подъем завершился пиком до уровня 96,15% (95%CI 80,4- 99,9).

По нашим данным, наибольшей сбалансированностью модели отличается второй этап исследования, где контрзависимые категории имеют

приблизительно равные параметры. Дело в том, что тест, в котором были бы одинаково высоки чувствительность и специфичность, идеален. В прикладном отношении при повышении чувствительности неизбежно снижается эффективность, и наоборот. В связи с этим на практике приходится искать «компромиссные» точки, при которых наблюдается гармоническое равновесие исследуемых понятий, что и наблюдается в нашей модели на 5-7 сутки исследования (рис. 21).

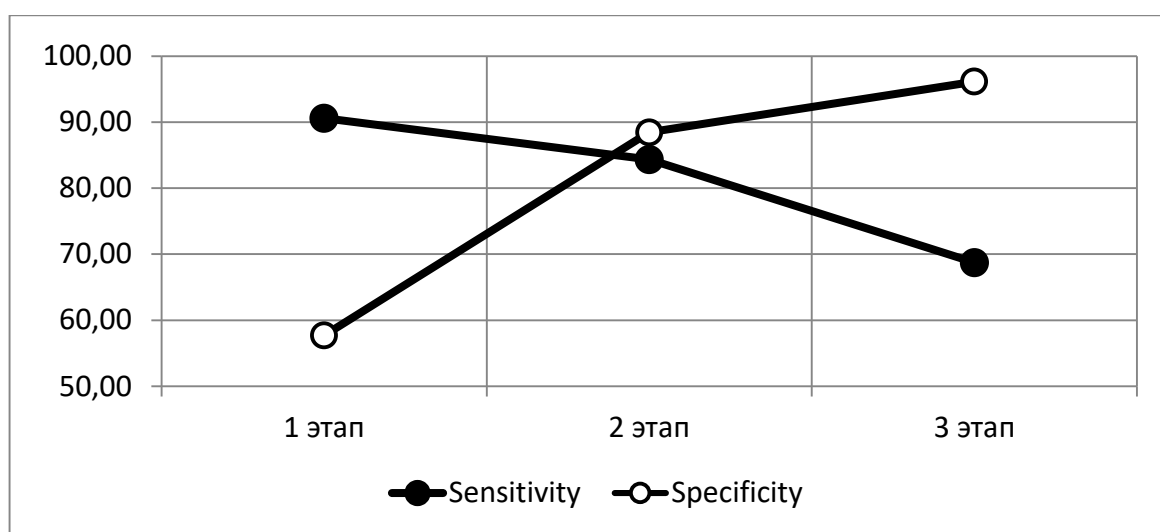


Рис. 21. Динамика изменения чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) в процессе лечения тонкокишечного свища

Отношение правдоподобия (*likely hood ratio test, LR*). Как уже упоминалось выше, для оценки параметров вероятностных моделей мы применяли статистику Вальда. Однако при небольших выборочных данных она может давать заниженные данные. Для решения этого вопроса статистику Вальда дополняли взаимосвязанным критерием «отношение правдоподобия». Он является тестом, позволяющим исследовать ограничения в статистических моделях при невозможности проверки априорных вероятностей. Положительное отношение правдоподобия (+LR) на стартовом этапе исследования имело минимальное значение 2,14. В течение недели показатель возрос в 3,5 раза, а в конце лечения он имел прирост в 2,5 раза.

Зеркальная ситуация прослеживалась в случае с отрицательным отношением правдоподобия (-LR). В начале исследования также наблюдался

минимальный его уровень 0,16. В течение семи дней лечения показатель незначительно возрос до 0,18. Зато в конце месяца изучаемый индикатор имел толчкообразное повышение до 0,33. Очевидно, что вероятность правдоподобия, как с положительным, так и с отрицательным значением имеет линейно-восходящую тенденцию в течение наблюдаемого периода. Минимальные значения приходится на первый, а максимальное – на третий этап исследования. На 5-7 сутки лечения тест занимает промежуточное положение, чем подчеркивает гармоничность изучаемой модели, обеспечивая комфортные условия для прогностики того или иного события.

Подобным же параметром статистической метрики объективности изучаемых моделей является взаимно дополняющий тест по оценке предсказательной способности. *Прогностическая ценность теста (predictive value)* дает возможность предвидеть наличие неблагоприятного события при известном результате. В изучаемой нами модели оцениваемый показатель с положительным значением на стартовых позициях имел наименьший уровень (69,0). Ко 2 этапу исследования прогностический потенциал увеличил свою мощность почти на четверть (89,9). Сохранив подобный «запал» и лишь незначительно улучшив достигнутый результат, прогностическая ценность теста достигла максимума 95,6 на 28 сутки.

Ситуация с отрицательным результатом прогностической ценности иллюстрировала такую же прямолинейную динамику. В начале лечения оцениваемый показатель имел стартовую величину (-85,5). В течение недели изучаемый параметр несколько возрос (-82,2). На заключительном рубеже исследования индикатор достиг максимальной величины (-71,6).

По итогам анализа видно, что значения прогностической ценности метода свидетельствуют о прямо поступательном возрастании градиента отношений в тесте с положительным результатом. Во втором тесте с отрицательным значением индикаторы имеют обратный вектор развития при сохранении подобной же тенденции прямолинейности. Оценка динамики приведенных показателей указывают на максимальную гармоничность

модели в отношении изучения ее прогностического потенциала, максимально раскрывающуюся на втором этапе исследования.

Группа методов статистической проверки гипотез, или *Z-статистика*, применяется для оценки выборочного среднего стандартизированного значения. Со второй недели и до конца исследования анализируемый показатель возрос в два раза, но лишь на втором этапе он достиг максимальной величины 9,645 (табл. 18).

В целом наиболее наглядно результаты ROC-анализа можно представить в виде графического изображения (рис. 22).

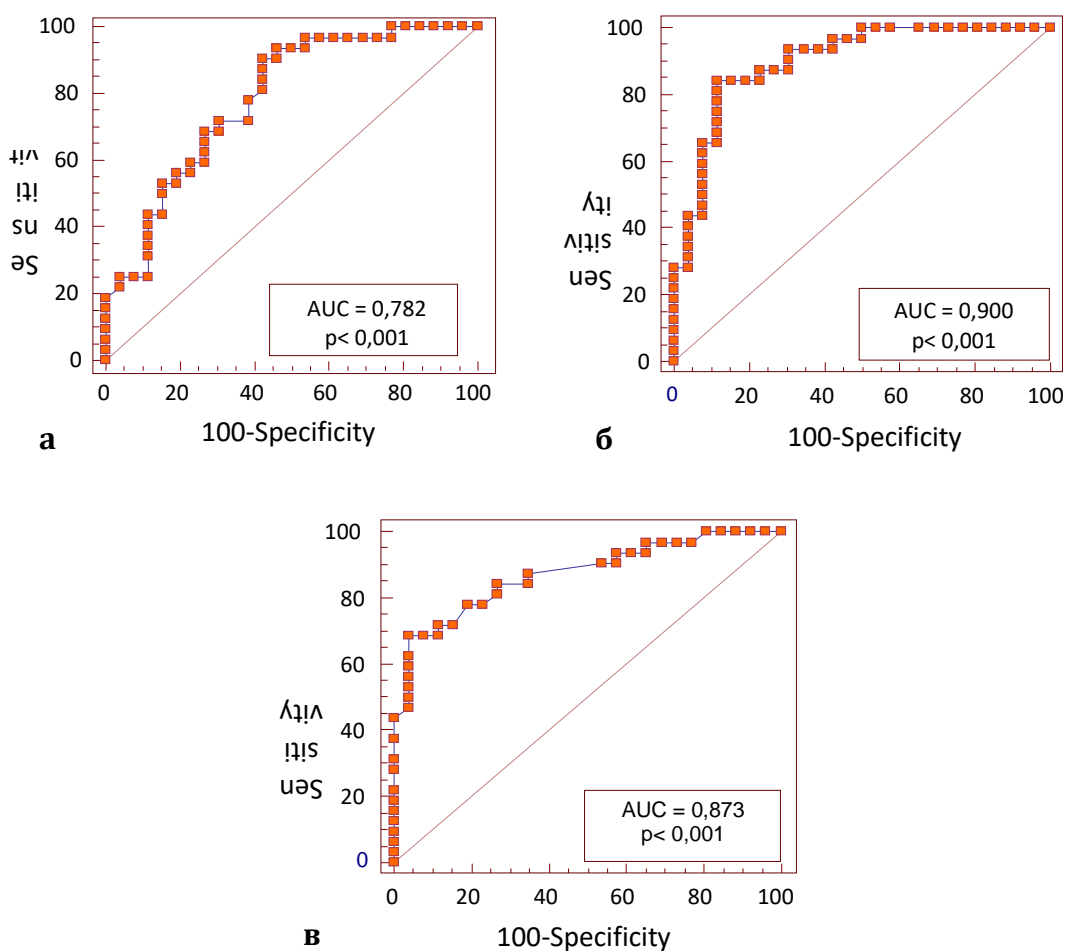


Рис. 22. Регрессионная модель ROC-анализа на 1 (а), 2 (б) и 3 (в) этапах исследования при лечении тонкокишечного свища

Ведущий показатель операционных характеристик ROC-анализа – площадь под ROC-кривой достигает максимального значения и потому выглядит наиболее «массивно» на втором этапе исследования, свидетельствуя

об отличном качестве модели. На этом фоне заведомо проигрышной выглядит ситуация в начале лечения (1-2 сутки), где кривая имеет более выраженный «ущербно-урезанный» ее вариант. Нельзя также не отметить, что качество теста в конце исследования (28 сутки) лишь немногим уступает промежуточному этапу (7 сутки). Из этого следует, что при сравнительном анализе трех рубежей исследования в отношении прогностического потенциала, именно на промежуточном этапе оцениваемая модель продемонстрировала наилучшее качество прогностики. Очевидно, что на практике при корректировке плана лечения немаловажно учитывать правило «золотой середины» и не упустить время, а вместе с ним, возможно, и последний шанс на спасение пациента.

