

*На правах рукописи*

**Ефремов Константин Николаевич**

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

14.01.17 – хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Тверь, 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей хирургии.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Ларичев Андрей Борисович**

**Официальные оппоненты:**

**Воленко Александр Владимирович** – профессор, доктор медицинских наук, кафедры неотложной и общей хирургии хирургического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Горский Виктор Александрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ **20** года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.099.01 при ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тверского государственного медицинского университета и на сайте [www.tvergmu.ru](http://www.tvergmu.ru).

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доц.

Мурга Владимир Вячеславович

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

*Богданов А.В., 2001*

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность проблемы.** Профессиональная деятельность абдоминального хирурга нередко сопряжена с огорчениями, когда после «красиво и добротно» 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; Eğin 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 обтурирующие 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

пассажа 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 obturаторы 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 хирургической 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; Pecorelli 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 неблагоприятные события у больных тонкокишечным свищом.

**Новизна исследования.** 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 органов 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 критериев логистической регрессии 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.

**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 исследования.** 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 ГБКУЗ 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 меди-

цинской 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.

**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.

**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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Ретро- и проспективное исследование базировалось на сравнительном анализе результатов лечения 69 пациентов по поводу наружного свища тонкой кишки в зависимости от практикуемой хирургической тактики. В первую группу (сравнения) вошёл 41 больной. У них традиционная лечебная тактика включала обезболивание (кеторол), инфузионную терапию с восполнением потерь питательных веществ (глюкоза, гелофузин, аминокепид, валин, аминоклазма, альбумин, липофундин) и коррекцию водно-электролитных нарушений (ацесоль, хлосоль, дисоль, три-соль), улучшение гемореологии и детоксикация (реамберин, реополиглюкин, гемодез). Инфузию проводили через центральную вену со средним объемом вводимых средств в  $3096 \pm 254$  мл в сутки. Кроме того, осуществляли антибактериальную терапию (цефтриаксон, метрогил), купировали воспаление в зоне фистулы посредством ежедневных перевязок с антисептиками и мазью на водорастворимой основе (левомеколь). В 18 наблюдениях использованы оперативные приёмы ликвидации свища, в том числе резекция свищ несущей петли с межкишечным анастомозом по типу «бок в бок» (61,1%), внутрибрюшинное зашивание свища (22,2%), наложение обходного анастомоза с отключением кишечной фистулы (16,7%).



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 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, что в подобной ситуации во всех наблюдениях имеется нарушение функции как минимум двух органных систем – брюшины и кишечника, которое рассматривается в качестве биорганной недостаточности. Сам тонкокишечный свищ 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 использована индивидуальная оценка доступных для общей практики физикальных параметров, клинко-лабораторных и специальных критериев [Ларичев А.Б. и др., 1997].

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

Обработку фактического материала проводили при помощи компьютерных программ Statistica 10 и MedCalc 15.8. 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 ( $\sigma$ ). Изменения принимались за статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

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 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 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 сообразно их метрическому значению. В соответствии с процедурой оценки риска и взвешивания шансов неблагоприятного течения болезни прогностическая ценность критериев, равных единице 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.

С целью повышения качества прогноза и выявления его максимального потенциала на примере трех рассматриваемых этапов исследования 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. Базовым фактором, определяющим характер модели, выбрано наступление, либо не наступление летального исхода. Оценивались такие параметры, как регрессионные коэффициенты детерминации (Cox & Snell R<sup>2</sup> и Nagelkerke R<sup>2</sup>), тест Хосмера-Лемешова, площадь под кривой ROC-анализа, доверительные интервалы, индекс Юдена и ассоциированный с ним критерий связи, чувствительность и специфичность расчётов, «отношение правдоподобия» и проверка гипотезы с помощью Z-статистики [Файнзильберг Л.С. 2009; Богданов Л.Ю. 2010].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

**Стартовый этап.** 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  $22 \pm 2$  в минуту сопровождалась усиленной работой вспомогательной мускулатуры, свидетельствуя об усугублении дыхательной недостаточности и определяя показания для перевода больного на искусственную вентиляцию легких. У многих (65,9%) имелась тахикардия свыше 90 в минуту, в каждом 3-4 наблюдении отмечалась гипотония – ниже 110 мм Hg. 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 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 ( $>12 \times 10^9$ /л) со сдвигом формулы влево и повышенным уровнем СОЭ. Лейкоцитарный индекс интоксикации свидетельствовал о тяжелой эндогенной токсемии (более 8,6). В биохимическом сегменте лабораторного скрининга у половины выявлялась гипопроотеинемия, 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 (табл. 1, 2).

