

«Риски и шансы» развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища

© А.Б. ЛАРИЧЕВ, К.Н. ЕФРЕМОВ, Л.Б. ШУБИН, И.К. ГАБИБОВ

Ярославский государственный медицинский университет, ул. Революционная, д.5, Ярославль, 150000, Российская Федерация

Актуальность. Основу решения проблемы лечения тонкокишечного свища составляет прекращение тока содержимого по образовавшемуся патологическому ходу. Для этого используют сандостатин или его аналоги, эффективность которых нуждается в объективизации и статистическом обосновании.

Цель. Определить возможности метода математического моделирования риска и взвешивания шансов при оценке возникновения неблагоприятного события в течение болезни в зависимости от способа лечения тонкокишечного свища.

Материалы и методы. Анализированы результаты лечения 65 пациентов с тонкокишечным свищом, находившихся в хирургическом стационаре больницы им. Н.А. Семашко г. Ярославля в период с 1988 по 2017 гг. При лечении 41 больного придерживались традиционной тактики, у 24 человек в комплекс терапевтических мер включали октреотид. Для выявления прогностической ценности клинической симптоматики, клинико-лабораторных показателей крови, мочи и гемобиохимических параметров проводили статистический анализ по Фридману 352 вариантов 112 оцениваемых переменных. При этом реализована процедура оценки риска и взвешивания шансов возникновения таких событий, неблагоприятных событий как необходимость оперативного вмешательства для ликвидации свища (первая модель) и летальный исход (вторая модель).

Результаты. На каждом из трёх этапов исследования выявлено от 27 до 55 детерминированных параметров, указывающих на высокую вероятность того, что на фоне использования традиционных лечебных мер требуется проведение операции с целью излечения свища. Количество показателей, связанных с применением октреотида, на первых двух этапах исследования было минимальным, а к 28 суткам их не стало вовсе, что свидетельствовало о высокой эффективности используемого средства, исключавшего нужду в хирургическом пособии в течение всего периода наблюдения. При второй статистической модели в условиях традиционной тактики на протяжении всего исследования количество параметров было ощутимо большим. Это означало, что практикуемый комплекс лечения кишечной фистулы был малоэффективен. При использовании октреотида общее число коммуницированных признаков на первом и втором этапах исследования было минимальным, и к третьему этапу наблюдения подобных параметров вовсе не стало, что указывало на высокую эффективность лечения тонкокишечного свища, исключая прогнозируемый риск летального исхода.

Заключение. Методика статистического моделирования позволяет объективизировать благополучность лечебного процесса по поводу тонкокишечного свища. Проводимый при этом математический анализ даёт возможность определить значимо меняющиеся переменные. В отличие от традиционной тактики на ранних этапах использования октреотида снижаются шансы развития неблагоприятных событий, а позднее полностью нивелируется необходимость хирургического вмешательства и уменьшается вероятность летального исхода, что коррелирует с клинической результативностью практикуемых мер (сокращение летальности в 2,5 раза).

Ключевые слова: лечение тонкокишечного свища; октреотид; математическое моделирование; шансы и риски неблагоприятных событий

«Risks and Chances» of Development of Adverse Events at Treatment of Enteric Fistula

© A.B. LARICHEV, K.N. EFREMOV, L.B. SHUBIN, I.K. GABIBOV

Yaroslavl state medical university, Yaroslavl, Russian Federation

Relevance. The basis of a solution of the problem of treatment of enteric fistula is made by the termination of current of contents on the formed pathological course. For this purpose use sandostatin or its analogs which efficiency needs objectification and statistical justification.

Purpose. To define possibilities of a method of mathematical modeling of risk and weighing of chances at assessment of emergence of an adverse event during a disease depending on a way of treatment of enteric fistula.

Materials and methods. Results of treatment of 65 patients with enteric fistula who were in a surgical department of hospital of N.A. Semashko of Yaroslavl during the period from 1988 to 2017 are analyzed. At treatment of 41 patients we adhered to traditional tactics. Sandostatin was included in a complex of therapeutic measures at 24 people. For identification of predictive value of clinical symptomatology, clinical laboratory indicators of blood, urine and haemo biochemical parameters carried out the statistical analysis according to Friedman of 352 options 112 of the estimated variables. At the same time assessment procedure of risk and weighing of chances of emergence of such events, adverse events as need of an operative measure for elimination of fistula (the first model) and a lethal outcome (the second model) is realized.

Results. On each of three investigation phases from 27 to 55 determined parameters indicating a high probability of the fact that against the background of use of traditional medical measures carrying out operation with the purpose of treatment of fistula is required are revealed. The quantity of the indicators connected with use of an octreotide at the first two investigation phases was minimum, and by 28 their days did not become at all that testified to high performance of the used means excluding need in a surgical grant during the entire period of observation. At the second statistical model in the conditions of traditional tactics throughout all

research the number of parameters was notable higher. Meant it that the practiced complex of treatment of an intestinal fistula was ineffective. When using an octreotide total number of the integrated signs at the first and second investigation phases was minimum, and to the third stage of observation of similar parameters did not become at all that indicated high performance of treatment of enteric fistula, excepting the predicted risk of a lethal outcome.

