

Оценка клинической эффективности препарата серотонина адипинат в лечении и профилактике синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните

Д.м.н. Б.М. БЕЛИК

Кафедра общей хирургии (зав. — д.м.н. Б.М. Белик) ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы — обосновать патогенетическую целесообразность и оценить клиническую эффективность использования препарата серотонина адипинат (динатон) в комплексной коррекции синдрома энтеральной недостаточности (СЭН) у больных распространенным перитонитом (РП). **Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов лечения 182 больных РП, которые по принципу подхода к коррекции СЭН в послеоперационном периоде были разделены на две группы. 1-ю группу составили 92 больных, которые получали стандартную интенсивную терапию с использованием общепринятых методов стимуляции перистальтики кишечника. 2-ю группу составили 90 пациентов, у которых на фоне стандартного лечения дополнительно осуществляли медикаментозную стимуляцию кишечной перистальтики препаратом серотонина адипинат (динатон). Программа исследований включала оценку клинических параметров восстановления моторики кишечника, оценку тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II, определение содержания в крови серотонина и уровня основных биомаркеров системной воспалительной реакции (СВР), исследование объемного кровотока в сосудах спланхического русла, измерение внутрибрюшного давления с вычислением значений брюшного перфузионного давления. **Результаты.** Установлено, что развитие и прогрессирование абдоминального воспалительного процесса сопровождаются резким уменьшением содержания серотонина в крови, уровень которого в III фазе РП снижается в 4,7 раза по сравнению с контрольной величиной. Показано, что применение препарата серотонина адипинат (динатон) в комплексном лечении больных РП способствует раннему восстановлению моторики кишечника и разрешению СЭН, ликвидации интраабдоминальной гипертензии и нарушений спланхического кровотока, а также быстрому регрессу проявлений СВР и эндотоксикоза. Послеоперационная летальность в 1-й группе больных составила 28,3%, во 2-й группе — 20,0%. **Заключение.** Включение препарата серотонина адипинат (динатон) в стандарт комплексной корригирующей терапии в послеоперационном периоде у пациентов РП является патогенетически обоснованным, так как это способствует раннему восстановлению моторной активности желудочно-кишечного тракта, ликвидации пареза кишечника и разрешению СЭН, что приводит к улучшению результатов хирургического лечения этой категории больных.

Ключевые слова: перитонит, синдром энтеральной недостаточности, моторика кишечника, коррекция серотониновой недостаточности, препарат серотонина адипинат (динатон).

Evaluation of clinical efficacy of serotonin adipate in treatment and prevention of enteral insufficiency syndrome at generalized peritonitis

В.М. BELIK

Department of General Surgery (head — В.М. Belik), Rostov State Medical University, Health Ministry of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Objective. To substantiate pathogenetic expediency and to evaluate the clinical efficacy of the drug use serotonin adipate (dinaton) in a complex correction enteral insufficiency syndrome (EIN) in patients with generalized peritonitis (GP). **Material and methods.** The comparative analysis of results of treatment of 182 patients with GP, which in principle approach to EIN correction in the postoperative period were divided into two groups. Group I consisted of 92 patients who received standard intensive therapy using conventional methods of stimulation of intestinal peristalsis. Group II consisted of 90 patients on a background of standard treatment was carried further pharmacological stimulation of intestinal motility drug serotonin adipate (dinaton). The research program included an assessment of clinical parameters intestinal motility recovery, evaluation of the severity of the patients on a scale of APACHE II, determining the blood levels of serotonin and the level of the main biomarkers of systemic inflammatory response (SIR), the study of blood flow in the vessels of splanchnic bed, the measurement of intra-abdominal pressure with the calculation of intra-peritoneal perfusion pressure. **Results.** It is found that the development and progression of abdominal inflammation is accompanied by a sharp decrease in blood serotonin level is in phase III GP decreases 4.7 times compared to the control value. It is shown that using of serotonin adipate (dinaton) in treatment of patients with GP promotes early recovery of intestinal motility and the resolution of EIN, the elimination of intra-abdominal hypertension and disorders of splanchnic blood flow, as well as the rapid regression of the manifestations of the SIR and endotoxemia. Postoperative mortality in group I patients was 28.3% in group II — 20.0%. **Conclusion.** The inclusion of serotonin adipate (dinaton) in the complex corrective therapy standard in the postoperative period in GP patients is pathogenetically justified, as it promotes early restoration of motor activity of the gastrointestinal tract, the elimination of intestinal paresis and resolution of EIN, which leads to an improvement of results of surgical treatment of this patients.

