

**ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
МЗ Российской Федерации
МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону**

УТВЕРЖДАЮ _____

**Зам. Главного врача по хирургии
МБУЗ «Городская больница № 1
им. Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону
д.м.н. Дударев И.В.**

05.10.15.

ОТЧЕТ

**О проведенных клинических исследованиях
«Использование серотонина адипината в комплексном лечении
синдрома энтеральной недостаточности у больных с распространенным
перитонитом»**

Договор № ПФ-12.08.2014/2 на проведение клинических исследований

Главный исследователь: заведующий кафедрой общей хирургии
РостГМУ, д.м.н., доцент, врач-хирург МБУЗ «Городская больница № 1 им.
Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону – Белик Б.М.

База исследования: Ростовский государственный медицинский
университет, кафедра общей хирургии; хирургические отделения № 1 и № 2
МЛПУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону

Спонсор исследования: компания «Профит Фарм»

Ростов-на-Дону, 2015 г.

Введение (актуализация проблемы).

Несмотря на совершенствование методов диагностики и улучшение качества лечебных мероприятий, летальность при распространенном перитоните остается высокой и на протяжении многих десятилетий не имеет какой-либо тенденции к снижению. Особенно высока летальность при развитии абдоминального сепсиса с дисфункцией двух и более органов, которая колеблется, по данным последних лет, от 10-35% [В.С. Савельев и соавт., 2006] до 26,6-58% [Гостищев В.К., 2007; Б.С. Брискин и соавт., 2008; K. Bosscha et al., 2000; U. Giessler et al., 2002].

В комплексе висцеральных расстройств, обусловленных распространенным перитонитом, ключевая роль принадлежит энтеральной недостаточности, проявляющейся нарушением моторной, эвакуаторной, секреторной, переваривающей, всасывательной, барьерной, эндокринной и иммунной функций тонкой кишки, что является основной патогенетической причиной, приводящей к формированию и развитию эндотоксикоза. Все прочие висцеральные нарушения опосредованы эндотоксикозом и могут рассматриваться как его проявления. При этом роль главного пускового механизма в патогенезе эндотоксикоза и перитонеального сепсиса отводится нарушению моторной и барьерной функций кишечника, что приводит к застою пассажа кишечного содержимого, избыточной бактериальной колонизации тонкой кишки и транслокации из ее просвета микроорганизмов и токсических продуктов во внутренние среды организма (брюшинную полость, кровеносное и лимфатическое русло), депрессии ретикулоэндотелиальной системы печени и сопровождается развитием тяжелых органных расстройств [И.А.Ерьюхин и соавт., 2006; В.С.Савельев и соавт., 2006; Е.Г.Григорьев и соавт., 2010; В.Н.Чернов и соавт., 2014].

В условиях формирования и клинической реализации синдрома энтеральной недостаточности при распространенных формах перитонита прежде всего нарушается моторная функция кишечника с развитием пареза желудочно-кишечного тракта. По мнению большинства исследователей, при

развитии абдоминального воспалительного процесса одним из патогенетических механизмов, определяющих изменение моторной функции желудочно-кишечного тракта, является нарушение взаимоотношений между симпатической и парасимпатической нервными системами. При этом гипертонус симпатической нервной системы распространяется не только на гладкие мышцы кишечной стенки, но и на кровоснабжающие их микрососуды, что приводит к нарастающему артериальному спазму и резкому снижению регионарного кровотока. Следствием этого являются гипоксия кишечной стенки и глубокое угнетение моторики кишечника [Ю.М.Гальперин, 1975; Т.С.Попова и соавт., 1991; М.И.Майоров и соавт., 1991; В.И.Русаков и соавт., 1991; А.А.Курыгин и соавт., 2001; Ю.М.Гаин и соавт., 2001].

Понимание сути паретической кишечной непроходимости при распространенном гнойном перитоните значительно расширилось и обрело объективную основу после появления работ об автономной, органной метасимпатической нервной системе [А.Д.Ноздрачев, 1992]. Согласно современным представлениям, речь идет об автономной интрамуральной нервной структуре органов, в частности, кишечной стенки. В кишечнике эта автономная интрамуральная метасимпатическая иннервация регулируется особым миотропным механизмом, работающим в режиме осциллятора и имеющим собственный пейсмекерный водитель ритма, расположенный в двенадцатиперстной кишке. В нем возникает импульс двигательной активности, получивший название «мигрирующий миоэлектрический комплекс». В отличие от сердечного автоматизма в кишечнике реализуется не каждый импульс, что создает сложную и нестабильную осциллографическую картину [И.С.Малков и соавт., 2004; А.С.Ермолов и соавт., 2005; Р.Р.Алимов, 2007].

Механизм развития пареза кишечника при прогрессирующем перитоните может быть представлен следующим образом. Вначале под влиянием воспаления париетальной и особенно висцеральной брюшины в

условиях повышенного выброса катехоламинов и активации калликреин-кининовой системы с избыточным поступлением в кровоток гистамина, брадикинина, протеолитических ферментов и других биологически активных веществ рефлекторно подавляется способность к проявлению «пищеварительной» перистальтики, регулируемой центральными нейроэндокринными механизмами. При этом сохраняется функция водителя ритма, но индукция мигрирующего миоэлектрического комплекса подавляется. На данном этапе патологического процесса парез может быть купирован включением в комплексное лечение перитонита различных блокад с местными анестетиками: блокады корня брыжейки или наиболее эффективной эпидуральной блокады. Однако при прогрессировании абдоминального инфекционно-воспалительного процесса паретическое расширение кишечных петель и переполнение их содержимым приводят к ишемии кишечной стенки и гипоксическому повреждению ее интрамурального метасимпатического нервного аппарата. При этом гипоксия кишечной стенки сопряжена и с нарушениями в диффузной APUD-системе, играющей важную роль в регуляции взаимодействия различных отделов пищеварительного тракта и в поддержании физиологического гормонального статуса организма. Это приводит к резкому снижению биологической активности клеток APUD-системы, что проявляется уменьшением выработки серотонина (субстанции P) и мотилина, участвующих в работе мигрирующего миоэлектрического комплекса кишки и периферической гемодинамики, а также сопровождается дисрегуляцией поступления в кровоток секретина, холецистокинина и энтероглюкагона. Установлено, что при перитоните уровень эндогенного серотонина снижен в 2,5 раза по сравнению с нормальными значениями [Г.И.Синенченко и соавт., 2006], что напрямую связано с нарушением его синтеза энтерохромаффинными клетками тонкой кишки и, как следствие, приводит к развитию серотониновой недостаточности. При этом 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 [И.А.Ерьюхин и соавт., 1999, 2006; T.E.Adrian et al., 1985; N.J.Espat et al., 1995].

Принимая во внимание важную роль APUD-системы в патогенезе дисгормональных расстройств и нарушении моторики кишечника, на основе экспериментальных и клинических исследований была создана концепция о роли серотонина и серотониновых рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры, являющейся составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности [А.П.Симоненков, 1987; А.П.Симоненков, В.Д.Федоров, 2003].

В настоящее время известно, что серотонин играет важную роль в регуляции функций желудочно-кишечного тракта и периферической гемодинамики. Наибольший запас серотонина в организме находится в желудочно-кишечном тракте, составляя более чем 95 % от серотонина во всем организме. При этом основная часть серотонина содержится в энтерохромаффинных клетках кишечного эпителия, в пределах которого он синтезируется из L-триптофана [В.И.Смирнова и соавт., 1998; А.П.Симоненков и соавт., 2005; И.А.Козлов и соавт., 2006; M.Minami et al., 2003].