Conclusion. The technique of statistical modeling allows to reveal well-being of medical process concerning enteric fistula. The mathematical analysis which is carried out at the same time gives the chance to define significantly changing variables. Unlike traditional tactics at early operational stages of an octreotide chances of development of adverse events decrease, and need of surgical intervention is completely leveled later and the probability of a lethal outcome decreases that correlates with clinical effectiveness of the practiced measures (reduction of lethality by 2.5 times).

Keywords: treatment of enteric fistula; octreotide; mathematical modeling; chances and risks of adverse events

В хирургической практике нередки случаи, когда абдоминальное оперативное вмешательство проводится в условиях, например, перитонита и становится источником значимых проблем. Среди них наиболее грозным представляется несостоятельность кишечного шва или нарушение целостности стенки желудочно-кишечного тракта, которые при стечении обстоятельств венчаются формированием энтерального свища. Он, в свою очередь, способен быстро вывести пациента на тонкую грань между жизнью и смертью [1, 2]. Действительно, длительное истечение химуса за пределы кишечника сопряжено с необратимыми изменениями функционального статуса витальных систем. Это связано с потерей жидкости, электролитов, питательных веществ и других биологически активных субстратов, восполнение которых за счёт инфузионной терапии часто оказывается невозможным. К этой беде присоединяются страдания пациента, обусловленные патологическим действием химуса на окружающие ткани с развитием тяжелого дерматита, а предпринимаемые по этому поводу мероприятия чаще всего бесперспективны [2-4].

Главным действенным условием решения перечисленных проблем является прекращение тока содержимого по свищевому ходу. С давних пор хирурги пытаются удовлетворить этот императив путём создания механического препятствия с помощью обтураторов. Используемые меры в купе со сбором истекающего из приводящей петли кишки химуса и его возвращение в отводящий отрезок полезны, как правило, лишь в качестве временной помощи, которая на фоне интенсивной терапии позволяет стабилизировать состояние больного и подготовить его к оперативному вмешательству, направленному на ликвидацию свища [3, 4]. К сожалению, подобные методики не гарантируют успех, и во многих наблюдениях все заканчивается фатально. С учётом изложенного неподдельный интерес вызывает опыт использования сандостатина и его аналогов при лечении свищей желудочно-кишечного тракта, придавая реалистичность фантазиям хирурга относительно возможности решения столь актуальной проблемы [5-8]. При этом важно понимать и другое, оценка клинической апробации научных нововведений и предвидение неблагоприятного течения болезни малопригодно без их статистической объективизации [9-11].

Цель

Определить возможности метода статистического моделирования риска и взвешивания шансов при оценке возникновения неблагоприятного события в течение болезни в зависимости от способа лечения тонкокишечного свища.

Материалы и методы

Анализируются результаты лечения 65 пациентов с тонкокишечным свищем (критерий включения), находившихся в хирургическом стационаре ГБКУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко» г. Ярославля в период с 1988 по 2017 г. Среди них преобладали мужчины (58,5%), средний возраст больных составил $49,2 \pm 2,3$ г. Из исследования исключались пациенты, у которых имела место фистула желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки, искусственный характер свища, а также ситуации, когда его возникновение происходило на фоне панкреонекроза, раковой болезни или острого нарушения мезентериального кровообращения.

В группу сравнения вошёл 41 пациент, лечившийся традиционно: обезболивание (кеторол), инфузионная терапия с восполнением потерь питательных веществ (глюкоза, гелофузин, аминокислота, валин, аминокислота, альбумин, липофундин) и коррекция водно-электролитных нарушений (ацесоль, хлосоль, дисоль, трисоль), улучшение гемореологии и детоксикация (реамберин, реополиглюкин, гемодез). Инфузию проводили через центральную вену со средним объёмом вводимых средств в 3096 ± 254 мл в сутки. Кроме того осуществляли антибактериальную терапию (цефтриаксон, метрогил), купирование воспаления 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%). Основную группу составили 24 пациента, у которых помимо перечисленного использован октреотид, вводимый подкожно по 100 мкг 3 раза в сутки в течение 7-14 дней.

Эффективность лечебных мероприятий оценивали по динамике клинической симптоматики (36

переменных: тошнота, рвота, состояние, сознание, показатели гемодинамики и функции внешнего дыхания и др.), клинико-лабораторных показателей крови (31 переменная: количество лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов и др.) и мочи (12 переменных: удельный вес, белок, форменные элементы крови и др.), а также гемобиохимических параметров (14 критериев: общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, амилаза и др.). В соответствии с принципом корректности статистического анализа все качественные признаки были преобразованы в количественные и подвергнуты процедуре кодирования. При оценке однородности сравниваемых групп по изучаемым показателям выявлено, что из 112 переменных различия были достоверны лишь по окраске кожи ($p=0,0199$), «стартовой» частоте сердечных сокращений ($p=0,0171$) и диурезу ($p=0,0163$). В гендерном и возрастном отношении, по сопутствующей и «причинной» патологии, характеру кишечного свища и начальному дебиту отделяемого по нему группы не имели значимых отличий ($p<0,05$).