Keywords: peritonitis, enteral insufficiency syndrome, intestinal motility, serotonin deficiency correction, serotonin adipate drug (dinaton).

Введение

В настоящее время большинством исследователей синдром энтеральной недостаточности (СЭН) рассматривается в качестве ведущего патологического симптомокомплекса, возникающего при распространенном перитоните (РП) и сопровождающегося нарушением всех функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), когда кишечник становится основным источником эндотоксикоза и главным пусковым механизмом в развитии абдоминального сепсиса и тяжелых органных расстройств [1–4].

В условиях формирования и клинической реализации СЭН у больных с РП прежде всего нарушается моторная функция кишечника с развитием пареза ЖКТ, что приводит к расширению кишечных петель и переполнению их содержимым, резкому снижению регионарного кровотока, гипоксическому повреждению кишечной стенки и ее интрамурального метасимпатического нервного аппарата [1–3]. Эти нарушения сопряжены со снижением биологической активности клеток APUD-системы, что проявляется уменьшением выработки энтерохромаффинными клетками тонкой кишки нейромедиатора серотонина, играющего ключевую роль в работе гладкой мускулатуры и обеспечении нормальной моторики кишечника [2, 5, 6]. При дефиците содержания серотонина и нарушении его взаимодействия со своими рецепторами развивается синдром серотониновой недостаточности, при котором интрамуральный метасимпатический нервный аппарат кишечной стенки утрачивает способность передавать импульсы, а затем и сами мышечные клетки становятся неспособны их воспринимать в связи с глубокими нарушениями клеточного метаболизма [2, 6–8].

Вместе с тем до настоящего времени не изучена детально динамика содержания серотонина в крови у больных с РП в зависимости от фазы клинического течения заболевания. При этом не установлен характер корреляционной взаимосвязи дефицита содержания этого нейромедиатора в крови с выраженностью проявлений СЭН у больных с РП. Также не до конца изученным остается вопрос о возможности экзогенной медикаментозной коррекции серотониновой недостаточности у больных с РП в условиях СЭН.

Цель исследования — обосновать патогенетическую целесообразность и оценить клиническую эффективность использования препарата серотонина адипинат (динатон) в комплексной коррекции СЭН у больных РП.

Материал и методы

Исследование проведено на клинической базе Ростовского государственного медицинского уни-

верситета (городская больница №1 им. Н.А. Семашко, Ростов-на-Дону) за период с 2010 по 2015 г. В исследование включены 182 больных с РП в возрасте 19–75 лет, у которых в раннем послеоперационном периоде отмечали выраженный парез кишечника и отчетливые проявления СЭН. Оперативное вмешательство предусматривало ликвидацию источника перитонита, санацию и дренирование брюшной полости, назоинтестинальную интубацию тонкой кишки. В послеоперационном периоде у всех больных в полном объеме осуществляли комплексную интенсивную терапию, а также длительное дренирование тонкой кишки.

При определении течения РП у больных использовали клинико-патогенетическую классификацию В.Н. Чернова и соавт. [4], согласно которой выделяют 3 фазы: I — реактивную; II — острой энтеральной недостаточности; III — инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности.

Тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале APACHE II, а выраженность системной воспалительной реакции (СВР) — с помощью соответствующих биомаркеров: количество лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), концентрация в сыворотке крови прокальцитонина и С-реактивного белка. Концентрацию серотонина в сыворотке крови исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Измерение внутрибрюшного давления (ВБД) осуществляли по методу I. Kron и соавт. [9] с перерасчетом показаний в мм рт.ст. Брюшное перфузионное давление (БПД) определяли как разницу между средним артериальным давлением (АД) и ВБД [10–12].