Вышеуказанные положения средств математического моделирования нашли отражение в отечественном секторе научного сообщества в виде программы для ЭВМ. За ее основу взяты значимо меняющиеся клинико-лабораторные параметры больных с кишечной фистулой, пропущенные через призму математической статистики и представленные в виде предикторов на шкале рисков различной степени валидности. Интеллектуальный продукт зарегистрирован под названием: «Программа оценки рисков развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019665443 от 22.11.2019). Подобный математический алгоритм дает возможность практикующему врачу в своем лечебном учреждении буквально у койки пациента оценить вероятность возникновения осложнений в зависимости от выбранной им лечебной тактики [Ефремов К.Н. и др., 2019; Ларичев А.Б. и др., 2020].

5.3. Резюме

При помощи общепринятых непараметрических методов статистики на всех рубежах исследования подтверждена сопоставимость сравниваемых групп с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Между этапами и на финальном его отрезке выявлены достоверные различия, что свидетельствует о динамических

изменениях и о разной эффективности применяемых методик. Посредством специальных методов статистического моделирования выявлены параметры, обладающие прогностической ценностью касательно различных исходов. Другими словами, рассматриваемые критерии являются своеобразной палитрой возможностей в вопросе научного предвидения неблагоприятных результатов, зависящих от вариантов лечения. Принимая во внимание качественные и количественные характеристики предикторов, оказалось, что в группе с октреотидом риск необходимости оперативного лечения или вероятности летального исхода существенно ниже. Анализ результатов моделирования доказал статистическую значимость корреляции между применением октреотида в лечении тонкокишечных свищей и наблюдаемыми успешными клиническими эффектами.

Статистический анализ посредством регрессионных методов наглядно демонстрирует прогностический потенциал трехэтапной модели. Множество рассматриваемых математических параметров максимально точно указывают на наибольшую предсказательную значимость 2 этапа исследования. Именно в этот промежуток времени (5-7 сутки) можно наиболее достоверно прогнозировать летальный исход у больных с тонкокишечными свищами.

Заключение.**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКТРЕОТИДА
В ЛЕЧЕНИИ ТОНКОКИШЕЧНОГО СВИЦА –
ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ**

На протяжении многих десятилетий свищ тонкой кишки остается своеобразным вызовом для тех, кто занимается абдоминальной хирургией, своим существованием создавая серьезную угрозу для жизни пациента. Для лечения кишечной фистулы используют обширный арсенал средств локального воздействия. Клинический опыт свидетельствует о крайней полезности сдержанной тактики ведения фистулы, в основе которой лежит патогенетически оправданное стремление прекратить ток содержимого по свищевому ходу. Для этого используют антисекреторные препараты из группы сандостатина. На фоне подавления секреции железистых структур желудочно-кишечного тракта предполагается сокращение объема истекаемого химуса, и появляются возможности для спонтанной ликвидации патологического хода. Полезность же любых предложений представляется доказательной лишь, когда результаты их клинической апробации подвергаются непредвзятой объективной статистической обработке.

Целью исследования стала оценка рисков возникновения проблемных событий и шансов благоприятного исхода при комплексном хирургическом лечении несформированного тонкокишечного свища.

Анализированы результаты лечения 69 пациентов, лечившихся по поводу наружного свища тонкой кишки. Корректность ретро- и проспективного исследования базировалась на сравнительном анализе получаемых результатов в зависимости от практикуемой хирургической тактики. В первую группу (сравнения) вошёл 41 больной. Комплекс используемых у них мер был направлен на максимальную компенсацию потерь через свищевой ход. 18 пациентов этой группы в связи с безуспешностью консервативной терапии оперированы. Во вторую (основную) группу вошли 28 пациентов, у которых указанный комплекс

дополнили курсовым введением октреотида. По половому ($p=0,863$) и возрастному ($p=0,651$) составу, инициирующей патологии ($p=0,083$), служившей поводом для первичной операции, выполненному вмешательству ($p=0,078$), частоте встречаемости ($p=0,065$) и виду сопутствующей патологии ($p=0,741$) сравниваемые группы не имели достоверных отличий.

При оценке «стартового» состояния пациента и его изменений в динамике исходили из базового постулата: инициация и дальнейшее существование свища происходит на фоне неблагополучия со стороны абдоминальной сферы. Опыт свидетельствует о том, что в подобной ситуации во всех наблюдениях имеется нарушение функционального статуса как минимум двух органных систем – брюшины и кишечника, которое рассматривается в качестве биорганной недостаточности. Сам по себе тонкокишечный свищ значительно усугубляет интраабдоминальный функционал и способствует «генерализации» системного отклика. В результате формируется полиорганная дисфункция, в развитии которой логично выделение трёх стадий – компенсации, суб- и декомпенсации. Для их верификации необходима и достаточна индивидуальная оценка доступных для общеклинической практики физикальных параметров, базовых клинко-лабораторных и специальных критериев [Ларичев А.Б. и др., 1999].

Важным представляется анализ ряда биохимических показателей, которые ёмко, объективно и в меру исчерпывающе характеризуют функциональное состояние, в частности, органов естественной детоксикации, а также электролитного баланса. Перечень этих критериев трактовали в качестве гемобиохимического профиля, а их девиации в процессе лечения – как его изменение [Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., 2019].

Для объективизации научного предвидения результатов лечения в зависимости от выбранной тактики использован метод статистического моделирования на основе расчета относительного риска и отношения шансов [Плавинский С.Л., 2005]. При этом оценивали динамику клинических симптомов (36 переменных), клинко-лабораторных показателей крови (31

переменная) и мочи (12 переменных), гемобиохимических параметров (14 критериев), учитывались 3 «паспортные» переменные и критерии, характеризующие лечебную тактику (16 показателей). Соблюдая принцип корректности статистической обработки, все качественные признаки были конвертированы в количественные и подвергнуты процедуре кодирования. В результате на финальном этапе исследования посредством общепринятых методов статистики анализированы 352 варианта 112 переменных и выявлены значимые различия в динамике 74 признаков, которые составили основу для матрицы вероятности возникновения проблем. Вычлененные критерии рассматривались в качестве констелляции симптомов, составляющих базу математической модели для прогнозирования неблагоприятных последствий в 2 вариантах развития болезни: необходимость оперативного лечения – невозможность самостоятельного закрытия свища (первая модель) и летальный исход (вторая модель).

В ходе анализа совокупность признаков была проецирована на линейную шкалу рисков и сортирована на 3 группы согласно их метрическому значению. При первой модели выявлено 27 критериев, величина которых равнялась единице. Во второй модели таковыми оказалось 10 параметров. В соответствии с процедурой оценки риска и взвешивания шансов неблагоприятного течения болезни их прогностическая ценность имела нулевую значимость, и признак выводился в группу так называемых «шумовых». При величине критериев более единицы вероятность возникновения проблемных событий связывали с традиционной тактикой лечения кишечной фистулы. В случае величины переменной менее единицы прогнозируемые риски касались использования октреотида.

Максимальное раскрытие закономерностей и связей, свойственных генеральной совокупности, обеспечивала методика построения моделей редукции и анализа патологически возмущающих воздействий с вычленением детерминированных клинических предикторов и оценкой их практической значимости. Для повышения качества прогноза использована процедура

многомерного статистического моделирования посредством логистической регрессии с выявлением максимальной прогностической силы на конкретном этапе исследования.

При трехэтапном дизайне исследования *стартовая оценка клинической ситуации на 1-2 сутки лечения свища* свидетельствовала о том, что вне зависимости от используемой тактики тяжелое состояние больных (68,3%) определялось нарушениями нервно-психического статуса от безразличия к окружающей обстановке до затруднения или полного отсутствия словесного контакта. В большинстве наблюдений держалась гипертермия, достигавшая фебрильного уровня у каждого четвертого исследуемого.

Проблемы респираторного характера проявлялись цианозом губ и видимых слизистых. Умеренная одышка до 22 ± 2 в минуту сопровождалась усиленной работой вспомогательной мускулатуры, свидетельствуя об усугублении дыхательной недостаточности и определяя показания для перевода больного на искусственную вентиляцию легких. У многих пациентов (65,9%) имелась тахикардия свыше 90 в минуту, в каждом 3-4 наблюдении отмечалась тенденция к гипотонии – ниже 110 мм Нг. Редко (по 1 наблюдению в группе) имела место олигурия.

У всех пациентов выявлялось неблагополучие со стороны абдоминально-спланхической сферы, главным образом, в виде пареза кишечника (51,2%). У 7 человек возникли показания к операции с попыткой ликвидировать свищ в качестве причины внутрибрюшной катастрофы. В это время, как правило, через контрапертуры на передней брюшной стенке, по свищу обильно истекал химус, провоцировавший тяжелый дерматит с выраженной мацерацией перифокальной зоны. Дебит истекаемой жидкости составлял $1163,1 \pm 55,6$ мл в сутки.

В периферической крови в большинстве наблюдений имелся лейкоцитоз ($>12 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево и повышенным уровнем СОЭ. Лейкоцитарный индекс интоксикации свидетельствовал о тяжелой степени эндогенной токсемии (более 8,6). В биохимическом сегменте лабораторного

скрининга у половины больных выявлялась гипопропротеинемия, а также гликемия, повышенный уровень креатинина, мочевины и печеночных ферментов с разной степенью девиаций.

Совокупность представленной информации указывала на то, что независимо от предпринимаемой лечебной тактики стартовая характеристика всех пациентов однозначно свидетельствовала о наличии у них полиорганной дисфункции. В каждом третьем наблюдении она соответствовала стадия компенсации. Значительно чаще (по 46% в каждой группе) мультисистемные нарушения носили субкомпенсированный характер. Наконец, у каждого пятого пациента имелась декомпенсация функции витальных органов.

Математический анализ информации, полученной на фоне традиционной тактики при первой статистической модели, выявил 24 предиктора, включая явные отклонения от нормы (ослабленное дыхание, олигурия, мутная моча, наличие в ней большого количества бактерий). В сочетании другими менее значимыми симптомами они служили аргументом в пользу оперативного варианта ликвидации свища. Для второй модели (риск летального исхода) значимыми оказались иктеричность склер, протромбиновый индекс менее 78%, трансфузия эритроцитной массы более 5000 мл, уже выполненная резекция или отключение свищнесущей петли и другие показатели. На фоне октреотида перечень симптомов, идентифицирующих необходимость оперативного лечения свища, оказался скуднее: существование кишечной фистулы в течение 14 суток, тахикардия 90-120 в минуту, отсутствие стула, а также переливание свежезамороженной плазмы в объеме более 5000 мл. В отношении риска летального исхода комплекс значимых симптомов включал вялую перистальтику, отсутствие стула и газов, мутную мочу при макроскопии.