Для обработки цифрового материала использовали компьютерная программа Statistica 10 с систематизацией эмпирических данных и описанием частот с помощью точного двустороннего f -критерия Фишера. Достоверность различий оценивали посредством непараметрического U -критерия Манна-Уитни и теста Вилкоксона. Значимость различий относительных показателей (частот и долей) определяли по критерию хи-квадрата Пирсона, она считалась достоверной при $p<0,05$.

Для выявления прогностической ценности изучаемых критериев проводили статистический анализ по Фридману. В соответствии с методом вариаций оценивали комплекс указанных клинических, клинико-лабораторных и биохимических параметров, а также пол, возраст, количество дней пребывания в стационаре и критерии, характеризующие лечебную тактику (16 показателей: объем инфузионной терапии, парентерального питания и переливаемых компонентов крови, виды оперативного вмешательства, число операций в анамнезе и т.п.). В результате по окончании лечения кишечной фистулы обработке подвергались 352 варианта из 112 дифференциальных единиц.

Опыт свидетельствует о том, что традиционная оценка полученных результатов не позволяет в полной мере предвидеть проблемы, которые возникают в процессе лечения тонкокишечного свища. Вместе с тем выявленные критерии можно рассматривать в качестве констелляции симптомов, составляющих базу прогнозирования неблагоприятных обстоятельств развития болезни. В целях максимального раскрытия закономерностей и связей, свойственных генеральной совокупности, использовали методику построения редукционной модели анализа влияния патологических возмущающих воздействий. Базовая её суть сводится к выявлению детерминирования рассматриваемых клинических предикторов и к оценке их метрического

ориентирования относительно составленной шкалы рисков патологии [11]. Для этого реализована процедура оценки риска и взвешивания шансов возникновения таких событий, как необходимость оперативного вмешательства для ликвидации свища (первая модель) и летальный исход (вторая модель). Относительный риск их появления рассматривали как отношение вероятностей наступления событий в одной группе к аналогичной вероятности в другой [12, 13].

На основе четырехпольной таблицы сопряженности, включавшей число исследуемых факторных и результативных признаков, определяли относительный риск по формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \times (C+D)}{C \times (A+B)}$$

, где RR (relative risk) – относительный риск; A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

В соответствии с принципом репрезентативности диапазон значений (верхняя и нижняя его границы), в пределах которого имелась вероятность нахождения популяционной величины отношения рисков (доверительный интервал), рассчитывали по формуле:

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

и

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

соответственно.

Для корректной интерпретации полученных и размещённых на линейной шкале данных значение относительного риска сравнивали с единицей, распределив переменные на 3 группы. В том случае, когда их величина равнялась 1, используемая процедура оценки риска и взвешивания шансов возникновения неблагоприятных событий предполагала минимальную прогностическую ценность переменных. Они составляли симптомокомплекс так называемых «шумовых» показателей, и ими можно пренебречь в процессе «предвидения» проблемных ситуаций при лечении тонкокишечного свища. При величине оцениваемых критериев более 1 вероятность возникновения неблагоприятных событий имела прямую корреляционную связь с традиционными методиками лечения кишечной фистулы. Если же величина переменной была менее 1, то риск появления указанных проблем связывали с использованием октреотида. Представляется важным: когда доверительный интервал не соответствует единице, связь исследуемого критерия и проблемного течения болезни статистически является значимой ($p<0,05$).

В общепринятом понимании отношение шансов – это статистический показатель, оцениваемый связь между определенным событием и фактором риска [13]. В проводимом исследовании он позволял определить значимость влияния октреотида на заживление тонкокишечного свища. «Относительный риск» и «отношение шансов» являются взаимосвязанными категориями, иными словами, отношение шансов есть

вероятность развития риска [12, 14]. Их расчёт базировался на аналогичной четырехпольной таблице сопряженности и вычислялся по формуле:

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}, \text{ где } OR - \text{ отношение шансов (odds ratio), } A, B, C, D - \text{ количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.}$$

Для оценки значимости отношения шансов рассчитывали диапазон доверительного интервала с определением верхней и нижней его границы по формуле:

$$e^{\ln(OR) + 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

и

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

соответственно.

Результаты вычислений сравнивали с единицей, исходя из того, что исследуемый фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления проблемы, если отношение шансов выше единицы. Существование обратной связи между ними возможно в противоположной ситуации, когда показатель менее единицы. Статистическую значимость отношения шансов оценивали по величине доверительного интервала: если он не включал единицу, то это свидетельствовало о достоверности выявленной связи между исследуемым фактором и появлением проблемы ($p < 0,05$). Причём, чем меньше величина доверительного интервала, тем более существенна их взаимосвязь. Для наглядного восприятия результатов использовали графические приемы подачи материала в виде форест-диаграмм, построенных при помощи программы «MedCalc 15.8».