Объемный кровоток в сосудах спланхического русла (воротной вене, печеночной и верхней брыжечной артериях) исследовали методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) на аппарате Philips HD11XE по общепринятой методике. Величину общего печеночного кровотока рассчитывали путем суммирования его портальной и печеночной артериальных фракций.

По принципу подхода к коррекции СЭН в послеоперационном периоде все больные были разделены на 2 группы. Обе группы больных сопоставимы по полу, возрасту, причинам, срокам развития и тяжести РП. 1-ю (группу сравнения) составили 92 больных, которые получали стандартную послеоперационную интенсивную терапию с использованием общепринятых методов стимуляции перистальтики кишечника, включая традиционную медикаментозную терапию (прозерин, метоклопрамид) и продленную эпидуральную блокаду. Во 2-ю (основную) группу включены 90 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде на фоне стандартной интенсивной терапии дополнительно осуществляли медикаментозную стимуляцию кишеч-

Таблица 1. Динамика содержания серотонина в сыворотке крови у больных с РП после однократного внутривенного введения серотонина адипината, нг/мл ($M \pm m$)

Фаза перитонита	Доза препарата, мг	Концентрация серотонина в сыворотке крови, нг/мл			
		до введения ($n=18$)	время после введения, ч		
			1 ($n=18$)	8 ($n=18$)	24 ($n=18$)
I	10	84,5 $\pm$ 3,6	192,1 $\pm$ 3,2	121,9 $\pm$ 2,6	93,7 $\pm$ 2,1
II	20	42,9 $\pm$ 2,8	169,3 $\pm$ 3,4	78,2 $\pm$ 2,3	56,4 $\pm$ 1,5
III	20	29,1 $\pm$ 1,3	136,1 $\pm$ 2,7	45,6 $\pm$ 1,4	38,8 $\pm$ 1,2

ной перистальтики препаратом серотонина адипинат (динатон).

Препарат разводился в 200—400 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводился внутривенно капельно. Режим дозирования вводимого препарата определялся фазой развития патологического процесса и тяжестью состояния пациента, составляя от 20—30 до 40—60 мг/сут.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, у которых указанные показатели исследовали аналогично.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения в 1-й и 2-й группах больных.

Результаты исследований обработаны при помощи пакета программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что у всех больных РП развитие гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости сопровождается резким уменьшением содержания серотонина в сыворотке крови. При этом степень дефицита содержания серотонина в крови у больных прямо коррелировала с фазой клинического течения перитонита, достигая максимальной выраженности в фазе инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности. Так, у больных, госпитализированных в I фазе РП, концентрация серотонина в сыворотке крови была снижена в 1,5 раза (89,6 $\pm$ 3,8 нг/мл) по сравнению с контрольной величиной (132,4 $\pm$ 5,9 нг/мл). На момент госпитализации больных во II фазе РП содержание серотонина в крови уменьшалось в 3,1 раза по сравнению с контрольным показателем и составляло 42,7 $\pm$ 2,3 нг/мл. У наиболее тяжелых больных, поступивших в клинику в III фазе РП, концентрация серотонина в сыворотке крови была снижена в 4,7 раза по сравнению с контрольным значением и не превышала 28,1 $\pm$ 1,2 нг/мл, что свидетельствовало о значительном нарушении его синтеза энтерохромаффинными клетками тонкой кишки.

Таким образом, развитие абдоминального инфекционного процесса с формированием СЭН у больных РП приводило к глубокому угнетению функциональной активности клеток APUD-систе-

мы тонкой кишки и снижению продукции серотонина, то есть развитию серотониновой недостаточности, что на клиническом уровне проявлялось выраженным парезом кишечника и признаками эндотоксикоза. Это явилось основанием для проведения у больных с РП в раннем послеоперационном периоде патогенетической заместительной терапии препаратом серотонина адипинат (динатон). При этом, учитывая существенные различия содержания серотонина в крови у больных РП в зависимости от фазы клинического течения, в ходе дальнейшего исследования изучена эффективность заместительной терапии с использованием разных режимов дозирования препарата при коррекции моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ в условиях СЭН.