Таблица 1

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  $p > 0,05$

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 с 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 свежзамороженной 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.

Таблица 2

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  $p > 0,05$

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.

**Промежуточный этап.** Особо чувствительные точки, имевшие непосредственную связь с традиционной тактикой, обнажились на втором этапе. Бросавшаяся в глаза позитивность динамики оцениваемых параметров 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  $38^{\circ}\text{C}$ . Тем не менее в большинстве наблюдений (85,7%) сохранялась одышка до 25-30 в минуту ( $p=0,0029$ ), а у 6 человек – более 30 ( $p=0,0284$ ). У каждого четвертого гипотония сочеталась с тахикардией ( $p=0,0165$ ). В купе с позитивной динамикой со стороны живота ( $p=0,0149$ ) дебит по фистуле сократился до  $712,2 \pm 37,1$  мл в сутки, сохраняя перифокальный дерматит.

На фоне октреотида течение болезни выглядело более благополучным. У половины пациентов ( $p=0,0283$ ) общее состояние оценивалось как тяжёлое, од-

нако вклад в это вносила менее грозная симптоматика. В большинстве наблюдений была купирована одышка ( $p=0,0426$ ) и тахикардия ( $p=0,0367$ ) со 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 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 гипопроотеинемия ( $p=0,0437$ ). 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 фосфомоноэстеразы – 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 (табл. 1).

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 ( $p=0,0644$ ; табл. 2). 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 свищнесущей кишки в качестве решения имеющихся проблем (рис. 1).

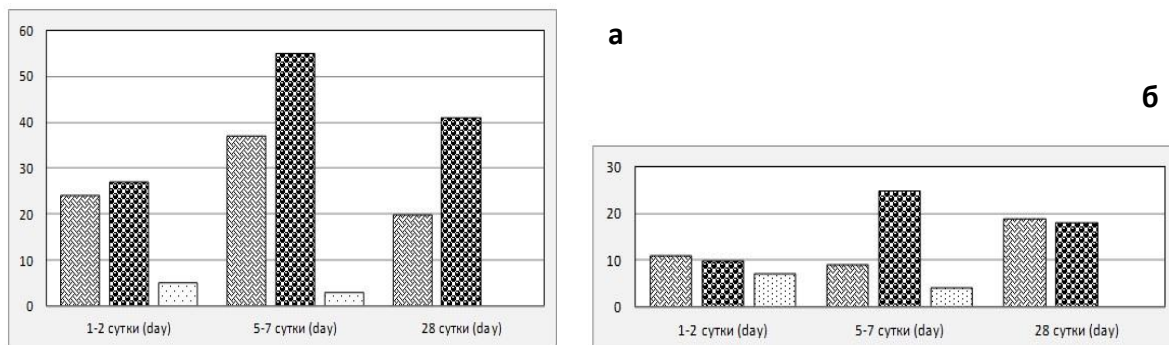


Рис. 1. Динамика количества признаков, указывающих на необходимость операции (а) и на вероятность летального исхода (б) при тонкокишечном свище оперативного лечения тонкокишечного свища  
 ▨ – при традиционной тактике;  
 ▩ – «шумовые показатели»; ▫ – на фоне октреотида

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 переливания 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.

**Заключительный этап.** 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 фосфоэстеразы ( $p=0,0432$ ), 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 снизилась глюкоза ( $p=0,0456$ ) и билирубин ( $p=0,0084$ ), восполнился белковый дефицит, реже встречалась тяжёлая уремия ( $p=0,0416$ ). Подобно 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 выписаны в связи с выздоровлением. В подобных условиях результаты структурного анализа полиорганности имели определённую условность. Удовлетворение вызывало то, что мультисистемные расстройства 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 тех, у кого сохранялась декомпенсация, в относительном выражении увеличилось ( $p=0,0445$ ; табл. 1).