Результаты и их обсуждение

Стартовая клиническая ситуация (1-2 сутки лечения). Используя метод статистического моделирования, основу которого составляет расчет относительно риска и отношения шансов, выявлены 74 значимые дифференциальные единицы. При первой модели анализа (потребность операции для ликвидации свища) статистическая значимость 27 симптомов равнялась единице. В большинстве случаев это были параметры, которые не выходили за рамки физиологической нормы. Некоторые из них, например, мраморность кожи или её иктеричность, частый жидкий стул, протромбиновый индекс выше 142%, отражали патологический характер соматического статуса пациента. При второй модели (риск летального исхода) выявлено 10 подобных критериев. Они рассматривались как «шумовые» показатели, которые имели нулевую прогностическую ценность.

Исходя из сути метода моделирования, при величине оцениваемых критериев более 1 вероятность возникновения неблагоприятных событий в процессе лечения свища имела прямую корреляционную связь с традиционной тактикой. Для первой статистической модели перечень симптомов с подобной характеристикой оказался довольно обширным. Наряду с

признаками, свидетельствующими об относительно благополучном состоянии пациента, таковыми стали ослабленное дыхание в нижних отделах легких, олигурия, мутная моча и наличие в ней большого числа бактерий, протромбиновый индекс менее 78%. Их совокупность можно рассматривать в качестве симптомокомплекса, сигнализирующего о необходимости операции для ликвидации кишечного свища.

При второй статистической модели (риск развития летального исхода) подобных признаков было меньше. Среди них оказались переменные с явно патологической окраской, например, иктеричность склер, протромбиновый индекс менее 78%, тромбоцитный индекс (PDWC) менее 15. Они сформировались в относительно короткие сроки существования свища на фоне впечатляющего объема перелитой эритроцитной массы (более 5000 мл) и уже предпринятой попытки решить проблему оперативным путём в виде резекции или отключения свищ несущей петли. Всё перечисленное определяло высокую вероятность неблагоприятного исхода.

Обратная ситуация наблюдалась, когда величина показателя была менее 1, означавшая риск развития проблемных событий на фоне использования октреотида. При первой статистической модели (потребность хирургического лечения свища) среди таковых оказались всего 5 симптомов, из которых большая часть (умеренная тахикардия в пределах 90-120 в 1 минуту, отсутствие стула и гемотрансфузия в объеме 5000 мл) явно «держала в тонусе» лечащего врача. При второй модели (развитие летального исхода) симптомокомплекс включал 7 подобных признаков. Только половина из них свидетельствовала о наличии системных проблем (мутная моча, вялая перистальтика, не отхождение газов и отсутствие стула).

Резюмируя, необходимо заметить, что на данном этапе лечения тонкокишечного свища принятие решения об изменении хирургической тактики должно быть осторожным и максимально взвешенным. Дело в том, что представляемая констелляция симптомов, которая свидетельствует о неблагоприятном течении болезни, получена ретроспективно с акцентом на стартовую ситуацию. С учётом этих обстоятельств и высказываемого прогноза относительно шансов развития моделируемых проблем представляется более рациональным усиление интенсивной терапии по всем направлениям патогенеза кишечного свища.

Промежуточный этап исследования (7-8 сутки лечения). Оценивая тот же комплекс клинических и клиничко-лабораторных параметров на втором этапе исследования, установлено, что при первой статистической модели (необходимость ликвидации кишечного свища оперативным путём) величина 55 признаков была равна 1. В их числе оказались переменные, соответствовавшие физиологическому уровню, а также отражавшие патологическую окраску общесоматического статуса пациента, в частности, тромбокрит в

пределах 0,108-0,282, время кровотечения по Дьюку < 3 минут, содержание мочевины в сыворотке крови < 8 ммоль/л, наличие в моче солей (ураты, оксалаты, фосфаты), слизи и другие показатели. При второй модели (вероятность летального исхода) в перечень признаков с аналогичной величиной (равной единице) вошли 25 критериев, в том числе уже перечисленные параметры и другие – типа оформленного стула, активности аланинаминотрансферазы < 40 ед./л, объема отделяемого по интестинальному зонду до 500 мл. Прогностическая значимость этих так называемых «шумовых» критериев была минимальной, что позволяло пренебречь ими, рассуждая о шансах и рисках возникновения неблагоприятных событий при обоих вариантах статистического моделирования.

Касаясь значимо менявшихся дифференциальных показателей с величиной выше единицы, следует заметить, что при первой статистической модели выявлен обширный их перечень – 37 вариантов переменных, которые имели связь с традиционным комплексом лечебных мероприятий. По большей части они характеризовали явно патологические изменения функционального статуса витальных систем в виде, например, сохраняющейся боли в животе, тошноты и рвоты, одышки > 30 дыхательных движений в минуту, вздутия живота, вялой перистальтики или полного её отсутствия, не отхождения газов, отсутствия стула, повышенной активности аланинаминотрансферазы (> 40 ед./л), высокого содержания мочевины в сыворотке крови (8,3-16 ммоль/л), гипо- или гиперкальциемии на фоне длительного существования свища, при котором для компенсации потерь с химусом требовалась трансфузия плазмы в объеме 2250 мл. При анализе второй модели обнаружено значительно меньше клинических и клиничко-лабораторных параметров, которые в указанные сроки исследования с высокой долей вероятности прогнозировали летальный исход. В числе 9 переменных оказалась боль в животе, ослабление перистальтики и отсутствие стула, уремия на фоне вы-

полненной резекции или отключения свищ несущей кишки в качестве решения имевшихся проблем.