Фармакокинетика серотонина адипината исследована у 18 больных с РП, оперированных в разных фазах клинического течения заболевания. Начиная с 1-х суток после операции, всем данным больным однократно внутривенно вводился серотонина адипинат (динатон) в количестве от 10 до 20 мг в зависимости от клинической фазы перитонита. После введения препарата у этих больных определяли уровень серотонина в сыворотке крови через 1, 8 и 24 ч (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствовали, что после однократного внутривенного введения серотонина адипината в дозе от 10 до 20 мг в зависимости от фазы перитонита имело место отчетливое повышение уровня серотонина в сыворотке крови у всех исследованных больных уже через 1 ч после введения препарата. При этом концентрация серотонина в крови у всех данных пациентов достигала нормальных значений. Через 8 ч после однократной инфузии препарата содержание серотонина в сыворотке крови у всех больных, независимо от режима дозирования, имело тенденцию к снижению по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При этом уровень серотонина в крови у больных отличался в зависимости от фазы клинического течения перитонита, но во всех случаях был снижен по сравнению с контрольной величиной. Через 24 ч после однократного внутривенного введения серотонина адипината концентрация серотонина в сыворотке крови у всех данных больных в зависимости от фазы течения перитонита была снижена в 1,4, 2,3 и 3,4 раза соответственно по сравнению с контрольным показателем.

Таблица 2. Сравнительная оценка динамики содержания серотонина в сыворотке крови у больных распространенным перитонитом в I и II группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Контроль (n=20)	Этап исследования			
			при поступлении	после операции, сут		
				1-е	2—3-и	4—5-е
Серотонин сыворотки крови, нг/мл	1-я	132,4±5,9	54,8±2,1	71,0±2,8	88,4±2,5	92,1±4,0
	2-я		53,7±2,4**	98,3±3,1	129,6±3,7*	196,5±6,9

Примечание. Статистически недостоверные различия ($p > 0,05$): * — по сравнению с контрольной группой; ** — между группами.

Таблица 3. Сравнительная клиническая оценка динамики восстановления моторики ЖКТ после операции у больных распространенным перитонитом в 1-й и 2-й группах ($M \pm m$), ($P \pm m$), %

Клинический признак	Группа	Сутки после операции (n=182)				
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Боль в животе, %	1-я	93,9±2,8	29,3±1,7	18,3±1,4	9,8±1,6	3,7±1,2
	2-я	91,2±2,6*	18,7±1,5	11,2±1,2	6,2±1,4	1,2±1,1*
Тошнота и рвота, %	1-я	78,0±3,4	26,8±1,9	18,3±1,5	11,0±1,1	7,3±0,9
	2-я	66,2±3,1	16,3±1,6	7,5±1,4	3,7±0,8	1,2±0,4
Вздутие живота, %	1-я	100,0	95,1±1,6	67,1±1,9	46,3±1,5	29,3±1,4
	2-я	100,0*	86,2±1,4	27,5±1,6	11,2±1,2	2,5±0,8
Количество отделяемого по зонду, мл	1-я	1864,7±129	1424,3±138	872,1±92	483,4±67	317,1±59
	2-я	1258,5±118	978,0±116	551,3±71	244,6±56	121,2±33
Перистальтика кишечника, %	1-я	6,1±0,6	30,5±1,2	46,3±1,5	59,8±1,7	79,3±1,4
	2-я	7,5±0,8*	43,7±1,4	87,5±1,8	95,5±1,2	98,7±1,2
Отхождение газов и стула, %	1-я	0	10,9±0,6	31,7±1,4	48,8±1,9	68,3±2,1
	2-я	0*	17,5±0,8	76,2±2,8	93,7±2,1	97,5±1,2

Примечание. Статистически недостоверные различия ($p > 0,05$): * — между группами.