На основе экспериментальных и клинических исследований установлено, что при патологических состояниях в организме увеличивается количество лигандов серотониновых рецепторов, которые в свою очередь подразделяются на агонисты и антагонисты. [В.И.Смирнова и соавт., 1998; А.П.Симоненков, В.Д.Федоров, 2003]. Антагонисты серотонина при взаимодействии с серотониновыми рецепторами вызывают паралич гладкой мускулатуры. Агонисты, напротив, вызывают спазм гладкой мускулатуры. Согласно данной концепции, дисфункция гладкой мускулатуры, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции и к

возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. В дальнейшем миоциты оказываются неспособными к восприятию нервных импульсов ввиду выраженных метаболических сдвигов и внутриклеточных электролитных нарушений.

Всё это ведёт к застою кишечного содержимого, которое вследствие образующихся продуктов гниения в комбинации с микробными токсинами становится чрезвычайно токсичным, способствует перерастяжению кишечных петель, повышению внутрикишечного и внутрибрюшного давления (Abdominal Compartment Syndrome), вызывает тяжелые волевические нарушения, гемоциркуляторные и деструктивно-воспалительные изменения в стенке кишки, что обуславливает в свою очередь развитие общих патологических сдвигов гомеостаза и системного метаболизма. Очевидно, что такое течение патологического процесса неизбежно приводит к развитию тяжелого эндотоксикоза, который с этого момента становится ведущим патогенетическим звеном при распространенном перитоните и имеет решающее значение в исходе заболевания [В.С.Савельев и соавт., 2006; И.А.Ерьюхин и соавт., 2006].

Следует также подчеркнуть, что в литературе представлены многочисленные экспериментальные и клинические исследования, указывающие на наличие выраженного дефицита содержания серотонина как в желудочно-кишечном тракте, так и в периферической крови при различных формах острой непроходимости кишечника, имеющей во многом схожий с перитонитом патогенез формирования синдрома энтеральной недостаточности [Ю.М.Дедерер, 1971; Ю.Н.Белокуров и соавт., 1991; А.Б.Горпинич, А.Л.Альянов, 2010; O.Alfthan et al., 1999]. Вместе с тем некоторые исследователи указывают на нормальное и даже несколько повышенное содержание серотонина в крови при обтурационной непроходимости кишечника в отсутствии некроза кишечной стенки, что связывается с компенсаторным усилением его синтеза энтерохромаффинными клетками [Г.А.Баранов, 1991; R.Warner et al., 1996].

Таким образом, патогенетические механизмы развития стойкого пареза кишечника как основного составного компонента синдрома энтеральной недостаточности в условиях абдоминального инфекционно-воспалительного процесса весьма сложны и разнообразны. При этом в качестве одного из важных и патогенетически значимых звеньев в развитии пареза кишечника при распространенном перитоните выступает угнетение функциональной активности клеток диффузной APUD-системы тонкой кишки и как следствие этого - системная серотониновая недостаточность.

Ликвидация синдрома энтеральной недостаточности и раннее восстановление функциональной активности кишечника у больных, оперированных по поводу распространенного перитонита, является одной из наиболее приоритетных задач в послеоперационном периоде. Задача эта решается в рамках проведения комплекса патогенетически обоснованных лечебных мероприятий: важнейшими его составляющими являются декомпрессионная назоэнтеральная интубация и длительное дренирование тонкой кишки с проведением в полном объеме детоксикационной и корригирующей интестинальной терапии, включая кишечный лаваж, энтеросорбцию, внутрикишечную метаболическую терапию и раннее энтеральное зондовое питание [А.А.Курыгин, М.Д.Ханевич, 1992; М.Д.Ханевич, 1993; И.А.Ерьюхин и соавт, 2006; D.D.Maglinte et al., 1994; L.Morgenstern, 1995]. При этом следует подчеркнуть, что разрешение синдрома энтеральной недостаточности немислимо также без устранения тяжелых нарушений гомеостаза и расстройств со стороны жизненно важных органов и систем организма, ликвидации системной и тканевой гипоксии, устранения эндогенной интоксикации и полноценного обеспечения энергетических и пластических потребностей организма [В.С.Савельев и соавт., 2006; В.Н.Чернов, Б.М.Белик, 2008].

Кроме того, восстановлению двигательной активности кишечника в раннем послеоперационном периоде способствует ряд следующих лечебных мероприятий: длительная эпидуральная блокада (лидокаином, маркакаином,

наропином) путем устранения симпатического гипертонуса; поясничная новокаиновая блокада по А.В.Вишневскому; применение симпатолитических и ганглиоблокирующих средств (димеколин, пентамин, бензогексоний и др.), антихолинэстеразных и холиномиметических препаратов (ацеклидин, убретид, галантамин, прозерин и др.), блокатора допаминовых D₂-рецепторов (метоклопрамид); внутривенное введение 20-40 мл 10% раствора натрия хлорида; очистительные клизмы; использование методов рефлексотерапии (электростимуляция, магнитофоры и др.) [Т.С.Попова и соавт., 1991; А.А.Курыгин и соавт., 1996; А.С.Ермолов и соавт., 2005].

Оценивая медикаментозную терапию, направленную на нормализацию нервной регуляции кишечника, восстановление тонуса кишечной мускулатуры и стабилизацию моторики желудочно-кишечного тракта в условиях пареза при распространенном перитоните, отмечено, что многие препараты, достаточно широко используемые в обычной клинической практике, не всегда эффективны и обладают нежелательными побочными эффектами.

Так, прозерин и его антихолинэстеразные аналоги оказывают отрицательное инотропное и хронотропное воздействие на миокард и в связи с этим противопоказаны при ишемической болезни сердца, нарушениях сердечного ритма, бронхиальной астме. Кроме того, действие антихолинэстеразных препаратов на гладкую мускулатуру желудка и тонкой кишки кратковременно и не сопровождается координацией нарушенной моторики всего желудочно-кишечного тракта [Д.Б.Закиров, 1994; А.Ј.Вауер, G.E.Воескхстаенс, 2004], а также приводит к усилению секвестрации жидкости в просвет кишечника [А.С.Ермолов и соавт., 2005].

Применение ганглиоблокаторов при распространенном гнойном перитоните наряду с их позитивным воздействием на вегетативную нервную систему сопровождается выраженным вазоплегическим эффектом, что является серьезным препятствием для использования этих препаратов у

тяжелых больных, имеющих склонность к гипотонии [А.А. Курыгин и соавт., 1994].

При лечении послеоперационного пареза кишечника в неотложной абдоминальной хирургии также широко используется метоклопрамид (церукал). Вместе с тем проведенными исследованиями установлено, что метоклопрамид снижает суммарную электрическую активность желудка и тонкой кишки, угнетая их сократительную активность, и способствует восстановлению сокращений лишь на уровне двенадцатиперстной кишки [Д.Б. Закиров, 1994].

Анализ результатов медикаментозного лечения послеоперационного пареза кишечника в условиях синдрома энтеральной недостаточности у больных с абдоминальной хирургической инфекцией показал, что положительного эффекта адреноблокаторов, холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов на моторику желудочно-кишечного тракта можно ожидать лишь при парезах легкой и средней степени тяжести [А.С. Ермолов и соавт., 2005; В.П. Заневский В.П. и соавт., 2011; В.Ю. Шур и соавт., 2014; M.G. Mythen, 2005].

Таким образом, широко применяемые в повседневной клинической практике традиционные методы фармакологического лечения послеоперационного пареза кишечника в условиях сформировавшегося синдрома энтеральной недостаточности у больных с распространенными формами перитонита не всегда эффективны, что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска патогенетически обоснованных путей медикаментозного воздействия на моторную активность гастроинтестинального тракта при данной патологии.