По иному выглядел спектр прогностических параметров со значением менее 1, которые указывали на вероятность неблагоприятного развития болезни на фоне использования октреотида. Группа клиничко-лабораторных маркеров, сигнализирувавшая о необходимости оперативного лечения (первая статистическая модель), включала длительное (более 2 недель) существование «активного» свища, наличие мутной мочи, переливание плазмы в объеме 2250 мл для восполнения потерь по фистуле. Перечисленные симптомы имеют относительную убедительность для принятия решения о необходимости хирургического вмешательства. Тем не менее, критический взгляд на конкретную ситуацию должен настораживать, поскольку двухнедельное и более существование патологического процесса не имело тенденции к «самоликвидации», и пока ещё сохраняется возможность осуществить оперативное пособие с минимальными рисками.

Значительно хуже обстояли дела, когда обнаруживалась констелляция таких симптомов, как сохраняющаяся боль в животе, одышка в пределах 23-29 дыханий в минуту, не отхождение газов и макроскопически мутная моча. Их явная патологическая направленность указывала на высокий риск летального исхода, определяя веские основания для беспокойства и поиска путей действенной интенсификации лечебных мероприятий.

Финальный этап исследования (28 суток лечения). При оценке необходимости оперативного вмешательства (первая статистическая модель) на финальном этапе лечения фистулы среди параметров, величина которых равнялась 1, оказался 41 признак. В их числе удовлетворительное состояние пациента, ясное сознание, везикулярное дыхание 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. При

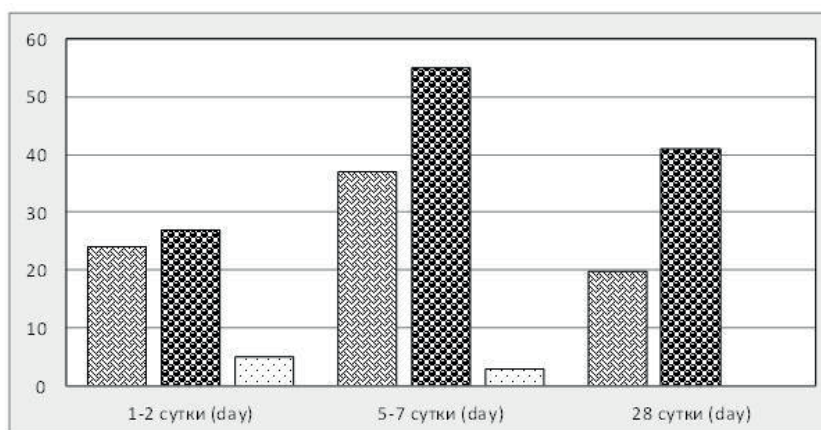


Рис. 1. Динамика количества признаков, указывающих на необходимость оперативного лечения тонкокишечного свища (первая статистическая модель: - при традиционной тактике; - «шумовые показатели»; - на фоне октреотида).

Fig. 1. The dynamics of the number of signs indicating the need for surgical treatment of enteric fistula (the first statistical model: - traditional tactics; - «noise indicators»; - with octreotide).

втором варианте статистической модели (вероятность развития летального исхода) выявлено 18 критериев с прогностическим потенциалом, равным единице на шкале рисков. Среди них ясное сознание, везикулярное дыхание с частотой 16-22 в минуту, серый налет на языке, жидкий стул, количество гранулоцитов в лейкоцитарной формуле $< 1,2 \times 10^9/\text{л}$, время свертываемости по Ли-Уайту < 5 минут. В соответствии с использованной процедурой оценки риска и взвешивания шансов возникновения неблагоприятных событий прогностическая ценность перечисленных признаков минимальна, и ими можно пренебречь в процессе «предвидения» проблемных ситуаций при лечении тонкокишечного свища.

При изучении первой статистической модели, с помощью которой оценивается необходимость хирургической ликвидации тонкокишечного свища, на финальном этапе исследования выявлены 20 клинико-лабораторных признаков, имевших математическую величину более 1 и связанных с традиционной методикой лечения. Среди них оказались такие переменные, как тяжелое состояние пациента, оглушение, наличие боли в животе, одышка 23-30 в минуту, вялая перистальтика, количество лимфоцитов в периферической крови выше 40%, тромбоцитов – менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

Анализируя вторую модель (вероятность летального исхода), установлено, что совокупность клинических симптомов, математическая оценка которых превышала 1, по количественной характеристике выглядела аналогичной. Из выделенных 19 параметров особое внимание привлекали отклонения, имевшие явную патологическую окраску, включая тяжелое бессознательное состояние больного, бледность кожи, сухой язык, вялую перистальтику, отсутствие стула и отхождения газов, которые наличествовали на фоне уже перенесенной операции по поводу свища в различных вариантах её исполнения. При обоих вариантах статистического моделирования констелляция указанных переменных потенцировала «клинические ожидания» относительно того, что при традиционной лечебной

тактике имелся высокий риск неблагоприятного исхода тонкокишечного свища.