Полученные нами результаты позволили установить следующее. У пациентов, оперированных в I (реактивной) фазе РП, для поддержания оптимальной концентрации серотонина в сыворотке крови, профилактики развития и прогрессирования СЭН достаточным является внутривенное введение препарата 2—3 раза в сутки по 10 мг (суточная доза 20—30 мг). У более тяжелых больных, оперированных во II и III фазах РП в условиях сформировавшегося СЭН, развития абдоминального сепсиса и органических дисфункций, для поддержания необходимого уровня серотонина в сыворотке крови требуются внутривенные инфузии серотонина адипината (динатон) по 20 мг 3 раза в сутки (суточная доза 60 мг). Результаты этих исследований явились основанием для выбора наиболее оптимального режима дозирования серотонина адипината у пациентов с РП во 2-й группе.

В табл. 2 представлена сравнительная оценка динамики содержания серотонина в сыворотке крови у больных с РП в 1-й и 2-й группах.

Из представленных данных следует, что на момент поступления у пациентов в обеих группах отмечалось уменьшение концентрации серотонина в сыворотке крови более чем в 2 раза по сравнению с контрольным показателем. В условиях внутривенных инфузий серотонина адипината у больных 2-й группы уже на 2—3-и сутки после операции уровень серотонина в сыворотке крови достоверно не отли-

чался от контрольной величины, тогда как у пациентов 1-й группы в эти сроки он был снижен в 1,5 раза по сравнению с контролем. На 4—5-е послеоперационные сутки у пациентов 2-й группы на фоне разрешенного пареза кишечника содержание серотонина в сыворотке крови даже несколько превышало контрольный показатель и составило 196,5±6,9 нг/мл, что свидетельствовало о восстановлении секреторной активности энтерохромаффинных клеток тонкой кишки. У больных 1-й группы в эти же сроки концентрация серотонина в сыворотке крови оставалась сниженной в 1,4 раза по сравнению с контрольным значением и составила 92,1±4,0 нг/мл.

Сравнительный анализ клинических наблюдений показал, что у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде в значительно более ранние сроки отмечали восстановление двигательной активности кишечника и разрешение СЭН по сравнению с больными 1-й группы (табл. 3). В абсолютном большинстве (95,5±1,2%) наблюдений клинические признаки СЭН у пациентов 2-й группы исчезли уже к исходу 3—4-х суток после операции, тогда как в эти же сроки в 1-й группе больных СЭН имел тенденцию к разрешению лишь в 59,8±1,7% наблюдений, а у 40,2±1,3% пациентов кишечная перистальтика не определялась и сохранялись признаки стойкого пареза кишечника. Устойчивое восстановление моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки и разрешение пареза кишечника у пациентов 1-й

Таблица 4. Сравнительная оценка динамики показателей ИАГ у больных распространенным перитонитом в 1-й и 2-й группах ($M \pm m$)

Показатель, мм рт.ст.	Группа	Контроль ($n=20$)	Этап исследования			
			при поступлении	сутки после операции		
Внутрибрюшное давление	1-я	6,2±1,6	17,1±1,1	18,7±0,6	16,4±0,8	14,8±1,2
	2-я		17,3±0,9**	16,2±1,2	13,7±1,3	10,5±1,4
Брюшное перфузионное давление	1-я	83,4±3,5	72,9±2,4	61,5±1,3	70,2±1,5	74,6±2,1
	2-я		72,6±2,3**	64,9±1,2	74,7±1,6	79,8±2,4*

Примечание. Статистически недостоверные различия ($p > 0,05$): * — по сравнению с контрольной группой; ** — между группами.