С этих позиций, учитывая важную роль APUD-системы тонкой кишки в патогенезе паралитической кишечной непроходимости, заслуживают внимания исследования, посвященные влиянию серотонина на моторно-эвакуаторную функцию кишечника при различных формах абдоминальной хирургической патологии.

Исследования П.К.Климова (1976), показали, что серотонин в дозах 0,1 мг/кг вызывает активную перистальтическую деятельность желудка и тонкой кишки. Эти результаты были подтверждены электрофизиологическими и рентгенологическими исследованиями.

А.П. Симоненковым (1987, 2003) впервые был патогенетически обоснован и предложен способ лечения послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта путем применения серотонина адипината, который представляет собой естественное биологически активное вещество, способствующее сокращению гладкомышечных клеток кишечника, минуя вегетативную нервную систему. По данным автора, после внутримышечного введения серотонин адипината в дозе 0,2–0,3 мг/кг усиливается электрическая активность тощей кишки и наблюдается более упорядоченный и стабильный ритм сократительной активности тонкой кишки.

Н.С. Тропская и соавт. (2003) установили, что после введения серотонина адипината в просвет тонкой кишки в ранние сроки после операций на органах брюшной полости наблюдалась распространяющаяся сократительная активность гладкой мускулатуры от желудка к тощей кишке. При этом сроки нормализации всех параметров моторики желудочно-кишечного тракта сокращались с 7 до 4 суток.

В клинических наблюдениях описан положительный опыт применения серотонина адипината при его внутривенном капельном введении в количестве 20-60 мг в сутки в раннем послеоперационном периоде для восстановления кишечной перистальтики у больных с функциональной непроходимостью кишечника. При этом продолжительность введения препарата составила от 2 до 5 суток. У всех больных, получавших в ранние сроки после операции внутривенные инфузии серотонина адипината, получены благоприятные результаты лечения, что авторы связывают с быстрой нормализацией двигательной активности кишечника [В.И. Смирнова и соавт., 1998; А.П. Симоненков и соавт., 2005].

Особый интерес представляют данные, полученные группой исследователей [Г.И. Синенченко и соавт., 2006; А.В.Колунов, 2007] при применении различных вариантов введения серотонина адипината у больных с послеоперационным парезом кишечника в условиях гнойного перитонита. Авторами было установлено, что при эндолимфатическом способе введения серотонина адипината восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника у больных происходило в более ранние сроки по сравнению с пациентами, у которых применялись традиционные методы его введения.

Кроме того, ряд авторов указывает на положительный клинический эффект применения серотонина адипината и при других нозологиях. Так, например, при диабетической и возрастной ангиопатии с нарушением микроциркуляции применение серотонина адипината приводило к уменьшению исходной тканевой гипоксии [А.П. Симоненков, В.Д. Федоров, 1997]. Также отмечается положительное влияние серотонина адипината на функции головного мозга и процессы оксигенации в легких у больных, находившихся в коматозном состоянии, которым проводилась искусственная вентиляция легких [А.П. Симоненков и соавт., 2005]. В клинических исследованиях по применению серотонина адипината для лечения сердечно-сосудистой недостаточности у больных с различными формами ишемической болезни сердца и у пациентов после кардиохирургических и сложных абдоминальных оперативных вмешательств отмечалось усиление сократительной активности миокарда, что сопровождалось уменьшением конечного систолического объема, увеличением ударного объема и возрастанием фракции сердечного выброса [А.П. Симоненков и соавт., 2002, 2004, 2005].

Таким образом, серотонин (препарат серотонина адипинат или Динатон[®]) обладает достаточным разнообразием фармакологических эффектов, главным из которых является нормализация сократительной активности гладкой мускулатуры кишечника, что служит основанием к его применению при различных абдоминальных инфекционно-воспалительных

процессах, сопровождающихся развитием синдрома энтеральной недостаточности. Вместе с тем сведения о клиническом применении серотонина адипината у больных с распространенным перитонитом и послеоперационным парезом кишечника относительно немногочисленны и ограничены в Российской Федерации лишь отдельными группами исследователей. При этом имеются определенные противоречия при выборе способа, дозировки и режима введения препарата, что, видимо, связано с недостаточной изученностью некоторых патогенетических механизмов развития дефицита серотонина в условиях формирования синдрома энтеральной недостаточности. Между тем логично было бы предположить, что динамика содержания серотонина в крови, обусловленная функциональным состоянием клеток APUD-системы, в значительной мере будет соотноситься с фазами течения абдоминального инфекционно-воспалительного процесса и стадиями формирования энтеральной недостаточности. Несмотря на всю очевидность такого предположения, оно до настоящего времени не подтверждено фактическим материалом. Кроме того, в литературе полностью отсутствуют или крайне немногочисленны сведения о характере изменений различных параметров гомеостаза у больных с распространенным перитонитом при применении серотонина адипината. В первую очередь это касается динамики изменений со стороны величины внутрибрюшного давления, показателей спланхнического кровотока, клинико-лабораторных маркеров системной воспалительной реакции и эндотоксикоза, а также показателей мультифакторных систем оценки тяжести течения заболевания (шкалы APACHE II, SAPS), что не позволяет в полной мере оценить клиническую эффективность применения серотонина адипината у данной категории больных. Все вышеизложенное явилось основанием для проведения собственных клинических исследований в указанных направлениях. В этой же связи определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: обосновать патогенетическую целесообразность и оценить клиническую эффективность использования серотонина адипината (препарат Динатон) в комплексной послеоперационной коррекции синдрома энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику содержания серотонина в сыворотке крови у больных распространенным перитонитом в условиях синдрома энтеральной недостаточности с учетом фазы течения абдоминального инфекционно-воспалительного процесса.
2. Исследовать динамику изменений величины внутрибрюшного давления у больных распространенным перитонитом в условиях синдрома энтеральной недостаточности при применении серотонина адипината.
3. Изучить динамику изменений объемного кровотока в сосудах спланхического русла у больных распространенным перитонитом в условиях синдрома энтеральной недостаточности при применении серотонина адипината.
4. Изучить динамику изменений клинико-лабораторных маркеров системной воспалительной реакции и эндотоксикоза, а также показателей мультифакторных оценочных шкал APACHE II и SAPS у больных распространенным перитонитом в условиях синдрома энтеральной недостаточности при применении серотонина адипината.
5. Провести сравнительный клинический анализ результатов лечения больных распространенным перитонитом в условиях синдрома энтеральной недостаточности без применения и с применением серотонина адипината.
6. Оценить в целом клиническую эффективность применения серотонина адипината (препарат Динатон) в комплексной коррекции синдрома энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом.
7. Разработать рекомендации по применению серотонина адипината (препарат Динатон) в клинической практике для профилактики и лечения

синдрома энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на клинической базе кафедры общей хирургии Ростовского государственного медицинского университета (городская больница № 1 им. Н.А.Семашко г. Ростова-на-Дону).

Объектом проспективного клинического исследования явились 182 больных с распространенным гнойным перитонитом, у которых в послеоперационном периоде имелись отчетливые признаки синдрома энтеральной недостаточности и выраженного пареза кишечника. Причинами перитонита являлись различные острые воспалительно-деструктивные заболевания и травмы органов брюшной полости.