Особую значимость приобрели результаты оценки первой и второй статистических моделей лечения тонкокишечного свища с использованием октреотида. На финальном этапе исследования (к концу четвёртой недели) не выявлено ни одного значимого клинико-лабораторного признака, сигнализирующего о необходимости оперативного лечения или предвещавшего вероятность летального исхода. Полученные результаты не вызывали какой-либо настороженности, поскольку они абсолютно коррелировали с клинической результативностью лечебного комплекса и отражали реальную практическую ситуацию.

В конечном счёте, представленная качественная характеристика прогноза рисков и шансов неблагоприятного развития событий в зависимости от того или иного варианта лечения тонкокишечного свища может показаться не достаточно убедительной. Однако тесно связанные с этим количественные итоги математического анализа позволяют доказательно оценить влияние патологических возмущающих воздействий на существование кишечной фистулы при разных вариантах хирургической тактики.

Так, осуществлённый на первом этапе исследования статистический мониторинг клинических и клинико-лабораторных признаков свидетельствовал о наличии большого количества показателей, метрическое ориентирование которых превышало единицу на шкале рискованной патологии. Альянс этих 27 детерминированных параметров указывал на высокую вероятность того, что на фоне использования традиционных лечебных мер имелась необходимость оперативного вмешательства для ликвидации свища. В течение последующей недели число значимо меняющихся критериев увеличилось вдвое – до 55, а по истечении месячного срока оно снизилось до 41 клинико-лабораторной дифференциальной единицы (рис. 9). В целом же ситуация существенным образом не менялась, подтверждая низкую эффективность предпринимаемых

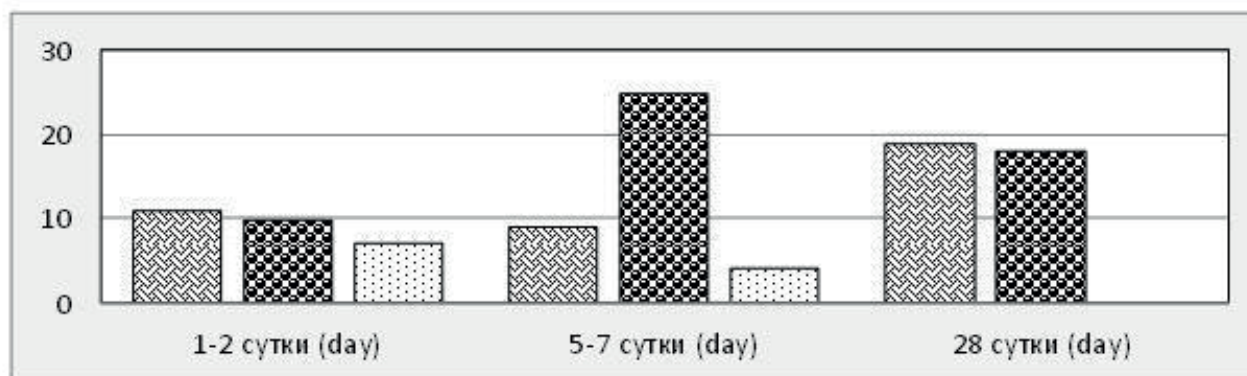


Рис.2. Динамика количества признаков вероятности летального исхода при тонкокишечном свище (вторая статистическая модель: - при традиционной тактике; - «шумовые показатели»; - на фоне октреотида).

Fig. 2. The dynamics of the number of signs of the likelihood of death in an enteric fistula (the second statistical model: - traditional tactics; - «noise indicators»; - with octreotide).

консервативных мероприятий и явную нужность хирургического пособия с целью окончательного решения проблем, обусловленных длительным существованием тонкокишечного свища. В противовес этому количество показателей со значением риска менее 1, т.е. связанных с применением октреотида, на первых двух этапах исследования было минимальным (5 и 3 соответственно). К 28 суткам лечения свища их не стало вовсе, что свидетельствовало о высокой эффективности используемого синтетического аналога соматостатина – октреотида, практически исключавшего нужду в хирургическом вмешательстве с целью ликвидации тонкокишечной фистулы в течение всего периода наблюдения.

Сходный характер имела динамика значимых признаков при второй статистической модели (выделение вероятной констелляции предикторов летального исхода). В условиях традиционной лечебной тактики на протяжении всего исследования количество параметров, величина которых по шкале риска превышала 1, было ощутимо большим. Если на первом и втором этапе их число практически не менялось (11 и 9 соответственно), то к исходу месячного периода наблюдений оно возросло вдвое, и это означало, что практикуемый комплекс терапии произвольно возникшей кишечной фистулы был малоэффективен. При этом имевшийся «всплеск» таких показателей прогнозировал неблагоприятное течение болезни с крайне низкими перспективами любого варианта лечения.

Ситуация с признаками, коммуницированными с октреотидом (по критерию отсечения менее 1), оказалась полярно противоположной. Во-первых, их общее количество на первом и втором этапах исследования было минимальным и имело устойчивую тенденцию к снижению (7 и 4 соответственно). Более же важным является тот факт, что к третьему этапу наблюдения подобные параметры вовсе исчезли. Это однозначно указывало на высокую эффективность октреотида в лечении спонтанно появившегося тонкокишечного свища и сводило на нет прогнозируемый риск развития летального исхода при крайне неприятной во всех отношениях абдоминальной патологии (рис. 2).