Таблица 5. Сравнительная оценка динамики кровотока в сосудах спланхнического русла у больных с РП в 1-й и 2-й группах ($M \pm m$)

Кровоток, мл/мин	Группа	Контроль ($n=20$)	Этап исследования			
			при поступлении	сутки после операции		
Общий печеночный кровоток	1-я	1584,50±72,61	1026,60±19,87	1058,80±22,18	1165,60±26,39	1296,80±29,71
	2-я		1017,10±18,25**	1074,90±22,71**	1361,90±31,18	1495,10±35,48*
Портальный кровоток	1-я	1158,60±35,29	650,40±16,06	677,30±19,24	772,20±21,52	869,20±25,67
	2-я		638,70±15,56**	689,70±18,11**	944,80±19,17	1032,40±31,83
Печеночный артериальный кровоток	1-я	425,90±20,12	376,20±12,34	381,50±11,42	393,40±11,25	427,60±14,24
	2-я		378,40±14,67**	385,20±13,64**	417,10±15,72* **	462,70±18,21*
Верхнебрыжеечный артериальный кровоток	1-я	664,10±17,45	432,30±11,49	464,20±13,36	490,10±14,57	538,20±15,42
	2-я		439,10±12,71**	487,30±14,09**	578,30±16,30	629,90±18,36*

Примечание. Статистически недостоверные различия ($p > 0,05$): * — по сравнению с контрольной группой; ** — между группами.

группы отмечали, как правило, лишь к исходу 5—6-х суток после операции.

Сравнительная оценка динамики показателей ИАГ у больных с РП в 1-й и 2-й группах (табл. 4) свидетельствует, что на момент поступления у пациентов обеих групп уровни ВБД достоверно не различались и соответствовали внутрибрюшной гипертензии 2-й степени. Также у больных в обеих группах при поступлении отсутствовали достоверные различия величин БПД, которое было снижено по сравнению с контрольной величиной и составляло 72,9±2,4 и 72,6±2,3 мм рт.ст. соответственно.

В послеоперационном периоде, начиная с 1-х суток, у больных 2-й группы на фоне применения серотонина адипината отмечались более быстрая ликвидация ИАГ и нормализация БПД по сравнению с пациентами 1-й группы. К 4—5-м послеоперационным суткам у больных 1-й группы уровень ВБД превышал на 40,9±3,6% аналогичный показатель у пациентов 2-й группы. В эти же сроки у больных 1-й группы БПД оставалось сниженным на 10,6±1,8% по сравнению с нормальным значением, тогда как у пациентов 2-й группы данный показатель достоверно не отличался от контрольной величины.

Сравнительная оценка динамики изменений объемного кровотока в сосудах спланхнического бассейна у больных с РП в 1-й и 2-й группах представлена в табл. 5.

Из данных, представленных в табл. 5, следует, что на момент поступления больных в обеих группах имели место значительные нарушения со стороны висцерального кровотока. Так, у больных с РП при поступлении общий печеночный кровоток (ОПК) был снижен в 1,5 раза, а портальный кровоток — в 1,8 раза по сравнению с контрольными величинами, что сопровождалось развитием гипоксии печени. Объем перфузии крови через верхнюю брыжеечную артерию (ВБА) был снижен на 34,9±1,7—33,9±1,6% по сравнению с контролем и составил 432,30±11,49 и 439,10±12,71 мл/мин соответственно.

В 1-е сутки после операции у больных с РП в обеих группах сохранялись значительные нарушения спланхнического кровообращения. Однако, начиная со 2—3-х суток после операции, у пациентов 2-й группы на фоне внутривенных инфузий серотонина адипината (динатон) появлялись отчетливые различия в динамике восстановления кровотока по сосудам спланхнического русла по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе. Так, в эти сроки у пациентов 2-й группы ОПК был увеличен на 16,8±1,5% и портальный кровоток — на 22,3±1,8% по сравнению с аналогичными значениями в 1-й группе больных. В эти же сроки у пациентов 2-й группы объемный кровоток в ВБА был увеличен на 18,0±1,7% по сравнению с аналогичной величиной в 1-й группе и составлял 578,30±16,30 мл/мин.