Итоговая интерпретация статистических прогнозов сводилась к тому, что указанные симптомокомплексы содержат, казалось бы, «благополучные» признаки. Их можно игнорировать или принимать во внимание. Более важным представляется то, что речь идет о стартовом состоянии пациента, свищом

только начали заниматься, и на фоне тревожности прогнозов существует надежда на потенции усиленной интенсивной терапии.

Особо чувствительные точки, имевшие непосредственную связь с традиционной тактикой противостояния кишечной фистуле, обнажились *на втором этапе исследования*. Бросавшаяся в глаза позитивность динамики оцениваемых параметров в известной степени была обусловлена тем, что к этому времени скончалось 6 пациентов. Отсюда вполне логичным выглядело значимое – в 1,5 раза ($p=0,0147$), сокращение числа больных с тяжелым или терминальным состоянием. Реже встречалась гипертермия выше 38°C . Тем не менее в большинстве наблюдений (85,7%) сохранялась одышка до 25-30 в минуту ($p=0,0029$), а у 6 человек – более 30 ($p=0,0284$). В каждом четвертом наблюдении гипотония сочеталась с тахикардией ($p=0,0165$). В купе позитивной динамикой со стороны абдоминально-спланхнической сферы ($p=0,0149$) дебит отделяемого по фистуле сократился незначительно – до $712,2\pm 37,1$ мл в сутки, что сохраняло перифокальный дерматит.

На фоне октреотида течение болезни выглядело более благополучным. У половины пациентов ($p=0,0283$) общее состояние оценивалось как тяжёлое, однако вклад в это вносила менее грозная симптоматика. В большинстве наблюдений была купирована одышка ($p=0,0426$) и тахикардия ($p=0,0367$) с надёжной стабилизацией гемодинамики ($p=0,0415$). По сравнению с традиционной тактикой в 2,5 раза реже встречались проблемы со стороны живота ($p=0,0094$). К этому времени свищ представлял несформированный ход, открывавшийся на переднюю брюшную стенку через гнойную полость. Отделяемое по нему сократилось до $210,4\pm 12,2$ мл в сутки, что способствовало купированию мацерации кожи, очищению раны и появлению грануляций. Все это выгодно отличало не только от исходного статуса больных, но и от пациентов, лечившихся традиционно.

Тревожность клинической картины, характеризовавшей пациентов группы сравнения, потенцировалась сохранением лейкоцитоза выше $[12\pm 0,9]\times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в каждом третьем

наблюдении. По-прежнему определялась тяжелая и крайне тяжелая величина лейкоцитарного индекса интоксикации ($p=0,0274$). Назначение же октреотида позитивно меняло гемический пейзаж: двукратно уменьшились случаи лейкоцитоза выше $12 \times 10^9/\text{л}$, стал менее выражен (на 25%) сдвиг формулы влево, вдвое сократился лейкоцитарный индекс интоксикации ($p=0,0029$). Лишь СОЭ оставалась на высоком уровне – до $39,0 \pm 2,6$ мм/час.

По данным биохимического скрининга, традиционное лечение кишечной фистулы позволило компенсировать только потерю общего белка ($p=0,0343$), хотя у каждого четвертого всё еще сохранялась гипопропротеинемия ($p=0,0437$). Снижалось содержание билирубина ($p=0,1493$), креатинина ($p=0,0648$) и аспартатаминотрансферазы ($p=0,0755$). В то же время уровень мочевины достигал пиковых величин – $12,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p=0,0564$). Повышенной оставалась активность щелочной фосфоэстеразы – до $278,8 \pm 18$ Ед./л ($p=0,0468$). В отличие от этого на фоне октреотида преобразование гемобиохимического профиля носило позитивный оттенок. Волнение мог вызывать всплеск уровня глюкозы (на 36%) и амилазы (на 20%), остальные показатели имели обратный вектор развития, указывая на способность используемого препарата поддерживать основные звенья гомеостаза на должном уровне: восполнялся дефицит общего белка ($p=0,0563$), уменьшалась билирубинемия (на 20%), заметно снижалась мочевина ($p=0,0416$) и креатинин ($p=0,0623$).

Целостная характеристика пациентов, у которых лечебный комплекс носил традиционный стиль, свидетельствовала о том, что к промежуточному этапу исследования изменения в структуре мультисистемной дисфункции носили «косметический» характер. Вывод был более чем понятен ещё и потому, что смерть 6 пациентов анализируемой группы, безусловно, отразилась на некоторой позитивности изменений полиорганности в целом. Внутренняя «перестановка» её вариантов выражалась чаще диагностируемой стадией субкомпенсации ($p=0,0164$) за счёт реже встречающихся декомпенсации ($p=0,0445$) и компенсации ($p=0,0377$) нарушений.

Иначе выглядел спектр полиорганной дисфункции на фоне октреотида. Невооружённым глазом был замечен стремительный «переток» пациентов в группу с компенсированными нарушениями ($p=0,0346$). При этом в 1,5 раза сократилось число тех, у кого они носили субкомпенсированный характер ($p=0,0249$) и на треть уменьшилось число больных с декомпенсацией полиорганности ($p=0,0644$). Подобная палитра мультисистемных нарушений свидетельствовала о существенной лепте октреотида в лечение кишечного свища, удачно корригирующего функциональные девиации.

В соответствии с первой моделью статистического анализа, проведённого на промежуточном этапе традиционного лечения фистулы, выявлено 55 «шумовых» параметров. Применительно к вероятности летального исхода спектр подобных признаков включал 25 критериев, и при прогнозировании проблем их перечень не учитывался. В то же время на необходимость оперативного вмешательства указывали 37 оцениваемых параметров. Среди них боль в животе, тошнота и рвота, одышка более 30 в 1 минуту, вздутие живота, вялая перистальтика или полное её отсутствие, не отхождение газов, отсутствие стула, содержание мочевины в сыворотке крови – 8,3-16 ммоль/л, гипо- и гиперкальциемия на фоне длительного существования свища. Вероятность летального исхода прогнозировало меньше критериев, в том числе уремия на фоне выполненной резекции или отключения свищесущей кишки в качестве решения имеющихся проблем.

Иначе выглядела прогностическая ценность симптоматики, которая была обусловлена использованием октреотида. На необходимость оперативного лечения указывало длительное (более 2 недель) существование свища, мутная моча и потребность трансфузии свежзамороженной плазмы в пределах 2250 мл. Сочетание же таких симптомов, как боль в животе, одышка в пределах 23-29 в 1 минуту, не отхождение газов и макроскопически мутная моча «намекали» на риск летального исхода.

Результаты заключительного этапа исследования вызывали глубокую неудовлетворенность традиционной тактики. Каждый третий пациент

находился в тяжелом состоянии ($p=0,0065$). У них сохранялось оглушение сознания, адинамия, тахикардия ($p=0,0196$) с тенденцией к гипотонии ($p=0,0369$) на фоне пареза кишечника ($p=0,0133$). Респираторные проблемы удалось решить лишь отчасти, большинству больных сопутствовала умеренная одышка ($p=0,0389$). Дебит по свищу составлял $290,4\pm 12,1$ мл в сутки, поддерживая активность перифокального дерматита.

Более благополучно складывалась обстановка у лечившихся октреотидом. Состояние большинства из них оценивалось как удовлетворительное ($p=0,0283$), о чём свидетельствовала нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома ($p=0,0105$) и тахикардии ($p=0,0367$) со стабилизацией гемодинамики ($p=0,0415$) и респираторного статуса ($p=0,0432$), успешно разрешался парез кишечника ($p=0,0263$). Дебит по свищу сократился до скудного ($86,4\pm 7,2$ мл в сутки), фистула активно рубцевалась на фоне значительного регресса явлений дерматита.

В условиях традиционного лечения свища на фоне сокращения лейкоцитоза до $[10,5\pm 0,8]\times 10^9/\text{л}$ оставался высоким палочкоядерный сдвиг формулы и СОЭ ($p=0,0447$), лейкоцитарный индекс интоксикации держался на уровне $7,9\pm 0,5$ ($p=0,0132$). В противовес этому октреотид вносил весомый позитив в динамику показателей: достоверно снизился лейкоцитоз ($p=0,0412$), двукратно сократился палочкоядерный нейтрофилёз ($p=0,0276$) и ЛИИ ($p=0,0071$), трёхкратно уменьшалась скорость оседания эритроцитов.

Анализ гемобиохимического профиля показал, что традиционная тактика не позволила кардинально исправить ситуацию. Несмотря на уменьшение гликемии ($p=0,0341$) и снижение активности щелочной фосфомоноэстеразы ($p=0,0432$), по сравнению со стартовыми характеристиками в 2,5 раза чаще встречались дефицит общего белка, а гипербилирубинемия и того больше – в 4,5 раза ($p=0,0489$). Уровень мочевины в ряде случаев (9,1%) оказался за пределами – выше 50 ммоль/л. В отличие от этого динамика гемобиохимического профиля у пациентов, лечившихся октреотидом, подчеркивала надежную стабилизацию показателей.

Достоверно снизился уровень глюкозы ($p=0,0456$) и билирубина ($p=0,0084$), восполнился белковый дефицит, реже встречалась тяжелая уремия ($p=0,0416$). Подобным образом менялись и другие параметры.

Представленная совокупная информация позволила оценить выраженность полиорганной дисфункции 19 пациентов, лечившихся традиционно (46,3% от исходного состава группы). К этому времени 11 человек умерло, и ещё 5 были выписаны в связи с выздоровлением. В подобных условиях результаты структурного анализа полиорганности имели определённую условность. Удовлетворение вызывал тот факт, что мультисистемные расстройства были ликвидированы в каждом третьем наблюдении ($p=0,0073$), в процентном отношении вдвое сократилось количество больных с компенсированной ($p=0,0377$) и субкомпенсированной дисфункцией ($p=0,0164$). Число же тех, у кого всё ещё сохранялись явления декомпенсации, в относительном выражении увеличилось ($p=0,0445$).