Представленная информация по статистическому анализу вероятности проблемного течения болезни ожидаемо не противоречила клинической результативности используемых вариантов лечения тонкокишечного свища [15]. При традиционной хирургической тактике полное выздоровление наступило у 24 пациентов (58,5%), в том числе у 10 человек наблюдалось спонтанное закрытие кишечной фистулы на фоне консервативных мероприятий, а у 11 оказалось успешным оперативное вмешательство, направленное на её ликвидацию. Наконец, ещё 3 больных были выписаны со стойкой тенденцией к самостоятельному закрытию свища. Умерло 17 человек (41,5%), из них в 10 случаях проводилось только консервативное ле-

чение, а в остальных наблюдениях предпринималась попытка ликвидации фистулы оперативным путём. Среди тех, у кого основу лечения тонкокишечного свища составило курсовое парентеральное введение октреотида, подавляющее большинство пациентов (83,3%) выздоровело, в том числе у 13 больных наблюдалось спонтанное закрытие фистулы, еще 7 человек были выписаны с незначительным дебитом химуса. В этой группе ни в одном из наблюдений не было необходимости прибегать к оперативному вмешательству. Умерло 4 пациента (16,7%), в их лечении использовали только консервативные мероприятия.

Заключение

Методика статистического моделирования позволяет объективизировать благополучность лечебного процесса, предпринимаемого в отношении произвольно возникшего тонкокишечного свища. Проводимый при этом математический анализ даёт возможность определить значимо меняющиеся переменные, совокупность которых можно рассматривать в качестве прогностического симптомокомплекса, позволяющего оценить шансы развития неблагоприятных событий в течении болезни. На протяжении всего периода реализации традиционной хирургической тактики для окончательного решения проблем, обусловленных тонкокишечной фистулой, сохраняется необходимость оперативного вмешательства и существует высокий риск летального исхода. Включение октреотида в комплекс лечебных мероприятий вносит существенные коррективы, направленные на ликвидацию указанного негатива. На ранних этапах его использования снижаются шансы развития неблагоприятных событий, а позднее полностью нивелируется витальная необходимость хирургического вмешательства или вероятность летального исхода. Доказываемая таким образом высокая эффективность октреотида коррелирует с клинической результативностью подобного варианта лечения спонтанно появляющегося тонкокишечного свища, при котором отмечается сокращение летальности в 2,5 раза.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Одобрение комитета по этике

Положительное заключение локального этического комитета Ярославского государственного медицинского университета получено 19.11.2013, протокол 2-2013.

Участие авторов в подготовке статьи

Ларичев А.Б. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Ефремов К.Н. – сбор и обработка материалов, написание текста.

Шубин Л.Б. – статистическая обработка материалов.

Габитов И.К. – сбор и обработка материалов.

Список литературы

1. Ларичев А.Б., Волков А.В. *Распространённый послеоперационный перитонит: стратегия и тактика. Методическое пособие для врачей.* Ярославль. 2000. 42.
2. Sule EA, Nzegwu MA, Okolo JC, Onyemekheia RU. Postoperative enterocutaneous fistula – principles in non-operative approach. *Ann Med Surg.* 2017; 24 (5): 77-81.
3. Базаев А.В., Овчинников В.А., Соловьев В.А., Пузанов А.В. Результаты лечения наружных кишечных свищей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2004; 1: 30-33.
4. Бенсман В.М., Савченко Ю.П., Сидоренко О.В., Малышко В.В. Хирургическое лечение высоких несформированных тощечно-свищевых свищей методом отключения из заднебокового доступа. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017; 105 (3): 50-55.
5. 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.
6. Carrera-Guermeur N, Martín-Crespo RM, Pantoja Á, Luque-Mialdea R. Octreotide and enterocutaneous fistula closure in neonates and children. *Eur J Pediatr.* 2016; 175 (3): 305-12.
7. Chan JY, Wong EW, Ng SK, van Hasselt CA, Vlantis AC. Conservative management of postoperative chylous fistula with octreotide and peripheral total parenteral nutrition. *Ear Nose Throat J.* 2017; 96 (7): 264-267.
8. Hernandez-Aranda JC, Gallo-Chico B, Flores-Ramírez LA. Treatment of enterocutaneous fistula with or without octreotide and parenteral nutrition. *Nutr Hosp.* 1996; 11 (4): 226-229.
9. 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.
10. Сорокин А.А. Дизайн «случай – контроль» и анализ отношения шансов в клинических исследованиях. *Медицина Кыргызстана.* 2014; 1 (5): 70-74.
11. Славин М.Б. *Методы системного анализа в медицинских исследованиях.* М.: Медицина. 1989. 304.
12. Мадера А.Г. Риски и шансы: принятие решений в условиях неопределённого будущего. *Менеджмент в России и за рубежом.* 2014; 2: 12-21.
13. Плавинский С.Л. *Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS.* СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 560 с.
14. Диев В.С. «Риски» и «шансы» в принятии решений. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Философия.* 2014; 12 (2): 20-26.
15. Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., Габиров И.К. Динамика клинко-лабораторного профиля и полиорганной дисфункции при лечении тонкокишечного свища. *Харизма моей хирургии.* Ярославль. 2018. 154-162.