Основанием для включения больных в настоящее исследование служили следующие критерии: наличие распространенного абдоминального инфекционно-воспалительного процесса (интраоперационная оценка зоны воспалительных изменений в висцеральной и париетальной брюшине, а также границ распространения экссудата в брюшной полости); отчетливые проявления стойкого пареза кишечника в послеоперационном периоде (тошнота, рвота, вздутие живота, задержка отхождения газов и стула, отсутствие кишечной перистальтики, застойное отделяемое по назоинтестинальному зонду); наличие клинико-лабораторных признаков системной воспалительной реакции и эндотоксикоза (гипертермия тела свыше 38°C , тахикардия свыше 90 мин^{-1} , частота дыханий свыше 20 мин^{-1} , лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоцитарный индекс интоксикации свыше 5 усл. ед.). Основанием для исключения больных из исследования являлись перитонит, обусловленный тромбозом мезентериальных сосудов, а также наличие у пациента других заболеваний, сопровождающихся гиперкоагуляцией.

При определении фазы течения распространенного перитонита у больных использовалась клинико-патогенетическая классификация В.Н.Чернова, Б.М.Белика (2002). Согласно этой классификации выделяют:

- I – реактивную фазу;
- II – фазу острой энтеральной недостаточности;
- III – фазу инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности.

Данная классификация в значительной мере сопоставима с градацией фаз развития абдоминального инфекционно-воспалительного процесса по В.С.Савельеву и соавт. (2002, 2006), при которой выделяют:

- фазу отсутствия признаков сепсиса;
- фазу сепсиса;
- фазу тяжелого сепсиса;
- фазу септического (инфекционно-токсического) шока.

При этом I фаза соответствовала фазе отсутствия признаков сепсиса и характеризовалась активацией защитных систем организма в ответ на развитие абдоминального инфекционно-воспалительного процесса. II фаза соответствовала фазам сепсиса и развития тяжелого сепсиса. Эта стадия по мере развития и реализации патологического процесса характеризовалась формированием синдрома острой энтеральной недостаточности, повреждением барьерной функции тонкой кишки, транслокацией бактерий и токсинов во внутренние среды организма и появлением полиорганной дисфункции, что сопровождалось чрезвычайным напряжением всех систем и органов. III фаза соответствовала фазе инфекционно-токсического шока и характеризовалась вначале компенсацией, а затем – истощением и декомпенсацией всех функциональных систем организма.

У всех больных обследование и лечение проводились в соответствии со «Стандартом медицинской помощи больным перитонитом (при оказании специализированной помощи)» согласно приказу министерства здравоохранения Российской Федерации № 669 от 25.10.2007 г., а также

регламентировались положениями Российских национальных рекомендаций «Абдоминальная хирургическая инфекция» (Москва, 2011). У этих пациентов осуществлялось полноценное хирургическое вмешательство, включающее ликвидацию источника перитонита, санацию и дренирование брюшной полости, назоинтестинальную интубацию тонкой кишки. В послеоперационном периоде у всех больных в полном объеме осуществлялись комплексная интенсивная терапия в условиях реанимационного блока, а также длительное дренирование тонкой кишки с использованием методов энтеральной детоксикации (кишечный лаваж, энтеросорбция, энтеральная нутритивная поддержка и раннее энтеральное зондовое питание).

В зависимости от принципа подхода к коррекции синдрома энтеральной недостаточности в послеоперационном периоде все больные были разделены на две группы. Обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, причинам и тяжести распространенного перитонита, срокам развития абдоминального инфекционно-воспалительного процесса, общей тяжести состояния больных, характеру и выраженности сопутствующих заболеваний.

I группу (группу сравнения) составили 92 больных, которым проводилась стандартная послеоперационная интенсивная терапия с использованием общепринятых методов стимуляции перистальтики кишечника, включая продленную эпидуральную блокаду.

II (основную) группу составили 90 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде на фоне традиционной интенсивной терапии помимо стандартных методов стимуляции кишечной перистальтики дополнительно осуществлялось введение серотонина адипината (препарат 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/сутки.

Проведен сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах больных.

Тяжесть состояния пациентов оценивалась по мультифакторным шкалам APACHE II и SAPS, а тяжесть интраабдоминального инфекционно-воспалительного процесса – по перитонеальному индексу Мангейма (M.Linder et al., 1992) и индексу брюшной полости при перитоните (В.С.Савельев, 2006).

Степень тяжести интоксикационного синдрома определялась по совокупности клинических и лабораторных показателей эндотоксикоза (частота сердечных сокращений, частота дыханий, характер церебральных расстройств, часовой диурез, состояние кишечной перистальтики, лейкоцитарный индекс интоксикации, содержание в сыворотке крови мочевины, креатинина, миоглобина, концентрация в плазме крови среднемолекулярных пептидов).

Выраженность синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), кроме общепринятых дефиниций (частота сердечных сокращений, частота дыханий, температура тела, лейкоцитоз), оценивалась с помощью соответствующих биомаркеров (концентрация в сыворотке крови прокальцитонина, С-реактивного белка, фибриногена).

Нутритивный статус пациентов оценивался по содержанию в сыворотке крови общего белка и альбуминов. Кроме того, оценивали функциональное состояние печени по содержанию в сыворотке крови общего билирубина и маркеров цитолиза – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Концентрация серотонина в сыворотке крови исследовалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Состояние моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде исследовалось с помощью метода зондовой рентгеноэнтеровидеографии (введение в просвет тонкой кишки через интестинальный зонд жидкого контраста с последующим наблюдением и

видеорегистрацией его продвижения по кишечнику с экрана электронно-оптического преобразователя).

Объемный кровоток в сосудах спланхического русла (воротной вене, печеночной и верхней брыжеечной артериях) исследовался методом ультразвуковой доплерографии.

Мониторинг внутрибрюшного давления (ВБД) в раннем послеоперационном периоде осуществлялся путем измерения давления внутри мочевого пузыря по общепринятой методике. Степень внутрибрюшной гипертензии определяли в соответствии с градацией M.L.Malbrain et al. (2005).

Брюшное перфузионное давление определяли по разнице между средним артериальным давлением и внутрибрюшным давлением (M.L.Cheatham et al., 2000, 2006).

Карта обследования пациента с распространенным перитонитом (анкета больного), которая использовалась в настоящем исследовании, представлена в приложении № 1.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых волонтеров, у которых указанные показатели исследовались аналогично.

Результаты исследований были обработаны при помощи пакета программ MS Excel 2007 и пакета лицензированных прикладных программ Statistica 6.0 for Windows, рекомендованных для статистического анализа медико-биологических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследованных больных распространенным перитонитом по исходной тяжести состояния в зависимости от фазы клинического течения заболевания представлена в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что тяжесть состояния больных распространенным перитонитом отчетливо нарастала по мере прогрессирования абдоминального инфекционно-воспалительного процесса

и достигала максимальной выраженности в III фазе (фазе инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности).

Таблица 1.

Тяжесть состояния больных распространенным перитонитом в зависимости от фазы клинического течения ($M \pm m$)

Тяжесть состояния больных, баллы	Фазы перитонита		
	I n = 43	II n = 104	III n = 35
Перитонеальный индекс Мангейма	19,8±2,5	26,7±2,9	33,6±5,8
Индекс брюшной полости при перитоните	9,6±1,4	15,1±1,7	20,3±1,2
APACHE II	9,5±3,2	15,7±2,4	23,1±2,7
SAPS	4,9±1,2	9,8±2,6	17,7±1,4

При этом данные, приведенные в таблицах 2 и 3, свидетельствуют, что обе группы исследуемых больных распространенным перитонитом были полностью сопоставимы по фазам клинического течения заболевания, а также по исходной тяжести состояния пациентов и выраженности абдоминального инфекционно-воспалительного процесса.

Таблица 2.

Распределение больных распространенным перитонитом I и II групп по фазам клинического течения

Фазы перитонита	Кол-во больных			
	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
I (реактивная фаза)	22	23,9	21	22,3
II (фаза острой энтеральной недостаточности)	53	57,6	51	56,7
III (фаза инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности)	17	18,5	18	20,0
Всего больных	92	100,0	90	100,0

Таблица 3.