Значительно лучше выглядела картина полиорганных девиаций на заключительном этапе исследования 20 больных, лечившихся октреотидом (71,4% от исходного количества, умерло три человека, и еще трое были выписаны с выздоровлением). Среди пациентов этой группы в подавляющем большинстве наблюдений (80%) полиорганные нарушения отсутствовали. У 2 больных имелись компенсированные девиации ($p=0,0346$), и ещё у двоих они соответствовали стадии субкомпенсации ($p=0,0249$). Важнейший вклад в данную ситуацию внесла, в первую очередь, функциональная стабильность абдоминально-спланхической сферы. К тому же в отличие от группы сравнения при лечении свища октреотидом декомпенсация полиорганной дисфункции не обнаруживалась вовсе.

Проведённый на заключительном этапе исследования математический анализ показал, что на фоне традиционной тактики имеется впечатляющее количество «шумовых» параметров и при первой (41), и второй статистической модели (18). Большее значение имел симптомокомплекс (тяжелое состояние пациента, оглушение, боль в животе, одышку 23-30 в

минуту, вялую перистальтику и лимфоцитоз выше 40%), который побуждал к необходимости оперативного пособия. На вероятность летального исхода указывало сочетание таких тревожных симптомов, как жесткое дыхание, сухой язык, вялая перистальтика, отсутствие стула и отхождения газов на фоне уже перенесенной операции по поводу свища. Антиподом выглядели «предсказания» неблагоприятного развития болезни на фоне октреотида: не выявлено ни одного признака, указывавшего на необходимость оперативного лечения или прогнозирувавшего летальный исход.

Подытоживая, следует заметить, что математические расчеты относительного риска и отношения шансов объективизировали доказательство существования связи между лечебной тактикой и наблюдаемыми эффектами. Для обеих моделей, учитывающих неблагоприятное течение болезни, на первом этапе традиционного лечения выделены 24 детерминированных предиктора, в дальнейшем числостораживающих признаков увеличилось до 37, свидетельствуя о бесперспективности консервативных мероприятий и необходимости операции для ликвидации свища. Более того, 3 этап анализа знаменовался «всплеском» числа критериев, прогнозирующих риск летального исхода.

По-иному выглядит ситуация с использованием октреотида. Согласно обеим математическим моделям на первых двух этапах исследования количествостораживающих предикторов было минимальным (5 и 3 соответственно), к третьему этапу они вообще исчезли. Это означает, что использование октреотида исключало потребность в операции по ликвидации свища и максимально нивелировало риск смерти на протяжении всего периода лечения. Изложенные мысли подтверждались клинической результативностью: в отличие от традиционной тактики на фоне октреотида во всех наблюдениях фистула закрывалась спонтанно, и летальность удалось снизить в 2,4 раза ($p=0,0252$).

На фоне позитивных ощущений, связанных с доказательностью корреляций между применением октреотида в лечении свища и получаемым

при этом клиническим эффектом, в известной степени остаётся открытым *вопрос о весомости прогностического потенциала каждого из этапов исследования*. Многомерное моделирование на основе логистической регрессии позволило решить эту дилемму. Методом оценки «риска» и взвешивания «шансов» выделены наиболее значимые критерии, ценность которых подтверждалась величиной стандартизированного регрессионного коэффициента (не более 2,0) и показателем стандартной ошибки (не выше 0,5-0,6). Статистика Вальда подтвердила адекватность предикторов с параметрами вероятностных моделей в пределах оптимума – от 0 до 15.

На первом этапе анализа наиболее весомыми оказались такие критерии, как частота сердечных сокращений и признаки, характеризующие работу кишечника. Аналогично значимые предикторы выявлены на седьмые сутки исследования: частота дыхания, качество двигательной и эвакуационной активности кишечника, уровень мочевины крови. На заключительном этапе достоверностью отличались переменные, характеризовавшие функцию кишечника, признаки дегидратации и интоксикации, а также способ закрытия кишечного свища и срочность выполнения операции.

Процедура моделирования показала высоко достоверную значимость созданных моделей, хотя регрессионные коэффициенты детерминации (Cox&Snell R² и Nagelkerke R²) существенно отличались друг от друга при минимальной их величине в начале исследования (0,2825 и 0,3769), пиковом уровне на втором и с умеренной депрессией на заключительном этапе. Годность модели логистической регрессии для математического анализа подтвердил и тест Хосмера-Лемешова, который обнаружил наиболее благоприятные операционные характеристики на втором этапе исследования ($\chi^2=6,8265$; $df=1$; $p=0,0487$). Наконец, коэффициент конкордации фактически дублировал изменения регрессионных коэффициентов детерминации, что послужило дополнительным аргументом в пользу предсказательной устойчивости использованной модели на втором этапе анализа.

Важным дополнением к оценке качества изучаемых моделей стала

динамика площади под кривой как базового показателя ROC-анализа. На первом этапе исследования она занимала промежуточную позицию между средним и очень хорошим уровнем (0,782), достигнув максимума ко второму этапу – 0,900 (отличное качество), оцениваемый критерий акцентировал максимальную прогностическую достоверность модели. К концу исследования качество теста снизилось до 0,873, однако жизнеспособность модели всё ещё удерживалась на очень хорошем уровне. Графическое изображение площади под ROC-кривой показало «ущербно-урезанный» её вариант в начале лечения, более «массивной» она стала на втором этапе анализа, подтверждая отличное качество модели. При этом доверительные интервалы, обладавшие минимальной величиной (170) также указывали на высокую прогностическую точность анализа на втором этапе исследования.

Сбалансированность прогноза подтверждена с помощью индекс Юдена путем поиска точки на ROC-кривой. Его величина оказалась наибольшей (0,7284) на втором этапе исследования, что говорит о статистической гармоничности теста, имевшей максимальную чувствительность и наименьшую долю ложноположительных результатов. При этом ассоциативный критерий связи с индексом Юдена был обратно пропорциональным, а экстремально минимальные его значения на промежуточном этапе в очередной раз подчеркивали прогностический потенциал данного хронометрического участка исследования.

Объективную ценность бинарного классификатора подтвердили чувствительность и специфичность проведённого математического анализа. В частности, наибольшая доля истинно положительных событий (чувствительность) зафиксирована на стартовом рубеже – 90,62% (95% CI 75,0-98,0). Далее кривая чувствительности постепенно снижалась и на заключительном этапе достигала «статистического дна» – 68,75 (95% CI 50,0-83,9). В результате промежуточное положение, которое занял данный показатель на втором этапе лечения, свидетельствовало об умеренной выраженности характеристик теста, подтверждая благоприятность условий

для прогностики. Доля истинно отрицательных событий (специфичность) имела противоположную направленность изменений. Минимальная величина приходилась на начало исследования – 57,69% (95% CI 36,9 – 76,6), и на фоне роста показателей к финалу анализа специфичность достигала пикового уровня – 96,15% (95% CI 80,4- 99,9). Из изложенного следует, что наибольшая сбалансированность модели приходится на второй этап исследования, когда контрзависимые категории уравниваются. Идеальный баланс (одинаково высокая чувствительность и специфичность) достичь сложно, при повышении чувствительности неизбежно снижается специфичность, и наоборот. Отсюда в качестве «компромиссной» точки гармонического равновесия параметров следует рассматривать использование модели на втором этапе исследования.

В условиях малой выборки точность исследования дополнена оценкой критерия «отношение правдоподобия». На стартовом этапе положительный его вариант (+LR) был минимальным (2,14). В дальнейшем он значительно (в 3,5 раза) возрастал. В случае с отрицательным отношением правдоподобия (–LR) прослеживалось увеличение показателя, который, в конечном счёте, буквально «взлетел» к третьему этапу исследования. Из этого следует, что вероятность правдоподобия и с положительным, и с отрицательным значением имеет линейно-восходящую тенденцию. На втором этапе анализа тест занимал промежуточное положение, подчеркивая адекватность изучаемой модели, обеспечивающей комфортные условия прогностики.

Ещё одна статистическая метрика – прогностическая ценность теста, позволила уточнить предвидение неблагоприятного события при известном результате. Изначально этот показатель с положительным значением имел наименьший уровень (69,0). В дальнейшем потенциал метода характеризовался прямо поступательным возрастанием градиента отношений с достижением наибольшей величины (95,6) на финальном этапе исследования, подтвердив тем самым максимальную прогностическую ценность теста. Отрицательный результат прогностической ценности имел

такую же прямолинейную динамику, но обратный вектор развития. Это указывало на гармоничность потенциала модели, максимально раскрывающегося на втором этапе анализа. Тот же вывод следовал из результатов оценки ещё одного варианта проверки гипотез– Z-статистики, которые достигали наибольшей величины (9,645) в те же сроки исследования, подтвердив оптимум прогностической значимости использованной статистической модели.

Резюмируя, можно констатировать, что математический анализ, проведённый с помощью регрессионных методов, продемонстрировал прогностический потенциал использованной трехэтапной статистической модели. Выявленные при этом параметры являются своеобразной палитрой возможностей в вопросе научного предвидения неблагоприятных событий в зависимости от практикуемого варианта лечебной тактики. Математическое моделирование доказало наличие корреляционных связей между применением октреотида и наблюдаемыми клиническими эффектами. При сравнительном анализе оцениваемой модели установлено, что на промежуточном этапе она демонстрировала наилучшую прогностическую ценность. Отсюда практически важным представляется, что при корректировке лечебных мер важно учитывать правило «золотой середины» и не упустить время, а вместе с ним и шанс на спасение пациента. Качественные и количественные характеристики выявленных предикторов свидетельствуют, что по сравнению с традиционной тактикой при использовании октреотида нивелируются риски развития неблагоприятных событий и сокращается вероятность летального исхода с 43,5 до 17,9%.

ВЫВОДЫ

1) Базовые клинические и клинико-лабораторные параметры, а также гемобиохимический профиль свидетельствуют о том, что у пациентов с тонкокишечным свищом имеется полиорганная дисфункция в разной степени выраженности. В большинстве случаев она проявляется суб- (по 46%) и декомпенсированными (18% и 20% в сравниваемых группах соответственно) нарушениями функционального статуса витальных органов и систем.

2) При традиционной лечебной тактике по поводу тонкокишечного свища к третьему этапу исследования намечается позитивная тенденция в структуре мультисистемных нарушения, которые у 36,8% больных купируются полностью ($p=0,0127$), а в остальных наблюдениях носят компенсированный (15,8%; $p=0,0377$), суб- (26,3%; $p=0,0164$) и декомпенсированную (21,1%; $p=0,0445$) степень выраженности полиорганной дисфункции.