Информация об авторах

1. Ларичев Андрей Борисович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: larich-ab@mail.ru
2. Ефремов Константин Николаевич - ассистент кафедры общей хирургии, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: larich-ab@mail.ru
3. Шубин Леонид Борисович - к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: larich-ab@mail.ru
4. Габиров Ибрагим Куруглиевич - ассистент кафедры общей хирургии, Ярославский государственный медицинский университет, e-mail: larich-ab@mail.ru

Цитировать:

Ларичев А.Б., Ефремов К.Н., Шубин Л.Б., Габиров И.К. «Риски и шансы» развития неблагоприятных событий при лечении тонкокишечного свища. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2019; 12: 4: 266-273. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-266-273.

To cite this article:

Larichev A.B., Efremov K.N., Shubin L.B., Gabibov I.K. «Risks and Chances» of Development of Adverse Events at Treatment of Enteric Fistula. *Journal of experimental and clinical surgery* 2019; 12: 4: 266-273. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-266-273.

References

1. Larichev AB, Volkov AV. *Rasprostranennyyi posleoperatsionnyy peritonit: strategiya i taktika. Metodicheskoe posobie dlya vrachei.* Yaroslavl. 2004; 42. (in Russ.)
2. Sule EA, Nzegwu MA, Okolo JC, Onyemekheia RU. Postoperative enterocutaneous fistula – principles in non-operative approach. *Ann Med Surg.* 2017; 24 (5): 77-81.
3. Bazaev AV, Ovchinnikov VA, Solov'ev VA, Puzanov AV. The results of the treatment of external intestinal fistula. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2004; 1: 30-33. (in Russ.)
4. Bensman VM, Savchenko YuP, Sidorenko OV, Malysheko VV. Surgical treatment of high unformed jejuna fistulas by method of disconnection from the back-side access. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2017; 105 (3): 50-55. (in Russ.)
5. Larichev AB, Abramov AY., Maksimov AM. Pathogenetic perspective and optimism conservative treatment of immature intestinal fistula. *Aktual'nye voprosy sovremennoi khirurgii.* Krasnoyarsk. 2013; 220-221. (in Russ.)
6. Carrera-Guermeur N, Martín-Crespo RM et al. Octreotide and enterocutaneous fistula closure in neonates and children. *Eur J Pediatr.* 2016; 175 (3): 305-12.
7. Chan JY, Wong EW, Ng SK et al. Conservative management of postoperative chylous fistula with octreotide and peripheral total parenteral nutrition. *Ear Nose Throat J.* 2017; 96 (7): 264-267.
8. Hernandez-Aranda JC, Gallo-Chico B, Flores-Ramírez LA. Treatment of enterocutaneous fistula with or without octreotide and parenteral nutrition. *Nutr Hosp.* 1996; 11 (4): 226-229.
9. Nartailakov MA, Gritsaenko AI, Ishtukov RR. Current problems in the diagnosis and treatment of small bowel fistula. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana.* 2013; 8 (2): 340-342. (in Russ.)
10. Sorokin AA. The design "case - control" analysis and odds ratios in clinical studies. *Meditsina Kyrgyzstana.* 2014; 1 (5): 70-74. (in Russ.)
11. Slavin MB. *Metody sistemnogo analiza v meditsinskikh issledovaniyakh.* M.: Meditsina. 1989; 304. (in Russ.)
12. Madera AG. Risks and chances: making decisions in an uncertain future. *Menedzhment v Rossii i za rubezhom.* 2014; 2: 12-21. (in Russ.)
13. Plavinskii SL. *Biostatistika: Planirovanie, obrabotka i predstavlenie rezul'tatov biomeditsinskikh issledovaniy pri pomoshchi sistema SAS.* St. Petersburg: Izdatel'skii dom SPbMAPO. 2005; 560. (in Russ.)
14. Diev VS. "Risks" and "chances" in decision making. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya.* 2014; 12 (2): 20-26. (in Russ.)
15. Larichev AB, Efremov KN, Gabibov IK. *Dinamika kliniko-laboratornogo profilya i poliorgannoi disfunktsii pri lechenii tonkokishhechnogo svishcha. Kharizma moei khirurgii.* Yaroslavl. 2018; 154-162. (in Russ.)

Information about the Authors

1. Andrey Borisovich Larichev - M.D., professor, Yaroslavl state medical university, e-mail: larich-ab@mail.ru
2. Konstantin Nikolaevich Efremov - assistant of the Department of General surgery, Yaroslavl state medical university, e-mail: larich-ab@mail.ru
3. Leonid Borisovich Shubin - Ph.D., associate Professor of pathological anatomy Department, Yaroslavl state medical university, e-mail: larich-ab@mail.ru
4. Ibragim Kuruglievich Gabibov - assistant of the Department of General surgery, Yaroslavl state medical university, e-mail: larich-ab@mail.ru