Распределение больных распространенным перитонитом I и II групп по тяжести состояния ($M \pm m$)

Тяжесть состояния больных, баллы	Группы больных	
	I n = 92	II n = 90
Перитонеальный индекс Мангейма	25,9±2,7	26,4±2,5
Индекс брюшной полости при перитоните	14,9±1,3	15,3±1,2
APACHE II	15,4±2,6	15,8±1,9
SAPS	10,1±0,9	10,3±1,1

Учитывая отчетливое нарастание тяжести состояния больных распространенным перитонитом по мере прогрессирования абдоминального инфекционно-воспалительного процесса, что отчетливо подтверждалось объективными мультифакторными системами оценки, была исследована динамика содержания серотонина в сыворотке крови у пациентов в зависимости от фазы клинического течения (таблица 4).

Таблица 4.

Концентрация серотонина в сыворотке крови у больных распространенным перитонитом в зависимости от фазы клинического течения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n = 20)	Фазы перитонита		
		I (n = 34)	II (n = 59)	III (n = 32)
Серотонин сыворотки крови, нг/мл	132,4±5,9	89,6±3,8	42,7±2,3	28,1±1,2

Полученные результаты показали, что у всех больных распространенным перитонитом развитие гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости сопровождается резким уменьшением содержания серотонина в сыворотке крови, то есть серотониновой недостаточностью. 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 реактивной фазе распространенного перитонита, концентрация серотонина в сыворотке крови была снижена в 1,5 раза ($89,6 \pm 3,8$ нг/мл) по сравнению с контрольной величиной. На момент госпитализации больных распространенным перитонитом в фазе острой энтеральной недостаточности 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 фазе инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности, 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 инфекционно-воспалительного процесса с формированием синдрома энтеральной недостаточности у больных распространенным перитонитом неизбежно приводит к глубокому угнетению функциональной активности APUD-системы тонкой кишки и снижению продукции серотонина, что на клиническом уровне проявляется выраженными моторно-эвакуаторными нарушениями желудочно-кишечного тракта.

В условиях развивающейся серотониновой недостаточности у больных распространенным перитонитом абсолютно показанным является проведение активной патогенетической заместительной терапии препаратом серотонина адипинат по аналогии с коррекцией инсулярной недостаточности у пациентов сахарным диабетом. Вместе с тем, учитывая существенные различия содержания серотонина в крови у больных распространенным перитонитом в зависимости от фазы клинического течения, в ходе дальнейшего исследования была изучена эффективность заместительной

терапии с использованием разных режимов дозирования препарата при коррекции моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта в условиях синдрома энтеральной недостаточности.

Фармакокинетика серотонина адипината была исследована у 18 больных распространенным перитонитом, оперированных в разных фазах клинического течения заболевания. Начиная с 1-х суток после операции, всем данным больным однократно внутривенно вводился серотонина адипинат 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 час, 8 часов и 24 часа.

В таблице 5 представлена динамика содержания серотонина в сыворотке крови у больных распространенным перитонитом после однократного внутривенного введения серотонина адипината с использованием различных режимов дозирования препарата в зависимости от фазы клинического течения.

Таблица 5.

Динамика содержания серотонина в сыворотке крови у больных распространенным перитонитом после однократного внутривенного введения серотонина адипината, нг/мл ($M \pm m$)

Фазы перитонита	Доза препарата, мг	Концентрация серотонина в сыворотке крови, нг/мл			
		До введения (n=18)	Время после введения, час		
			1 час (n=18)	8 часов (n=18)	24 часа (n=18)
I	10	84,5±3,6	192,1±3,2	121,9±2,6	93,7±2,1
II	20	42,9±2,8	169,3±3,4	78,2±2,3	56,4±1,5
III	20	29,1±1,3	136,1±2,7	45,6±1,4	38,8±1,2

Приведенные в таблице 5 данные свидетельствуют, 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 час после введения препарата. При этом концентрация серотонина в крови у всех данных пациентов достигала нормальных значений.

Через 8 часов после однократной инфузии серотонина адипината 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 часа после однократного внутривенного введения серотонина адипината концентрация серотонина в сыворотке крови у всех данных больных в зависимости от фазы течения перитонита была снижена соответственно в 1,4, 2,3 и 3,4 раза по сравнению с контрольным показателем.

Таким образом, по результатам исследования фармакокинетики серотонина адипината у больных с различным режимом дозирования препарата в зависимости от фазы клинического течения перитонита было установлено следующее. У пациентов, оперированных в I (реактивной) фазе распространенного перитонита, для поддержания оптимальной концентрации серотонина в сыворотке крови 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 распространенного перитонита в условиях сформировавшегося синдрома энтеральной недостаточности, развития инфекционно-токсического шока и органических дисфункций, для поддержания необходимого уровня серотонина в сыворотке крови требуются внутривенные инфузии серотонина адипината по 20 мг 3 раза в сутки (суточная доза – 60 мг).

С целью изучения клинической эффективности серотонина адипината в коррекции синдрома энтеральной недостаточности у больных распространенным перитонитом проведена сравнительная оценка динамики восстановления моторики желудочно-кишечного тракта, изменений

интраабдоминальной гипертензии, объемного кровотока в сосудах спланхического русла, а также клинико-лабораторных показателей, отражающих выраженность системной воспалительной реакции организма, нарушений метаболизма и тяжесть эндогенной интоксикации, в I и II группах пациентов.

Как уже указывалось выше, у больных I группы проводилась стандартная послеоперационная интенсивная терапия с использованием общепринятых методов стимуляции перистальтики кишечника, включая продленную эпидуральную блокаду. У пациентов II группы, начиная с 1-х послеоперационных суток, на фоне традиционной интенсивной терапии помимо стандартных методов стимуляции кишечной перистальтики дополнительно осуществлялось внутривенное введение серотонина адипината в суточной дозе от 20-30 мг до 60 мг в зависимости от фазы клинического течения распространенного перитонита.

В таблице 6 представлена сравнительная клиническая оценка динамики восстановления моторной активности желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом в I и II группах.

Представленные в таблице 6 данные свидетельствуют, что у пациентов II группы на фоне применения серотонина адипината в послеоперационном периоде в значительно более ранние сроки купировались боли в животе, тошнота, рвота и метеоризм по сравнению с больными I группы. В абсолютном большинстве наблюдений указанные клинические признаки у пациентов II группы ликвидировались уже к исходу 3-х – началу 4-х суток после операции, тогда как в эти же сроки выраженный метеоризм сохранялся практически у половины больных I группы.

У пациентов II группы в послеоперационном периоде статистически достоверно отмечалось уменьшение количества кишечного содержимого, выделявшегося через аспирационный канал назоинтестинального зонда, по сравнению с I группой больных. Так, к 3-м суткам после операции у больных

II группы количество кишечного содержимого, выделявшегося по зонду, не превышало 300-600 мл, что косвенно отражало положительную динамику восстановления всасывательной функции тонкой кишки у этой категории больных. При этом уже со 2-х суток после операции кишечное содержимое, выделявшееся по интестинальному зонду, не имело застойного характера, а к началу 3-х послеоперационных суток в нем появлялась значительная примесь светлой прозрачной желчи.

Таблица 6.

Сравнительная клиническая оценка динамики восстановления моторики желудочно-кишечного тракта после операции у больных распространенным перитонитом в I и II группах ($M \pm m$), ($P \pm m$)%

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

К концу 3-х суток после операции у пациентов II группы в 87,5±1,8% случаев аускультативно отчетливо выслушивались шумы кишечной перистальтики и в 76,2±2,8% наблюдений отмечалось самостоятельное отхождение стула и газов. В эти же сроки у пациентов I группы активная

кишечная перистальтика определялась лишь в $46,3 \pm 1,5\%$ случаев, а самостоятельное отхождение газов и стула имело место менее чем у трети больных ($31,7 \pm 1,4\%$).