3) Включение октреотида в комплекс лечебных мероприятий при тонкокишечном свище стабилизирует значимые клинические, клинико-лабораторные и гемобиохимические индикаторы, позитивно корригируя структуру полиорганных нарушений. На 28 сутки наблюдения у 80% пациентов они отсутствуют ($p=0,0467$), значительно сократилась встречаемость компенсированных (10%; $p=0,0346$) и субкомпенсированных (10%; $p=0,0249$) изменений, и нивелируется декомпенсация функционального статуса витальных органов и систем.

4) Клиническая эффективность использования октреотида в комплексном лечении тонкокишечного свища обусловлена выздоровлением большинства больных (82,1%; $p=0,0018$) с полной спонтанной ликвидацией (69,6%; $p=0,0367$) или стойкой тенденцией к закрытию фистулы без оперативного вмешательства. При этом по сравнению с традиционной лечебной тактикой наблюдается сокращение летальности в 2,4 раза – с 41,5% до 17,9% ($p=0,0252$).

5) Прогностический потенциал трехэтапной модели математического анализа, включающего расчет рисков и взвешивание шансов, свидетельствует о том, что на 7 сутки реализации традиционной лечебной тактике по поводу тонкокишечного свища имеется большое количество – от 20 до 37 признаков, которые указывают на целесообразность хирургического пособия с целью ликвидации фистулы, а численный всплеск предикторов на 28 сутки наблюдения с высокой вероятностью прогнозируют неблагоприятное течение болезни с крайне низкими перспективами как консервативного, так и оперативного лечения.

6) Метод статистического моделирования с расчетом относительного риска и отношения шансов свидетельствует о том, что число факторов, связанных с включением октреотида в комплекс лечебных мероприятий по поводу тонкокишечного свища и прогнозирующих неблагоприятное течение болезни, на протяжении всего периода лечения остаётся минимальным (от 3 до 7), а к 28 суткам они вообще исчезают, исключая тем самым потребность в оперативной ликвидации фистулы и нивелируя риск летального исхода в указанные сроки наблюдения.

7) Статистический анализ многомерного моделирования продемонстрировал высокий прогностический потенциал трехэтапной модели. Комплексная оценка показателей логистической регрессии указывает на наибольшую предсказательную значимость 2 этапа исследования, когда можно наиболее достоверно прогнозировать развитие неблагоприятных событий у больных с тонкокишечным свищом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оценки состояния больного и определения эффективности лечебных мероприятий по поводу несформированного тонкокишечного свища рекомендуется использовать перечень клинических, клинико-лабораторных показателей, гемобиохимического профиля, с помощью которых объективно верифицируется наличие полиорганной дисфункции. При этом нарушения функционального статуса как минимум двух органных систем – брюшины и кишечника, необходимо рассматривать в качестве биорганной недостаточности, которая усугубляет интраабдоминальный функционал и способствует «генерализации» системного отклика. В результате формируется мультисистемность, претерпевающая трёхстадийное развитие (компенсации, субкомпенсации и декомпенсации).

Перечень биохимических показателей сыворотки крови (содержание общего белка, глюкозы, билирубина, мочевины и креатинина, активности щелочной фосфомоноэстеразы, аланин- и аспартатаминотрансферазы, а также концентрация ионов K^+) служит инструментом объективизации течения болезни в форме гемобиохимического профиля, представляющего собой градуированную шкалу линейной ориентации. Пространственное абстрагирование получаемой информации в виде графической подачи материала позволяет легко и удобно отслеживать изменения наиболее важных индикаторов эндогенной картины болезни.

С учётом универсальной способности медикаментозных средств из группы сандостатина регулировать гормональную активность и подавлять секрецию желудочно-кишечного тракта при лечении несформированной тонкокишечной фистулы, в частности, для ускорения спонтанного её закрытия, в составе комплекса мероприятий рекомендуется использовать октреотид путем курсового введения препарата по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно в среднем течение 7-14 дней.

Для прогнозирования развития проблемных ситуаций при лечении несформированного тонкокишечного свища целесообразно использование

многомерного моделирования рисков и шансов с помощью трехэтапного математического анализа, при котором наибольшей предсказательной значимостью обладает 2 этап исследования. Выявленный симптомокомплекс при этом (тяжелое состояние пациента, оглушение, боль в животе, одышку 23-30 в минуту, вялую перистальтику и лимфоцитоз выше 40%) побуждает прибегнуть к необходимости оперативного пособия. На вероятность летального исхода указывает сочетание таких тревожных симптомов, как жесткое дыхание, сухой язык, вялая перистальтика, отсутствие стула и отхождения газов на фоне уже перенесенной операции по поводу свища.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксельров М.А. Искусственные кишечные свищи в абдоминальной хирургии у детей: совершенствование методов формирования, прогнозирование послеоперационного течения, лечение и профилактика осложнений. Автореф. дисс. ... д.м.н. Омск, 2012. 44 с.
2. Алибегов Р.А., Бельков А.В., Сергеев О.А., Прохоренко Т.И. Прогнозирование и профилактика ранних послеоперационных осложнений при панкреатодуоденальных резекциях. Современные технологии в хирургии. СПб, 2006. 12-16.
3. Аль Сабунчи О.А., Павлычев А.В., Товмасын Р.С. Применение октреотида в хирургической гастроэнтерологии. Пособие для врачей, 2015; 6-8.
4. Аринчев Р.С. Прогнозирование и профилактика осложнений в отдаленном послеоперационном периоде у больных с признаками дисплазии соединительной ткани. Дисс. ... к.м.н. Тверь, 2018; 205 с.
5. Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Мочевой синдром: диагностический поиск. Вестник современной клинической медицины, 2012; 5 (4): 43-47.
6. Афанасьев С.Г., Авдеев С.В., Августинович А.В., Пак А.В. Возможности медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита при хирургическом лечении рака желудка. Сибирский онкологический журнал, 2011; 5 (47): 24-28.
7. Ачкасов Е.Е., Набиева Ж.Г., Посудневский В.И., Абдуллаев А.Г. Антисекреторная терапия при остром панкреатите. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2017; 4: 69-72.
8. Базаев А.В., Королев Б.А., Столяров Е.В. Тактические и технические аспекты лечения тонкокишечных свищей. Избранные страницы истории и актуальные вопросы современной хирургии. 2013; 3: 41-45.
9. Байчоров Э.Х., Вафин А.З., Куджева Ф.А. Комплексное лечение несформированных тонкокишечных свищей. Медицинский вестник Северного Кавказа, 2006; 3 (3): 7-9.
10. Бакаева О.А., Щенников В.Н. Использование шанса и шансового отношения для выявления связи между качественными переменными. Вестник ВСГУТУ, 2012; 3 (38): 37.
11. Балныков С.И. Комплексное лечение несформированных свищей желудочно-кишечного тракта и еюностом. Автореф. дисс. ... к.м.н. Ярославль, 2001.
12. Балныков С.И., Калашян Э.В., Шубин Л.Б. Прогностические оценки эффективности различных методов лечения в ургентной абдоминальной хирургии. Информатика и системы управления, 2008; 2 (16): 112-113.
13. Белозеров И.В., Андреев Г.И., Логачев В.К. и др. Свищи тонкой кишки, как причина энтерального синдрома. Журнал Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 2013; 41 (1): 41-47.
14. Белоконев В.И., Вавилов А.В., Бабаев А.П., Губский В.М. Тактика

лечения кишечной непроходимости, осложненной перитонитом и свищами тонкой кишки. Инфекции в хирургии, 2018; 16 (1-2): 15.

15. Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Житлов А.Г. и др. Применение герниологических приемов у больных со сформированными кишечными свищами желудочно-кишечного тракта. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2011; 6 (2): 58-62.

16. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Сидоренко О.В., Малышко В.В. Хирургическое лечение высоких несформированных тощекишечных свищей методом отключения из заднебокового доступа. Сибирское медицинское обозрение, 2017; 105 (3): 50-55.

17. Берелавичус С.В., Стручков В.Ю., Ахтанин Е.А. Консервативный этап лечения больных с тонкокишечными свищами. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2020; 6: 98-103.

18. Береснева Э.А., Селина И.Е., Дубров Э.Я., и др. Лучевая диагностика свищей желудочно-кишечного тракта. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2004; 15 (1-2): 42-48.

19. Богданов А.В. Свищи пищеварительного тракта в практике общего хирурга. М.: Мокеев, 2001. 30-45.

20. Богданов Л.Ю. Оценка эффективности бинарных классификаторов на основе логистической регрессии методом ROC-анализа. Вестник Саратовского государственного технического университета, 2010; 4 (2): 92-97.

21. Борисов Д.Л., Додай В.А., Пышкин С.А. Опыт применения вакуум-терапии в лечении неполных несформированных кишечных свищей. Журнал Непрерывное медицинское образование и наука, 2015; 10 (S3): С. 55-56.

22. Валентей Д.И. Демографический энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия, 1985.

23. Воленко А.В., Лобаков А.И., Воленко И.А. Диагностика несформированных наружных кишечных свищей. Практическая медицина, 2014; 5 (81): 29-32.

24. Волков В.Е., Катанов Е.С., Волков С.В., Жамков Д.Г. Диагностика и общие принципы лечения острого послеоперационного панкреатита у больных после гастрэктомии. Вестник Чувашского университета, 2012; 3: 360-363.

25. Воробьев С.А., Левчик Е.Ю. Тактика восстановительного лечения больных с тонкокишечными свищами. Acta Biomedica Scientifica, 2007; S4: 51.

26. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э. и др. Попытка оптимизации сроков реконструкции гастроинтестинального тракта на примере раннего закрытия илеостом у больных раком прямой кишки. Рандомизированное мультицентровое исследование. Хирургическая практика, 2019; 3 (39): 24-31.

27. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с англ. М.: Практика, 1999; 459 с.

28. Голубцов В.В., Заболотских И.Б., Ткачук С.А. Зависимость развития полиорганной дисфункции от функционального состояния организма при

сепсисе. Кубанский научный медицинский вестник, 2006; 12: 126-129.

29. Горский В.А., Агапов М.А., Климов А.Е., Андреев С.С. Проблема состоятельности кишечного шва. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2014; 2: 72.

30. Горский В.А., Воленко А.В., Кривихин Д.В. и др. Технические особенности назоинтестинальной декомпрессии при перитоните. Практическая медицина, 2017; 6 (107): 27-31.