На 4—5-е сутки после операции у пациентов 2-й группы на фоне отчетливой положительной клини-

Таблица 6. Сравнительная оценка динамики показателей тяжести состояния и выраженности системной воспалительной реакции у больных с РП в 1-й и 2-й группах ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Контроль ($n=20$)	Этапы исследования			
			при поступлении	сутки после операции		
				1-е	2—3-е	5-е
АРАСНЕ II, баллы	1-я	0	14,7 $\pm$ 1,6	18,1 $\pm$ 1,5	16,7 $\pm$ 1,4	14,6 $\pm$ 1,2
	2-я		14,9 $\pm$ 1,5**	17,4 $\pm$ 1,3**	13,2 $\pm$ 1,2	11,1 $\pm$ 1,3
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	1-я	6,20 $\pm$ 0,98	18,6 $\pm$ 2,6	23,7 $\pm$ 1,9	21,4 $\pm$ 2,3	17,5 $\pm$ 1,8
	2-я		19,1 $\pm$ 1,7**	21,9 $\pm$ 2,0**	16,8 $\pm$ 1,2	12,1 $\pm$ 1,4
ЛИИ, усл.ед.	1-я	1,5 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,6	11,5 $\pm$ 1,4	9,5 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 0,3
	2-я		5,8 $\pm$ 0,3**	8,9 $\pm$ 1,3**	6,4 $\pm$ 0,2	3,2 $\pm$ 0,1
С-реактивный белок, мг/л	1-я	1,6 $\pm$ 0,01	86,0 $\pm$ 2,4	182,6 $\pm$ 3,9	220,6 $\pm$ 4,5	164,9 $\pm$ 3,1
	2-я		89,4 $\pm$ 2,7**	176,0 $\pm$ 2,8**	193,0 $\pm$ 3,2	123,5 $\pm$ 2,9
Прокальцитонин, нг/мл	1-я	0,5 $\pm$ 0,10	6,4 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1
	2-я		6,6 $\pm$ 0,1**	4,8 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,2

Примечание. Статистически недостоверные различия ($p > 0,05$): * — по сравнению с контрольной группой; ** — между группами.

ческой динамики отмечалось увеличение ОПК до 1495,10 $\pm$ 35,48 мл/мин, уровень которого достоверно не отличался от контроля и на 15,3 $\pm$ 1,9% превышал аналогичный показатель в 1-й группе. В эти же сроки у пациентов 2-й группы портальный кровоток был больше на 18,8 $\pm$ 2,1%, а кровоток в ВБА — на 17,0 $\pm$ 1,6% по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе. При этом у пациентов 2-й группы кровоток в ВБА достоверно не отличался от контроля и достигал 629,90 $\pm$ 18,36 мл/мин.

В табл. 6 представлена сравнительная оценка динамики показателей тяжести состояния и выраженности системной воспалительной реакции у больных РП в 1-й и 2-й группах.

Из представленных данных следует, что на момент поступления исходная тяжесть состояния пациентов по шкале АРАСНЕ II в обеих группах достоверно не отличалась и составила соответственно 14,7 $\pm$ 1,6 и 14,9 $\pm$ 1,5 балла. При этом в обеих группах больных с РП имелись отчетливые признаки выраженной СВР: высокие значения лейкоцитоза и ЛИИ, увеличение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка более чем в 50 раз и прокальцитонина в 12,8—13,2 раза соответственно по сравнению с контрольными показателями, что свидетельствовало о развитии у данных пациентов абдоминального сепсиса и тяжелого эндотоксикоза.

Начиная со 2—3-х послеоперационных суток, у больных 2-й группы тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II составила 13,2 $\pm$ 1,2 балла и была достоверно ниже по сравнению с пациентами 1-й группы (16,7 $\pm$ 1,4 балла). К 5-м суткам после операции тяжесть состояния пациентов 2-й группы по шкале АРАСНЕ II снижалась до 11,1 $\pm$ 1,3 балла, тогда как у больных 1-й группы этот показатель достигал 14,6 $\pm$ 1,2 балла.