К 4-5-м послеоперационным суткам у больных II группы в подавляющем числе клинических наблюдений отмечались восстановление активной перистальтики кишечника ($95,5 \pm 1,2\%$ и соответственно $98,7 \pm 1,2\%$), а также самостоятельное отхождение газов и стула ($93,7 \pm 2,1\%$ и соответственно $97,5 \pm 1,2\%$). В эти же сроки у пациентов I группы отчетливая кишечная перистальтика выявлялась лишь в $59,8 \pm 1,7\%$ и соответственно $79,3 \pm 1,4\%$ клинических наблюдений, а самостоятельное отхождение газов и стула имело место лишь в $48,8 \pm 1,9\%$ и соответственно $68,3 \pm 2,1\%$ случаев.

Раннее восстановление двигательной активности кишечника в послеоперационном периоде у больных II группы при включении серотонина адипината в комплекс послеоперационной терапии объективно подтверждалось результатами зондовой рентгеноэнтеровидеографии, а также динамикой содержания серотонина в сыворотке крови у данных пациентов.

После фракционного введения через назоинтестинальный зонд 200-300 мл 20% бариевой взвеси у больных осуществляли видеозапись рентгеновского изображения контрастированного сегмента тонкой кишки с экрана электронно-оптического преобразователя в течение 3-5 минут непосредственно после введения контраста и с перерывом – через 10 минут после введения.

У больных II группы на фоне внутривенного введения серотонина адипината уже на 2-е сутки после операции наблюдали моторную активность тонкой кишки в виде ритмических сегментаций и колебательных маятникообразных движений, что свидетельствовало о восстановлении сократительной функции как кольцевой, так и продольной мускулатуры кишечной стенки. В то же время, несмотря на сохранение сократительной функции обоих мышечных слоев кишечной стенки, активного продвижения контрастной взвеси по тонкому кишечнику в эти сроки у больных не

наблюдали. Сохранение моторной активности и нарушение эвакуаторной функции тонкой кишки свидетельствовали об отчетливой дискоординации сокращений кольцевого и продольного слоев гладкой мускулатуры кишечной стенки, разобщенная деятельность которых препятствовала активному поступательному движению бария по кишечнику.

В 1-2-е сутки операции у больных II группы при рентгеноэнтерографии отмечали пневматоз петель тонкой и толстой кишок, расширение просвета тонкой кишки до $4,8 \pm 0,3$ см, утолщение и отечность складок ее слизистой оболочки, однако без признаков значительного скопления жидкости в просвете кишечника.

К исходу 3-х послеоперационных суток у больных II группы появлялись отчетливые ритмические сегментации в тонкой кишке одновременно со значительным увеличением амплитуды и скорости перемещения контрастной взвеси при маятникообразных движениях в исследуемых сегментах кишечника. При этом отмечалась поступательная эвакуация контраста по тонкой кишке, что указывало на восстановление ее моторно-эвакуаторной функции.

У пациентов I группы при использовании традиционных методов медикаментозной стимуляции кишечной перистальтики изменения со стороны двигательной активности тонкой кишки в ранние сроки после операции носили иной характер. У данных больных в 1-2-е послеоперационные сутки при выполнении зондовой рентгеноэнтеровидеографии отмечалось полное отсутствие какой-либо моторной активности тонкой кишки, лишь в отдельных наблюдениях после введения бариевой взвеси через зонд наблюдали крайне вялые, с резко ограниченной амплитудой маятникообразные движения в контрастированном сегменте тонкой кишки. Во всех случаях эвакуация бариевой взвеси из контрастированного сегмента тонкой кишки отсутствовала. Указанные изменения свидетельствовали о глубоком угнетении сократительной способности как кольцевой, так и продольной

мускулатуры тонкого кишечника. При рентгеноэнтерографии у этих больных в 1-2-е сутки после операции выявляли отчетливые рентгенологические признаки резко выраженного пареза кишечника. При этом отмечали расширение просвета тонкой кишки в диаметре до $5,6 \pm 0,6$ см, выраженное утолщение и отечность складок ее слизистой оболочки, скопление в петлях кишечника значительного количества газов и жидкости. Кроме того, у этих больных, как правило, выявляли отчетливое расширение межпетельных промежутков и затемнение латеральных каналов, что свидетельствовало о наличии в брюшной полости воспалительного экссудата.

Начиная с 3-4-х суток после операции у больных I группы, по данным зондовой рентгеноэнтеровидеографии, появлялись маятникообразные движения контрастной взвеси и вялые ритмические сегментации без эвакуации бария из исследуемого сегмента тонкой кишки. При этом вначале восстанавливалась сократительная способность продольной, а затем уже кольцевой мускулатуры.

Устойчивое восстановление моторно-эвакуаторной функции тонкой кишки и разрешение пареза кишечника у пациентов I группы отмечали, как правило, лишь к исходу 5-х – началу 6-х суток после операции.

В таблице 7 показана сравнительная оценка динамики содержания серотонина в сыворотке крови у больных распространенным перитонитом в I и II группах.

Из данных, представленных в таблице 7, 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 II группы уже на 2-3-и сутки после операции уровень серотонина в сыворотке крови достоверно не отличался от контрольной величины, тогда как у пациентов I группы в эти сроки он был снижен в 1,5 раза по сравнению с контролем.

Таблица 7.

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

Показатель	Группы больных	Контроль (n = 20)	Этапы исследования			
			При поступлении	После операции		
				1-е сутки	2-3-и сутки	4-5-е сутки
Серотонин сыворотки крови, нг/мл	I группа	132,4± 5,9	54,8±2,1	71,0±2,8	88,4±2,5	92,1±4,0
	II группа		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.

На 4-5-е послеоперационные сутки у пациентов II группы на фоне разрешенного пареза кишечника содержание серотонина в сыворотке крови даже несколько превышало контрольный показатель и составило $196,5 \pm 6,9$ нг/мл, что свидетельствовало о восстановлении секреторной активности энтерохромаффинных клеток тонкой кишки. У больных I группы в эти же сроки концентрация серотонина в сыворотке крови оставалась сниженной в 1,4 раза по сравнению с контрольным значением и составила $92,1 \pm 4,0$ нг/мл.

В таблице 8 представлена сравнительная оценка динамики показателей интраабдоминальной гипертензии у больных распространенным перитонитом в I и II группах.

Из данных, приведенных в таблице 8, следует, что на момент поступления у больных I и II групп уровни внутрибрюшного давления достоверно не различались и соответствовали внутрибрюшной гипертензии 2-й степени. Также у больных в обеих группах при поступлении отсутствовали достоверные различия величин брюшного перфузионного давления, которое было снижено по сравнению с контрольной величиной и составляло соответственно $72,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. и $72,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. Следует отметить, что для нормального функционирования органов брюшной полости брюшное перфузионное давление должно быть выше 60 мм рт. ст. (M.L.Cheatham et al., 2000, 2006; M.L.Malbrain et al., 2002).

Таблица 8.

Сравнительная оценка динамики показателей интраабдоминальной гипертензии у больных распространенным перитонитом в I и II группах (M±m)

Показатели	Группы больных	Контроль (n = 20)	Этапы исследования			
			При поступлении	После операции		
				1-е сутки	2-3-и сутки	4-5-е сутки
Внутрибрюшное давление, мм рт. ст.	I группа	6,2±1,6	17,1±1,1	18,7±0,6	16,4±0,8	14,8±1,2
	II группа		17,3±0,9**	16,2±1,2	13,7±1,3	10,5±1,4
Брюшное перфузионное давление, мм рт. ст.	I группа	83,4±3,5	72,9±2,4	61,5±1,3	70,2±1,5	74,6±2,1
	II группа		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.