31. Горский В.А., Воленко А.В., Фаллер А.П. и др. Тактическая доктрина лечения больных распространенным перитонитом в зависимости от микробной контаминации брюшной полости и выраженности паралитической кишечной непроходимости. Современная медицина, 2018; 2 (10): 157-162.

32. Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Лихванцев В.В. Определение уровня ядерной ДНК в плазме крови кардиохирургических больных позволяет прогнозировать вероятность развития полиорганной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2018; 17 (1): 39-44.

33. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравниваемыми группами в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. Экология человека, 2016; 5: 50-64.

34. Григорьев Е.Г., Сандаков П.И., Чепурных Е.Е. Послеоперационные наружные кишечные фистулы. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: Национальное руководство. Москва, 2017. 631-647.

35. Григорьев Н.С. Хирургическое лечение наружного сформированного неполного тонкокишечного свища. Наука и Мир, 2016; 2 (10): 106-107.

36. Грицаенко А.И., Иштуков Р.Р., Гараев М.Р. Совершенствование методов лечения свищей тонкой кишки. Креативная хирургия и онкология, 2013; 2: 57-60.

37. Губский В.М. Спаечная тонкокишечная непроходимость, осложненная свищами тонкой кишки. Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты, 2018; 115-116.

38. Гуманенко Е.К. Политравма: шок, системный воспалительный ответ, полиорганная дисфункция, сепсис. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2018; 88-89.

39. Данилов И.Н., Неймарк А.Е., Солоницин Е.Г. и др. Опыт использования системы вакуумной терапии ран при лечении высокого наружного тонкокишечного свища. Раны и раневые инфекции, 2018; 5 (2): 80-89.

40. Дибиров М.Д., Магомедалиев А.М., Косаченко М.В. Эффективность и безопасность октреотида в комплексном лечении острого панкреатита. Инфекции в хирургии, 2019; 17 (2-3): 3-10.

41. Диев В.С. «Риски» и «шансы» в принятии решений. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Философия, 2014; 12

(2): 20-26.

42. Евсеев М.А. Нутритивная поддержка у пациентов в хирургической клинике. Хирургическая практика, 2015; 3: 5-21.

43. Ермолов А.С., Воленко А.В., Благовестнов Д.А. Несформированные тонкокишечные свищи. Московский хирургический журнал, 2018; 3 (61): 87-88.

44. Ермолов А.С., Воленко А.В., Горский В.А. и др. Радикальное устранение источника перитонита – кардинальная проблема хирургического лечения перитонита. Анналы хирургии, 2016; 21 (3): 211-214.

45. Ефремов К.Н., Шубин Л.Б., Ларичев А.Б. Программа оценки рисков развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2019665443 от 22.11.2019.

46. Жариков А.Н., Лубянский В.Г. Применение вакуумной терапии при несформированных неполных свищах тонкой кишки, открывающихся в гнойные раны передней брюшной стенки. Инфекции в хирургии, 2018; 16 (1-2): 14.

47. Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Кобзев И.В., Кандаев А.В. Компьютерная экспертная система определения прогноза течения послеоперационного перитонита и выбора метода хирургического лечения. Сибирское медицинское обозрение, 2014; 3 (87): 48-54.

48. Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Сиезбаев М.М. Роль митохондриальной дисфункции при полиорганной недостаточности. Алматы, Медицина, 2018; 4 (189): 15-22.

49. Иштуков Р.Р., Пантелеев В.С., Дорофеев В.Д. Анализ ранних осложнений применения биоимпланта regmasol в комбинации с селективным введением препарата ницерголина при кишечных свищах. Креативная хирургия и онкология, 2017; 7 (4): 27-31.

50. Кабанов М.Ю., Соловьев И.А., Яковлева Д.М., и др. Октреотид – депо в профилактике и лечении наружных панкреатических свищей. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2013; 8. (1): 26-28.

51. Казаков М.С. Влияние октреотида на летальность у больных с острым деструктивным панкреатитом. Будущее науки. 2019; 69-70.

52. Каншин Н.Н. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит. Профиль, 2007; 11-102.

53. Катасонов М.В. Способы диагностики и лечения свищей желудочно-кишечного тракта при панкреонекрозе. Автореф. дисс. ... к.м.н. Самара, 2007.

54. Каюпов Б.А. Протеинурия – как прогностический фактор прогрессирования почечной недостаточности. Клиническая медицина Казахстана, 2014; S1-1: 17-19.

55. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики для врачей и фельдшеров, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Серия Национальный проект «Здоровье». Москва, 2007.

56. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: Физматлит, 2006; 816 с.
57. Колотушкин И.А., Балныков С.И. Оценка влияния октреотида на летальность у больных с изначально тяжелым течением панкреонекроза. *Современные проблемы науки и образования*, 2014; 5: 470.
58. Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Щапов В.В., Елисеев С.М. Хирургическая тактика при осложненном течении хронического кистозного панкреатита. *Acta Biomedica Scientifica*, 2011; 4-2 (80): 84-91.
59. Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез, современные принципы диагностики и лечения. *Новости хирургии*, 2008; 16 (2): 130-138.
60. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Берелавичус С.В., и др. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2015; 12: 86-95.
61. Круглов А.А., Недоспасов С.А. Микробиота, иммунитет кишечника и мышьяная возня. *Acta Naturae*, 2014; 6 (1): 6-8.
62. Крылов Н.Н., Бабкин О.В., Бабкин Д.О. Мангеймский индекс перитонита – критерий выбора оперативного вмешательства при перфоративной дуоденальной язве. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2016; 7: 18-22.
63. Кучеренко В.З., Петухов В.Г., Манерова О.А. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 256 с.
64. Ларичев А.Б. Вакуум в медицинской практике. *Российский медицинский журнал*. 2004; 5: 54.
65. Ларичев А.Б., Абрамов А.Ю. Максимов А.М. Патогенетические перспективы и оптимизм консервативной терапии несформированных кишечных свищей. *Актуальные вопросы современной хирургии*. Красноярск, 2013; 220-221.
66. Ларичев А.Б., Волков А.В. Распространённый послеоперационный перитонит: стратегия и тактика. *Методическое пособие для врачей Ярославль*. 2004. 40 с.
67. Ларичев А.Б., Волков А.В., Давыдов А.Ю., Абрамов А.Ю. Полиорганная дисфункция и возможности ее коррекции при распространенном перитоните. *Методическое пособие для врачей*. Ярославль, 1997.
68. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н. Изменение гемобиохимического профиля и полиорганной дисфункции в оценке эффективности октреотида при лечении тонкокишечного свища. *Нестираемые скрижали: сепсис et cetera*. Ярославль: Цифровая типография, 2020. 446-450.
69. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н. Октреотид в комплексном лечении несформированного тонкокишечного свища. *Ярославль: Аверс-Плюс*, 2020. 47 с.

70. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., Габибов И.К. Динамика клинико-лабораторного профиля и полиорганной дисфункции при лечении тонкокишечного свища. Харизма моей хирургии. Ярославль: Цифровая типография, 2018. 154-162.

71. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., Шубин Л.Б., Габибов И.К. «Риски и шансы» развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. Т.12. №4. С.266-273.

72. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., Шубин Л.Б., Габибов И.К. Метод прогнозирования развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища. Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. 2020. №2. С.112-122.

73. Ларичев А.Б., Покровский Е.Ж. Приоритеты эндовидеохирургии в лечении распространённого гнойного перитонита с субкомпенсированной полиорганной дисфункцией. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2014; 173 (1): 089-092.

74. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Бархударов А.А., Яроцков И.И. Перитонит. Новая система оценки тяжести больного и прогноза исхода заболевания. Харизма моей хирургии. Ярославль: Цифровая типография, 2018. 162-165.

75. Левичев Э.А., Каверин А.М., Шишкин В.П. Тактика и исходы лечения острого деструктивного панкреатита в больнице с ограниченными ресурсами диагностики. Дальневосточный медицинский журнал, 2002; 4: 54-57.

76. Литвин А.А., Жариков О.Г., Сенчук Г.А., Мауда Шади Л.А. Возможности прогнозирования инфицированного панкреонекроза. Проблемы здоровья и экологии, 2007; 2 (12): С. 7-14.

77. Лобода А.Н., Хамидулин Т.Э. Несформированный тонкокишечный свищ. Клинический случай. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. 2020. 716-719.

78. Мадера А.Г. Риски и шансы: принятие решений в условиях неопределённого будущего. Менеджмент в России и за рубежом, 2014; 2: 12-21.

79. Макаров А.И. Состояние иммунитета при острой абдоминальной воспалительной патологии. Экология человека, 2008; 4: 11-15.

80. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Шарафисламов И.Ф., Киршин А.П. Пункционные методы лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита. Казанский медицинский журнал, 2007; 88 (1): 36-40.

81. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. Практическая медицина, 2015; 1 (86): 114-120.

82. Маматкулов Ш.М., Курбонов О.А., Наврузов Б.С. К вопросу хирургического лечения тонкокишечных свищей. Колопроктология, 2011; S3 (37): 103-104.

83. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Руководство. М. Лабинформ-РАМЛД, 1999; 352 с.

84. Миронов В.И., Лихолетова Н.В. Комплексное лечение несформированных тонкокишечных свищей. *Acta Biomedica Scientifica*, 2007; 5: 131-132.

85. Моисеев С.В. Октреотид – перспективы клинического применения. *Клиническая фармакология и терапия*, 1999; 8 (1): 73-77.

86. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Балакин Е.И., и др. Эффективность различных режимов применения октреотида с целью профилактики развития острого послеоперационного панкреатита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2013; 5 (4): 66-72.

87. Мур Д.Х., Уэдерфорд Л.Р. Экономическое моделирование в microsoft excel. М. 2004.

88. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2017; 16 (2): 90-100.

89. Назыров Р.Р., Ландарь Л.Н. Опыт применения ингибиторов соматотропного гормона (октреотида) в лечении острого панкреатита. *Интеллектуальный и научный потенциал XXI века*, 2016; 93-95.

90. Нартайлаков М.А., Грицаенко А.И., Иштуков Р.Р. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения свищей тонкой кишки. *Медицинский вестник Башкортостана*, 2013; 8 (2): 340-342.

91. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические обеспечение качества клинических лабораторных исследований ГОСТ Р 53079.4-2008.

92. Никишина А.И., Жумашева К.Э., Боркова Е.Н. Свищи желудочно-кишечного тракта. Причины, тактика и особенности лечения. *Научное сообщество студентов*, 2018; 128-131.