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 имелись компенсированные девиации ( $p=0,0346$ ), и ещё у двоих они соответствовали субкомпенсации ( $p=0,0249$ ). Важнейший вклад в ситуацию внесла, в первую очередь, функциональная стабильность абдоминально-спланхнической сферы. В отличие от группы сравнения при лечении свища октреотидом декомпенсация полиорганной дисфункции не обнаруживалась (табл. 1).

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 операции. На вероятность летального исхода указывало сочетание тревожных симптомов: жесткое дыхание, сухой язык, вялая перистальтика, отсутствие стула и отхождения газов на фоне 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 число настораживающих признаков увеличилось до 37, свидетельствуя о бесперспективности консервативных мероприятий и необходимости операции для ликвидации свища. Более того, 3 этап знаменовался «всплеском» числа критериев, прогнозирующих риск летального исхода (рис. 1).

По-иному выглядит ситуация с использованием октреотида. Согласно обеим моделям на первых двух этапах исследования количество настораживающих предикторов было минимальным (5 и 3 соответственно), к третьему этапу они исчезли (рис. 1). Это означает, что использование октреотида исключало потребность в операции по ликвидации свища и максимально нивелиро-



вало риск смерти на протяжении всего периода лечения. Изложенное подтверждалось клинической результативностью: в отличие от традиционной тактики на фоне октреотида во всех наблюдениях фистула закрывалась спонтанно, и летальность снизилась в 2,4 раза ( $p=0,0252$ ; табл. 3).

Таблица 3

## Клиническая результативность лечения тонкокишечного свища

Исход	Сравниваемые группы	
	сравнения (n=41)	основная (n=28)
Благоприятный	24 (58,5%)	23 (82,1%)*
➤ полная ликвидация свища		
• при консервативном лечении	10 (41,7%)	16 (69,6%)*
• оперативным путем	11 (45,8%)	0*
➤ стойкая тенденция к закрытию фистулы	3 (12,5%)	7 (30,4)
Летальный	17 (41,5%)	5 (17,9%)*
• при консервативном лечении	10 (58,8%)	5 (100%)
• на фоне оперативного пособия	7 (41,2%)	0

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

На фоне позитивных ощущений, связанных с корреляцией между применением октреотида 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 моделей, хотя регрессионные коэффициенты детерминации (Cox&Snell R<sup>2</sup> и Nagelkerke R<sup>2</sup>) 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 логистиче-

ской регрессии для математического анализа подтвердил и тест Хосмера-Лемешова, который обнаружил наиболее благоприятные характеристики на втором этапе ( $\chi^2=6,8265$ ;  $df=1$ ;  $p=0,0487$ ). Наконец, коэффициент конкордации фактически дублировал изменения регрессионных коэффициентов детерминации, что послужило дополнительным аргументом в пользу предсказательной устойчивости использованной модели на втором этапе анализа (табл. 4).

Таблица 4

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 R2	0,2825	0,825	0,4647
Коэффициент детерминации Nagelkerke R2	0,3769	0,769	0,6257
Коэффициент конкордации	76,58%	89,46%	88,03%
Тест Hosmer & Lemeshow			
критерий ( $\chi^2$ ) Пирсона	5,9174	6,8265	12,1667
уровень значимости (p)	0,0656	0,0484	0,1439
степень свободы (df)	1	1	2

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 (рис. 2). При этом доверительные интервалы, обладавшие минимальной величиной (170) также указывали на высокую прогностическую точность анализа на втором этапе исследования.