Указанные различия между группами в раннем послеоперационном периоде имели такую же направленность и по отношению к показателям выраженности СВР. Начиная со 2—3-х послеопераци-

онных суток, у больных 2-й группы на фоне постепенного регресса клинических признаков СВР и эндотоксикоза наблюдались достоверно более низкие значения лейкоцитоза, ЛИИ и содержания С-реактивного белка в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе. При этом у пациентов 2-й группы к 5-м суткам после операции лейкоцитоз был ниже на 44,6% $\pm$ 7,5%, величина ЛИИ была снижена в 2,1 раза, а содержание С-реактивного белка в сыворотке крови было меньше на 33,5 $\pm$ 7,0% по сравнению с аналогичными значениями в 1-й группе больных. Кроме того, в отличие от больных 1-й группы, у пациентов 2-й группы уже со 2—3-х послеоперационных суток уровень прокальцитонина в сыворотке крови был ниже 2 нг/мл, что свидетельствовало о купировании генерализованной абдоминальной инфекции и ликвидации проявлений сепсиса.

В 1-й группе из 92 больных у 33 (35,9%) пациентов выявлены послеоперационные инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства. Послеоперационная летальность в 1-й группе составила 28,3% (умерли 26 больных).

Во 2-й группе из 90 больных послеоперационные инфекционные осложнения в области хирургического вмешательства имели место у 24 (26,7%) пациентов, а послеоперационная летальность составила 20,0% (умерли 18 больных).

Таким образом, у больных 2-й группы частота развития послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства была ниже на 9,2%, а уровень послеоперационной летальности был меньше на 8,3% по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе больных.

Заключение

Одним из патогенетически значимых механизмов развития пареза кишечника и формирования СЭН у больных с РП является истощение серото-

нин-продуцирующих энтерохромаффинных структур тонкой кишки, что приводит к резкому уменьшению содержания серотонина в сыворотке крови и развитию серотониновой недостаточности. При этом степень дефицита содержания серотонина в крови у больных отчетливо коррелирует с фазой клинического течения перитонита, достигая наибольшей выраженности в фазе инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности. Включение препарата серотонина адипинат (дина-

тон) в стандарт комплексной корригирующей терапии в послеоперационном периоде у пациентов с РП является патогенетически обоснованным, так как это способствует раннему восстановлению двигательной активности кишечника и разрешению СЭН, ликвидации ИАГ и нарушений спланхнического кровотока, а также быстрому регрессу проявлений СВР и эндотоксикоза, что приводит к улучшению результатов хирургического лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии: от теории к практике. М.: МедЭкспертПресс; 2005.
2. Хирургические инфекции. Практическое руководство. Изд. 2-е. Под ред. Ерюхина И.А., Гельфанда Б.Р., Шляпникова С.А. М.: Литтера; 2006.
3. Клиническая хирургия. Национальное руководство в трех томах. Том II. Под ред. Савельева В.С., Кириенко А.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
4. Чернов В.Н., Белик Б.М. Классификация и принципы лечения острого гнойного перитонита. Хирургия. 2002; 4:52-56.
5. Синенченко Г.И., Вербицкий В.Г., Колунов А.В.. Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в лечении послеоперационного пареза кишечника. Мед Вестн МВД. 2006;2: 21-23.
6. Espat NJ, Cheng G, Kelley MC. Vasoactive intestinal peptide and substance P receptor antagonists improve postoperative ileus. *J Surg Res.* 1995;58(6):719-723.
doi 10.1006/jsre.1995.1113
7. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных. *Хирургия.* 2003;3:76-80.
8. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. Вестник интенсивной терапии. 2005;1:53-57.
9. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg.* 1984;199(1):28-30.
doi 10.1097/0000658-198401000-00005
10. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 2000;49(4):621-626.
doi 10.1097/00005373-200010000-00008
11. Malbrain ML. *Abdominal Perfusion Pressure as a Prognostic Marker in Intra-abdominal Hypertension.* In: J.L. Vincent eds. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. New York, Berlin, Heidelberg: Springer; 2002:792-814.
doi 10.1007/978-1-4757-5551-0_71
12. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В., Чубченко С.В., Лапшина И.Ю. Синдром абдоминальной гипертензии: состоящие проблемы. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2010;3:34-42.