93. Обеснюк В.Ф. Байесовский анализ показателей четырехпольных таблиц сопряженности. *Живые и биокосные системы*, 2014; 8: 6.

94. Орел Н.Ф., Лопаткина Т.Н. Возможности применения сандостатина у онкологических больных. *Современная онкология*, 2000; 2 (1): 26-30.

95. Островский В.К., Макаров С.В., Янголенко Д.В. и др. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких. *Ульяновский медико-биологический журнал*, 2011; 1: 73-78.

96. Пантелеев В.С., Иштуков Р.Р., Дорофеев В.Д. и др. Совершенствование методов лечения несформированных дуоденальных и высоких тонкокишечных свищей. *Acta Biomedica Scientifica*, 2017; 2 (6): 142-145.

97. Пасечник И.Н., Махлай А.В., Теплякова А.Н., Митягин Г.И. Церебральная дисфункция как компонент формирования полиорганной недостаточности у хирургических больных. *Хирургия. Журнал им. Н.И.*

Пирогова, 2015; 6: 4-16.

98. Пигарова Е.А., Плещеев А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. Иммунология, 2017; 36 (1): 62-66.

99. Плавинский С.Л. Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб. Издательский дом СПбМАПО. 2005. 560 с.

100. Плоткин Л.Л., Бордуновский В.Н., Парфенова О.В. и др. Прогностическая роль интерлейкина-6 перитонеального экссудата у пациентов с распространенным перитонитом. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2009; 168 (5): 17-19.

101. Полуэктов В.Л., Калемина Т.М., Чертищев О.А., и др. Прогнозирование течения и исхода заболевания у пациентов с гнойными медиастинитами. Acta Biomedica Scientifica, 2005; 3 (41): 321-322.

102. Прохоров Г.П., Фёдоров Н.Ф. Лечение несформировавшихся кишечных свищей. Казанский медицинский журнал, 2010; 91 (2): 213-215.

103. Проценко С.И., Вискунов В.Г., Федоренко В.Н. Применение октреотида при лечении острого геморрагического панкреонекроза и его новые эффекты. Сибирский научный медицинский журнал, 2010; 30 (5): 40-45.

104. Пястолов С.М., Задорожнюк И.Е. Психологический прорыв в экономической теории. Психологический журнал, 2003; 24 (4): 29-31.

105. Рагимов А.А., Щербакова Г.Н., Соловьева И.Н. Парентеральное питание в хирургии. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.

106. Ревтович М.Ю., Климович В.В. Октреотид в хирургической гастроэнтерологии. РМЖ, 2003; 3.

107. Римарчук Г.В., Волков Р.Ю., Акинфиев А.В., Болоханов Ю.Н. Медикаментозная терапия панкреатита у детей. Фарматека, 2003; 2: 73-75.

108. Романов Э.И., Зубеев П.С., Рыжов М.К., Бодров А.А. Факторы риска летального исхода при панкреонекрозе. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2014; 173 (4): 39-42.

109. Рукосуева М.А. Прогнозирование тяжести острого панкреатита и фармакогенетические аспекты лечения. Автореф. дисс. ... к.м.н. Красноярск. 2008.

110. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита. Анналы хирургии, 2013; 2: 48-54.

111. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Клинические аспекты патогенетических влияний, определяющих состояние иммунной системы у пациентов с ургентной хирургической патологией. Бюллетень сибирской медицины, 2011; 10 (1): 162-167.

112. Сафронов Д.В., Богомоллов Н.И., Саклаков А.В. Профилактика и лечение осложнений на этапах реабилитации больных с колостомами. Acta Biomedica Scientifica, 2007; S4 (56): 158-159.

113. Седых П.Н., Лебедева М.Н. Взаимосвязь местного иммунитета кишечника и общего иммунитета организма. Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2017; 7 (6): 1015.
114. Сергеев О.А. Прогнозирование и профилактика ранних послеоперационных осложнений при панкреатодуоденальных резекциях. Автореф. дисс. ... к.м.н. Смоленск. 2007. 18 с.
115. Скипенко О.Г., Воскресенский О.В., Шатверян Г.А. и др. Использование сандостатина при выполнении панкреодуоденальных резекций. Анналы хирургической гепатологии, 1996; 1: 177.
116. Скутова В.А., Абросимов С.Ю., Чайковский Ю.Я. Острый деструктивный панкреатит как актуальная проблема urgentной абдоминальной хирургии, 2011; 10 (1): 68-70.
117. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. Учебное пособие. М.: Медицина, 1989; 304 с.
118. Смотров И.С. Обтурирующие средства для лечения свищей желудочно-кишечного тракта. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2007; 4 (20): 160-163.
119. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная поддержка больных со свищами пищеварительного тракта. РМЖ, 2009; 17 (13): 874-877.
120. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология, 2014; 16 (6): 499-530.
121. Соловьёв И.А., Демко А.Е., Суров Д.А. и др. Обоснование тактики лечения больных старшей возрастной группы с опухолевым поражением органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2018; 13 (1): 68-73.
122. Соломаха А.А. Нейросетевое прогнозирование риска возникновения ранних послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии (клиническое исследование). Автореф. дисс. ... к.м.н. Саранск, 1997. 15 с.
123. Сорокин А.А. Дизайн «случай – контроль» и анализ отношения шансов в клинических исследованиях. Медицина Кыргызстана, 2014; 1 (5): 70-74.
124. Строкова Р.А. Современные методы лечения послеоперационных высоких тонкокишечных свищей. Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2020; 10 (3): 122.
125. Стручков В.Ю., Берелавичус С.В. Кишечные свищи: страницы истории и варианты классификаций. Московский хирургический журнал, 2019; 3 (67): 62-67.
126. Ткачук В.А., Бочков В.Н., Добровольский А.Б. и др. Клиническая биохимия. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР. МЕД, 2004; 512 с.
127. Томских Н.Н., Богомоллов Н.И. Обтурационные технологии в лечении свищей желудочно-кишечного тракта и брюшной полости. Журнал Acta Biomedica Scientifica, 2012; S4 (86): 105.

128. Точило С.А., Никифорова Ю.Г. Опыт целенаправленной антибактериальной терапии у пациента с синдромом полиорганной дисфункции. Проблемы здоровья и экологии, 2018; 2 (56): 103-109.

129. Файнзильберг Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа. Управляющие системы и машины, 2009; 5: 3-13.

130. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н., и др. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности. Вестник экспериментальной и клинической хирургии, 2012; 5 (1): 60-64.

131. Филиппенко Н. Г., Поветкин С. В. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных. Курск: Издательство КГМУ, 2010; 26 с.

132. Хейль В., Коберштейн Р., Цавта Б. Референтные пределы у взрослых и детей. Справочник. Лабпресс, 2001; 1: 176 с.

133. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение исследований «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении. Экология человека, 2016; 8: 53-60.

134. Черданцев Д.В., Первова О.В., Шапкина В.А., и др. Современный подход к лечению пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Сибирское медицинское обозрение, 2016; 6 (102): 24-35.

135. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Черноусов Ф.А., Левкин В.В. «Октреотид-депо» в профилактике панкреатита после радикальных операций при раке желудка с расширенной лимфаденэктомией. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2012; 8: 44–50.

136. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ищенко О.В. Консервативное лечение несформированных свищей желудочно-кишечного тракта с применением фибринового клея. Вестник хирургической гастроэнтерологии, 2010; 3: 66-83.

137. Шабрин А.В. Современные подходы к лечению свищей поджелудочной железы. Автореф. дисс. ... к.м.н. Москва, 2017. 22 с.

138. Шапкин Ю.Г., Хильгияев Р.Х., Скрипаль Е.А. Выбор сроков выполнения операции у больных инфицированным панкреонекрозом. Харизма моей хирургии. Ярославль: Цифровая типография, 2018. 291-293.

139. Шестопалов С.С., Екимов А.В. Лечение больных с высокими тонкокишечными свищами. Медицинская наука и образование Урала, 2013; 14 (2): 116-118.

140. Штофин С.Г., Атаманов К.В., Штофин Г.С. и др. Реконструктивные хирургические вмешательства у пациентки с повреждением общего печеночного протока и множественными несформированными свищами тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2018; 7 (155): 161-162.

141. Щеглов Э.А., Гуляева П.С. Валидизация шкалы Альварато в диагностике острого аппендицита среди пациентов БСМП г. Петрозаводска. Харизма моей хирургии. Ярославль: Цифровая типография, 2018. 299-301.
142. Яцко В.А. Оценка эффективности статистического показателя «отношение шансов». Символ науки, 2016; 6-1 (18): 128-130.
143. Ahmad A., Druzhyna N., Szabo C. Effect of 3-mercaptopyruvate Sulfurtransferase Deficiency on the Development of Multiorgan Failure, Inflammation, and Wound Healing in Mice Subjected to Burn Injury. *J Burn Care Res.* 2019; 40 (2): 148-156.
144. Andriulli A., Leandro G., Clemente R. et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gaxexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1998; 12 (3): 237-245.
145. Badrasawi M., Shahar S., Sagap I. Nutritional Management in Enterocutaneous Fistula. What is the evidence? *Malays J Med Sci*, 2015; 22 (4): 6-16.
146. Bednarz-Misa I. Mierzchala-Pasierb M., Lesnik P. et al. Cardiovascular Insufficiency, Abdominal Sepsis, and Patients' Age Are Associated with Decreased Paraoxonase-1 (PON1) Activity in Critically Ill Patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). *Dis Markers*, 2019.
147. Bobkiewicz A., Walczak D., Smoliński S. et al. Management of enteroatmospheric fistula with negative pressure wound therapy in open abdomen treatment: a multicentre observational study. *Int Wound J*, 2017; 14 (1): 255-264.
148. Bodea R., Hajjar N.A., Bartos A. et al. Evaluation of P-POSSUM Risk Scoring System in Prediction of Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy. *Chirurgia (Bucur)*, 2018; 113 (3): 399-404.
149. Bosscha K. Reijnders K., Hulstaert P.F. et al. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *Br. J. Surg*, 1997; 84 (11): 4.
150. Carrera-Guermeur N., Martín-Crespo R.M., Ramírez H.J. et al. Octreotide and enterocutaneous fistula closure in neonates and children. *Eur J Pediatr*, 2016; 175 (3): 305.
151. Castanon Gonzalez J.A., Miranda Ruíz R., Arías E. et al. The somatostatin analog SMA (201-995) as adjuvant treatment in patients with external fistulae of the digestive system. *Gac Med Mex*, 1992; 128 (3): 285.
152. Chan J.Y., Wong E.W., Ng S.K. et al. Conservative management of postoperative chylous fistula with octreotide and peripheral total parenteral nutrition. *Ear Nose Throat J*, 2017; 96 (7): 264-267.
153. Coccolini F., Ceresoli M., Kluger Y. et al. Open abdomen and entero-atmospheric fistulae: An interim analysis from the International Register of Open Abdomen (IROA). *Injury*, 2019; 50 (1):160-166.
154. Coughlin S., Roth L., Lurati G. et al. Somatostatin analogues for the treatment of enterocutaneous fistulas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*, 2012; 36 (5): 29.