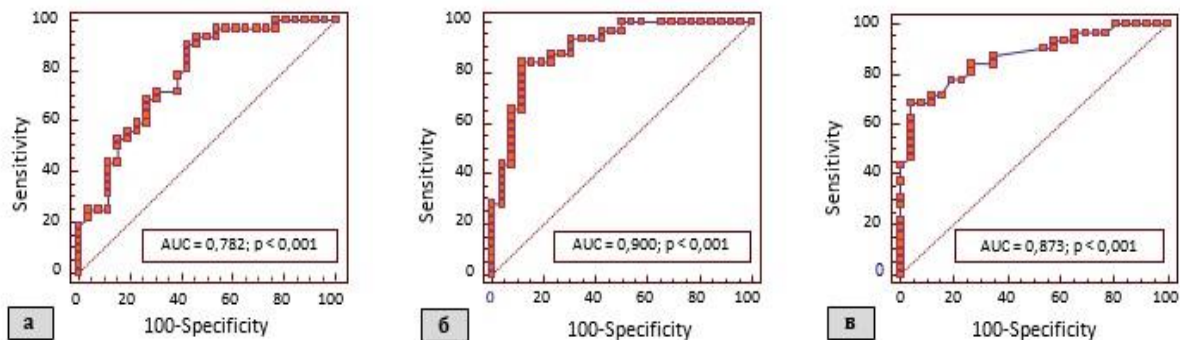


Рис. 2. Регрессионная модель ROC-анализа на 1 (а), 2 (б) и 3 (в) этапах исследования при лечении тонкокишечного свища

Сбалансированность прогноза подтверждена с помощью индекс Юдена путем поиска точки на ROC-кривой. Его величина оказалась наибольшей (0,7284) на втором этапе, что говорит о 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 (табл. 5).

Таблица 5

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

Объективную ценность бинарного классификатора подтвердили чувствительность и специфичность математического анализа. Так, наибольшая

доля истинно положительных событий (чувствительность) зафиксирована на стартовом рубеже – 90,62% (95% CI 75,0- 98,0). Далее чувствительность постепенно снижалась и на заключительном этапе достигала «статистического дна» – 68,75 (95% CI 50,0- 83,9). В результате промежуточное положение, которое занял показатель на втором этапе, 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 к финалу анализа специфичность достигала пика – 96,15% (95% CI 80,4- 99,9). Из этого следует, что наибольшая сбалансированность модели приходится на второй этап, 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 модели на втором этапе исследования (табл. 5).

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 возрастанием градиента отношений с достижением наибольшей величины (95,6) на финальном этапе, 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. 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.

## ВЫВОДЫ

1. Базовые клинические и клинико-лабораторные параметры, а также гемобиохимический профиль свидетельствуют о том, что у пациентов с тонкокишечным свищем 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 корректируя 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 инивелируя риск летального исхода.

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 неблагоприятные события у больных с тонкокишечным свищом.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. 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).

2. 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.

3. 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.

4. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., Габибов И.К., Дыленок А.А. Клиническая эффективность октреотида в профилактике несостоятельности кишечного шва. Успенские чтения. Тверь, 2015. С. 56-57.

2. Ефремов К.Н., Кузьмин В.С., Дыленок А.А. Несформированные тонкокишечные свищи и их лечение с помощью октреотида в ургентной хирургической практике. Перитонит от А до Я. Ярославль: Аверс Плюс, 2016. С. 675-678.

3. Ефремов К.Н., Михайлов В.П., Дыленок А.А. Потенциал октреотида в профилактике несостоятельности кишечного шва. Перитонит от А до Я. Ярославль: Аверс Плюс, 2016. С. 670-675.

4. 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.

5. Ларичев А.Б., Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н., Крючков В.Б., Ефремов К.Н., Смирнова А.В. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикофилактики в абдоминальной хирургии. Российский медицинский журнал. 2018. Т.24. №2. С.73-78 [из списка ВАК]

6. 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. [из списка ВАК]

7. 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. [из списка ВАК]

8. 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. [из списка ВАК]

9. 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. 441-446.

10. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н. Октреотид в комплексном лечении несформированного тонкокишечного свища. Ярославль: Аверс Плюс, 2020. 56 с.

11. Ларичев А.Б., Шубин Л.Б., Ефремов К.Н. Математическое моделирование несформированного тонкокишечного свища: риски и шансы. Ярославль: Аверс Плюс, 2020. 47 с.

12. Ларичев А.Б., Шубин Л.Б., Ефремов К.Н. Несформированный тонкокишечный свищ: риски и шансы. Ярославль: Цифровая типография, 2020. 124 с. [Монография].