В послеоперационном периоде, начиная с 1-х суток, у больных II группы на фоне применения серотонина адипината отмечалась достоверно более быстрая ликвидация интраабдоминальной гипертензии и нормализация брюшного перфузионного давления по сравнению с пациентами I группы. К 4-5-м послеоперационным суткам у больных I группы сохранялась интраабдоминальная гипертензия 1-й степени (14,8±1,2 мм рт. ст.), при этом уровень внутрибрюшного давления превышал на 40,9±3,6% аналогичный показатель у пациентов II группы. В эти же сроки у больных I группы брюшное перфузионное давление оставалось сниженным на 10,6±1,8% по сравнению с нормальным значением, тогда как у пациентов II группы данный показатель статистически достоверно не отличался от контрольной величины.

Сравнительная оценка динамики изменений объемного кровотока в сосудах спланхического бассейна у больных распространенным перитонитом в I и II группах представлена в таблице 9.

Таблица 9.

Сравнительная оценка динамики кровотока в сосудах спланхнического русла у больных распространенным перитонитом в I и II группах (M±m)

Кровоток, мл/мин	Группы больных	Контроль (n = 20)	Этапы исследования			
			При поступ- лении	После операции		
				1-е сутки	2-3-и сутки	4-5-е сутки
Общий печеноч- ный кровоток	I группа	1584,50± 72,61	1026,60± 19,87	1058,80± 22,18	1165,60± 26,39	1296,80± 29,71
	II группа		1017,10± 18,25**	1074,90± 22,71**	1361,90± 31,18	1495,10± 35,48*
Портальный кровоток	I группа	1158,60± 35,29	650,40±16,06	677,30± 19,24	772,20± 21,52	869,20± 25,67
	II группа		638,70± 15,56**	689,70± 18,11**	944,80± 19,17	1032,40± 31,83
Печеночный артериальный кровоток	I группа	425,90± 20,12	376,20±12,34	381,50± 11,42	393,40± 11,25	427,60± 14,24
	II группа		378,40± 14,67**	385,20± 13,64**	417,10± 15,72* **	462,70± 18,21*
Верхнебрыжееч- ный артериаль- ный кровоток	I группа	664,10± 17,45	432,30±11,49	464,20± 13,36	490,10± 14,57	538,20± 15,42
	II группа		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.

Из данных, представленных в таблице 9, следует, что на момент поступления больных в обеих группах имели место значительные нарушения со стороны висцерального кровотока. При этом данные показатели достоверно не отличались в обеих группах пациентов. Так, у больных распространенным перитонитом при поступлении общий печеночный кровоток был снижен в 1,5 раза, а портальный кровоток – в 1,8 раза по сравнению с контрольными величинами. Уменьшение объемного кровотока в печеночной артерии было выражено в значительно меньшей степени, дефицит которого не превышал 11,2±2,1-11,7±2,4% по сравнению с контролем. Снижение абсолютной величины кровотока через воротную вену сопровождалось также уменьшением портальной фракции в общем печеночном кровотоке до 63,3±1,8-62,8±1,5%. Отчетливая редукция

портальной фракции с одновременным увеличением доли печеночного артериального кровотока до $36,6 \pm 1,3$ - $37,2 \pm 1,4\%$ была обусловлена резким замедлением скорости кровотока в портальной системе и нарастанием сопротивления в резистентных сосудах спланхического русла вследствие спазма воротных и печеночных венул на фоне измененной местной гуморальной регуляции, что свидетельствовала о развившейся гипоксии печени (С.А.Селезнев, 1984). Объем перфузии крови через верхнюю брыжеечную артерию был снижен на $34,9 \pm 1,7$ - $33,9 \pm 1,6\%$ по сравнению с контролем и составил $432,30 \pm 11,49$ мл/мин и соответственно $439,10 \pm 12,71$ мл/мин.

В 1-е сутки после операции у больных распространенным перитонитом в обеих группах сохранялись значительные нарушения спланхического кровообращения. При этом данные показатели по-прежнему достоверно не отличались в обеих группах больных. Общий печеночный кровоток был снижен на $33,2 \pm 1,4$ - $32,2 \pm 1,2\%$, портальный кровоток – на $41,5 \pm 1,7$ - $40,5 \pm 1,6\%$ по сравнению с контролем. В то же время дефицит печеночного артериального кровотока был незначителен и составил всего лишь $10,2 \pm 1,2$ - $9,6 \pm 1,1\%$ по сравнению с контрольной величиной. При этом по-прежнему сохранялась отчетливая редукция портальной фракции, доля которой в общем печеночном кровотоке не превышала $64,0 \pm 1,6$ - $64,2 \pm 1,7\%$. Объемный кровоток в верхней брыжеечной артерии в эти сроки был снижен на $30,1 \pm 2,1$ - $26,6 \pm 1,9\%$ по сравнению с контролем.

Начиная со 2-3-х суток после операции у пациентов II группы на фоне внутривенных инфузий серотонина адипината появлялись отчетливые различия в динамике кровотока по сосудам спланхического русла по сравнению с аналогичными показателями в I группе больных. Так, в эти сроки у пациентов II группы общий печеночный кровоток был увеличен на $16,8 \pm 1,5\%$ и портальный кровоток – на $22,3 \pm 1,8\%$ по сравнению с аналогичными значениями в I группе больных. При этом у больных II группы доля портальной фракции в общем печеночном кровотоке возрастала

до $69,4 \pm 2,8\%$. В эти же сроки у пациентов II группы объемный кровоток в верхней брыжеечной артерии был увеличен на $18,0 \pm 1,7\%$ по сравнению с аналогичной величиной в I и составлял $578,30 \pm 16,30$ мл/мин.

На 4-5-е сутки после операции у пациентов II группы на фоне отчетливой положительной клинической динамики отмечалось увеличение общего печеночного кровотока 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 I группе больных. В эти же сроки у пациентов II группы порталный кровоток был больше на $18,8 \pm 2,1\%$, а кровоток в верхней брыжеечной артерии – на $17,0 \pm 1,6\%$ по сравнению с аналогичными показателями в I группе больных. При этом у пациентов II группы кровоток в верхней брыжеечной артерии достоверно не отличался от контроля и достигал $629,90 \pm 18,36$ мл/мин.

В таблице 10 представлена сравнительная оценка динамики содержания в периферической крови лейкоцитов и белков острой фазы воспаления у больных распространенным перитонитом в I и II группах.

Проведенными исследованиями установлено, что на момент поступления в обеих группах больных распространенным перитонитом имелись отчетливые признаки выраженной системной воспалительной реакции. Кроме клинических проявлений у этих больных отмечались высокий лейкоцитоз, увеличение содержания в сыворотке крови белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка более чем в 50 раз и фибриногена – соответственно в 1,8-1,9 раза по сравнению с контрольными показателями. При этом у больных в обеих группах имело место резкое повышение в сыворотке крови концентрации прокальцитонина, что свидетельствовало о развитии у данных пациентов тяжелого абдоминального бактериального инфекционного процесса.

Таблица 10.