155. Domizi R., Damiani E., Scorcella C. et al. Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: A subgroup analysis of a prospective observational study. *PLoS One*, 2019; 14 (3).
156. Donati A., Carsetti A., Damiani E. The role of cardiac dysfunction in multiorgan dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016; 29 (2):172.
157. Eğin S., Gökçek B., Yeşiltaş M. et al. Management of enteroatmospheric fistula thanks to new isolation technique. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019; 25 (1): 80-82.
158. Farooqi N., Tuma F. *Intestinal Fistula*. Source Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2019.
159. Foxx-Orenstein A., Camilleri M., Stephens D. et al. Effect of a somatostatin analogue on gastric motor and sensory functions in healthy humans. *Gut*, 2003; 52: 61.
160. Garg P.K., Sharma J., Jakhetiya A. et al. The Role of Prophylactic Octreotide Following Pancreaticoduodenectomy to Prevent Postoperative Pancreatic Fistula: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials, 2018; 4 (4): 182-187.
161. Garrido M. M., Kelley A. S., Paris J. et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Services Research*, 2014; 49 (5): 1701–1720.
162. Giudicelli G., Rossetti A., Scarpa C. et al. Prognostic Factors for Enteroatmospheric Fistula in Open Abdomen Treated with Negative Pressure Wound Therapy: a Multicentre Experience. *J Gastrointest Surg*, 2017; 21 (8):1328-34.
163. Gratzon A., Bhullar I.S., Lube M.W. Innovative Surgical Technique Using Omentum to Isolate and Control an Enteroatmospheric Fistula. *Am Surg*, 2017; 83 (7): 245-246.
164. Gullo L. Somatostatin analogues and exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, 1996; 57: 93.
165. Guo Sh. Y., Mark W. Fraser. *Propensity Score Analysis. Statistical Methods and Applications*, 2nd ed. USA. SAGE Publications, 2015. 448 p.
166. Gur R., Meier R. Pharmacodynamic effects of sandostatin in the gastrointestinal tract. *Digestion*, 1996; 57: 14-19.
167. Harjola V.P., Mullens W., Banaszewski M. et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 2017; 19 (7): 821-836.
168. Hernandez-Aranda J., Gallo-Chico B., Flores-Ramírez L.A. et al. Treatment of enterocutaneous fistula with or without octreotide and parenteral nutrition. *Nutr Hosp*, 1996; 4: 226-229.
169. Hesse U., Ysebaert D., de Hemptinne B. Role of somatostatin-14 and its analogues in the management of gastrointestinal fistulae: clinical data. *Gut*. 2001.
170. Hong W., Ha H.I., Lee J.W. et al. Measurement of Pancreatic Fat Fraction

by CT Histogram Analysis to Predict Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. *Korean J Radiol*, 2019; 20 (4): 599-608.

171. Hopkins K.A., Abdou M.H., Hadi M.A. Coxsackie B2 Virus Infection Causing Multiorgan Failure and Cardiogenic Shock in a 42-Year-Old Man. *Tex Heart Inst J*, 2019; 46 (1): 32-35.

172. Kang J.H., Park J.S., Yu J.S. et al. Prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy by preoperative dynamic CT and fecal elastase-1 levels. *PLoS One*, 2017; 12 (5).

173. Kocak S., Bumin C., Karayalcin K. et al. Treatment of external biliary, pancreatic and intestinal fistulas with a somatostatin analog. *Dig Dis*, 1994; 12: 62-68.

174. Kohoutova M., Horak J., Jarkovska D. et al. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Multiple Organ Dysfunction in Resuscitated Porcine Progressive Sepsis. *Crit Care Med*, 2019.

175. Kong C.Y., Glen P. The use of the somatostatin analogue octreotide for the conservative management of symptomatic cholecystocolonic fistula: a case report. *Ann R Coll Surg Engl*, 2019; 101 (2): 59-61.

176. Kong R., Hu J., Li L. et al. Impact of octreotide on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a prospective study. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2016; 54 (1): 21.

177. Larichev A.B. Vacuum therapy of wounds and wound infection. Carlsbad, CA, USA, 2005.

178. Lee S.H., Hong T.H. Pancreatic parenchymal injection of ethanol and octreotide to induce focal pancreatic fibrosis in rats: Strategies to eliminate postoperative pancreatic fistula. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018; 17 (1): 81-85.

179. Hutan M., Banasiewicz T., Veverkova L. et al. Use of Negative Pressure Wound Therapy in Treatment of Enteroatmospheric Fistulas: Critical Review of the Literature. *Negative Pressure Wound Therapy*, 2014; 1 (1): 10-16.

180. Matheus A.S., Montagnini A.L., Jukemura J. et al. Does Octreotide has any beneficial effect in patients with high risk to develop pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. The society for surgery of the alimentary tract. Materials of 50th Annual Meeting, 2009.

181. Martinez J.L., Bosco-Garate I., Souza-Gallardo L.M. et al. Effect of Preoperative Administration of Oral Arginine and Glutamine in Patients with Enterocutaneous Fistula Submitted to Definitive Surgery: a Prospective Randomized Trial. *J Gastrointest Surg*, 2019.

182. Nubiola P., Badia J.M., Martinez-Rodenas F. et al. Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg*, 1990; 211 (2): 246.

183. Oberholzer A., Souza S.M., Tschoeke S.K. et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock*, 2005; 6: 488-493.

184. Omata F., Deshpande G., Tokuda Y. et al. Meta-analysis: somatostatin or

its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2010; 45 (8): 885.

185. Ortiz L.A., Zhang B., McCarthy M.W. et al. Treatment of Enterocutaneous Fistulas, Then and Now. *Nutr Clin Pract*, 2017; 32 (4): 508-515.

186. Paran H., Neufeld D., Kaplan O. et al. Octreotide for treatment of postoperative alimentary tract fistulas. *World J Surg*, 1995; 19: 430-433.

187. Patel Y.C. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*, 1999; 20: 157.

188. Patorno E., Grotta A., Bellocco R. et al. Propensity score methodology for confounding control in health care utilization databases. *Epidemiology Biostatistics and Public Health*, 2013; 10 (3).

189. Pecorelli N., Balzano G., Capretti G. et al. Effect of Surgeon Volume on Outcome Following Pancreaticoduodenectomy in a High-Volume Hospital. *J Gastrointest Surg*, 2012; 16: 518–523.

190. Polglase G.R., Ong T., Hillman N.H. Cardiovascular Alterations and Multiorgan Dysfunction After Birth Asphyxia. *Clin Perinatol*, 2016; 43 (3): 469.

191. Reinisch A., Liese J., Woeste G. et al. A Retrospective, Observational Study of Enteral Nutrition in Patients with Enteroatmospheric Fistulas. *Ostomy Wound Manage*, 2016; 62 (7): 36-47.

192. Sandini M., Malleo G., Gianotti L. Scores for Prediction of Fistula after Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review. *Dig Surg.*, 2016; 33 (5): 392-400.

193. Shi Z., Li X., Li Y. et al. Assessment of acute obstructive pancreatitis by magnetic resonance imaging: Predicting the occurrence of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *Mol Clin Oncol*, 2019; 10 (3): 371-376.

194. *Statistica Formula Guide: Logistic Regression*. StatSoft. 2013.

195. Sule E.A., Nzegwu M.A., Okolo J.C. et al. Postoperative enterocutaneous fistula – principles in non-operative approach. *Ann Med Surg.*, 2017; 24: 77-81.

196. Sven Richter, Stefan Dold, Johannes P. et al. Negative Pressure Wound Therapy for the Treatment of the Open Abdomen and Incidence of Enteral Fistulas: A Retrospective Bicentre Analysis. *Gastroenterol Res Pract.*; 2013.

197. Tamburro R.F., Jenkins T.L. Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Challenge for the Pediatric Critical Care Community. *Pediatr Crit Care Med*, 2017; S1-S3.

198. Thiessen S.E., Van den Berghe G., Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 2017.

199. Thuluvath P.J., Thuluvath A.J., Savva Y. et al. Performance Status Following Liver Transplantation in Patients With Multiple Organ Failures and Probable Acute on Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019.

200. Uhl W., Buchler M.W., Malfertheiner P. et al. A randomized, double-blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut*, 1999; 45: 97-104.

201. Van Goor H. Interventional management of abdominal sepsis: when and how. Springer-Verlag GmbH, 2002; 387 (5-6): 191-200.
202. Vollmer C.M. The Pancreatic Surgery Mortality Study Group. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.*, 2012; 16: 89-103.
203. Wang Q.H. Effect of ecological immune-enhanced enteral nutrition on patients with gastrointestinal fistulas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017; 21 (9): 2261-2267.
204. Wang R., Yang F., Wu H. et al. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Peptides*, 2013; 40: 57-64.
205. Wilde R.F. Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg.*, 2012; 99: 404-410.
206. Winer L., Beckmann N., Veile R.A. et al. Consumptive coagulopathy is associated with organ dysfunction during PICS. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019.
207. Xu W., Zhou Y.F., Xia S.H. Octreotide for primary moderate to severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*, 2013; 60 (126): 8.
208. You D.D., Paik K.Y., Park I.Y. et al. Randomized controlled study of the effect of octreotide on pancreatic exocrine secretion and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Asian J Surg.*, 2019; 42 (2):458-463.
209. Zhang W., Cai W., He B. et al. A radiomics-based formula for the preoperative prediction of postoperative pancreatic fistula in patients with pancreaticoduodenectomy. *Cancer Manag. Res.*, 2018; 10: 6469-78.