Сравнительная оценка динамики содержания в периферической крови лейкоцитов и белков острой фазы воспаления у больных распространенным перитонитом в I и II группах ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных	Контроль (n=20)	Этапы исследования			
			При поступлении	После операции		
				1-е сутки	2-3 сутки	5-е сутки
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	I группа	6,20±0,98	18,6±2,6	23,7±1,9	21,4±2,3	17,5±1,8
	II группа		19,1±1,7**	21,9±2,0**	16,8±1,2	12,1±1,4
С-реактивный белок, мг/л	I группа	1,6±0,01	86,0±2,4	182,6±3,9	220,6±4,5	164,9±3,1
	II группа		89,4±2,7**	176,0±2,8**	193,0±3,2	123,5±2,9
Фибриноген, г/л	I группа	2,6±0,02	4,8±0,02	5,9±0,03	6,3±0,02	5,8±0,01
	II группа		4,9±0,01**	5,1±0,02**	5,0±0,01	4,7±0,01
Прокальцитонин, нг/мл	I группа	0,5±0,10	8,4±0,2	5,7±0,3	3,2±0,2	2,4±0,1
	II группа		8,6±0,1**	4,8±0,2	1,9±0,4	1,2±0,2

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

В условиях проведения комплексной интенсивной терапии, включая внутривенные инфузии серотонина адипината, во II группе больных, начиная со 2-3-х послеоперационных суток, на фоне постепенного регресса клинических признаков системной воспалительной реакции наблюдались достоверно более низкие значения лейкоцитоза, уровня С-реактивного белка и фибриногена в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями в I группе больных. При этом у пациентов II группы к 5-м суткам после операции лейкоцитоз был ниже на $44,6\% \pm 7,5\%$, уровень С-реактивного белка - на $33,5 \pm 7,0\%$, а содержание фибриногена в сыворотке крови было меньше на $23,4 \pm 6,2\%$ по сравнению с аналогичными значениями в I группе больных. Кроме того, в отличие от больных I группы, у пациентов II группы уже со 2-3-х послеоперационных суток уровень прокальцитонина в сыворотке крови был менее 2 нг/мл, что свидетельствовало о купировании генерализованной абдоминальной инфекции и ликвидации проявлений сепсиса.

Сравнительная оценка динамики содержания в крови билирубина, общего белка, альбуминов и трансаминаз в обеих группах (таблица 11) показала, что в ранние сроки после операции у пациентов II группы в условиях проведения комплексной фармакологической коррекции синдрома энтеральной недостаточности, включая трансфузии серотонина адипината, отмечалась более отчетливая тенденция к восстановлению метаболической функции печени по сравнению с I группой больных.

Таблица 11.

Сравнительная оценка динамики содержания в крови билирубина, общего белка, альбуминов и трансаминаз у больных распространенным перитонитом в I и II группах ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных	Контроль (n=20)	Этапы исследования			
			При поступлении	После операции		
				1-е сутки	2-3 сутки	5-е сутки
Билирубин общий, мкмоль/л	I группа	9,8±1,6	17,9±0,2	21,6±0,3	19,8±0,2	14,4±0,1
	II группа		18,1±0,3**	17,4±0,5	13,1±0,3	10,3±0,1*
Общий белок, г/л	I группа	76±2,1	59,4±1,5	51,2±1,4	53,1±1,2	54,5±1,4
	II группа		58,6±1,7**	54,9±2,1**	57,8±1,6	62,8±1,3
Альбумины, г/л	I группа	41,8±1,2	34,5±1,1	29,1±1,3	30,2±0,2	30,4±1,2
	II группа		33,4±1,2**	30,2±1,0**	32,3±0,4	34,7±1,3
АЛТ, Е/л	I группа	6,7±0,2	18,9±0,1	22,1±0,2	26,4±0,3	23,5±0,3
	II группа		19,1±0,1**	16,8±0,1	17,7±0,2	14,2±0,1
АСТ, Е/л	I группа	6,4±1,7	23,8±0,2	27,2±0,3	43,1±0,4	30,6±0,2
	II группа		24,3±0,3**	23,4±0,1	34,2±0,2	22,4±0,1
Примечание: статистически недостоверные различия ($p > 0,05$): *- по сравнению с контрольной группой; **- между группами.						

Так, начиная с 1-х послеоперационных суток, у больных II группы уровень общего билирубина и концентрация в крови маркеров цитолиза гепатоцитов были достоверно ниже по сравнению с аналогичными величинами в I группе больных. Со 2- 3-х суток после операции у пациентов II группы содержание в крови общего белка и альбуминов достоверно превышало аналогичные значения у больных I группы. К 5-м суткам после операции у пациентов II группы концентрация общего билирубина была

ниже на $39,8 \pm 7,7\%$, содержание в сыворотке крови АЛТ – на $65,5 \pm 18,4\%$, АСТ – на $36,6 \pm 5,9\%$, тогда как уровень общего белка был выше на $13,2 \pm 5,3\%$ и содержание альбуминов – на $12,4 \pm 6,5\%$ по сравнению с аналогичными величинами у больных I группы.

Оценивая динамику лабораторных параметров эндотоксикоза в обеих группах больных (таблица 12), было установлено, что в ранние сроки после операции эти показатели у пациентов II группы были достоверно ниже по сравнению с аналогичными величинами в I группе.

Таблица 12.

Сравнительная оценка динамики лейкоцитарного индекса интоксикации, содержания в крови мочевины, креатинина, среднемолекулярных пептидов и миоглобина у больных распространенным перитонитом в I и II группах ($M \pm m$)

Показатели	Группы больных	Контроль (n=20)	Этапы исследования			
			При поступлении и	После операции		
				1-е сутки	2-3 сутки	5-е сутки
ЛИИ, усл.ед.	I группа	$1,5 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,6$	$11,7 \pm 1,4$	$9,5 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,3$
	II группа		$5,6 \pm 0,3^{**}$	$8,9 \pm 0,9^{**}$	$6,4 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1$
Мочевина, мкмоль/л	I группа	$5,3 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,5$	$18,7 \pm 0,5$	$16,4 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,2$
	II группа		$8,6 \pm 0,5^{**}$	$14,1 \pm 0,2$	$11,2 \pm 0,1$	$9,1 \pm 0,2$
Креатинин, мкмоль/л	I группа	$59,2 \pm 2,1$	$113,7 \pm 4,2$	$169,5 \pm 5,3$	$148,1 \pm 4,8$	$121,2 \pm 4,0$
	II группа		$119,4 \pm 5,1^{**}$	$142,3 \pm 4,9$	$131,7 \pm 4,2$	$98,9 \pm 3,1$
Концентрация СМП в плазме крови, г/л	I группа	$0,52 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,2$	$2,27 \pm 0,3$	$2,59 \pm 0,2$	$1,86 \pm 0,1$
	II группа		$2,37 \pm 0,2$	$2,14 \pm 0,1$	$2,11 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,2$
Миоглобин сыворотки крови, нг/мл	I группа	$32,8 \pm 2,9$	$435,6 \pm 10,5$	$589,1 \pm 12,5$	$512,4 \pm 11,2$	$216,0 \pm 9,5$
	II группа		$429,9 \pm 11,7^{**}$	$533,7 \pm 10,8$	$418,1 \pm 10,4$	$154,8 \pm 7,6$

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

Эти отличия между группами выявлялись уже со 2-3-х суток после операции и сохраняли такую же направленность к 5-м послеоперационным суткам. В эти сроки у больных II группы отмечалось уменьшение величины лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в 2,0 раза, концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови - на $61,7 \pm 9,4\%$, уровня

сывороточного миоглобина – на $39,5 \pm 7,2\%$, а также снижение содержания в крови мочевины на $41,8 \pm 7,0\%$, и креатинина – на $22,5 \pm 6,1\%$, по сравнению с аналогичными значениями в I группе больных.

Сравнительная интегральная оценка динамики тяжести состояния пациентов на основе мультифакторных шкал-систем APACHE II и SAPS у больных распространенным перитонитом в I и II группах представлена в таблице 13.

Таблица 13.

Сравнительная оценка динамики тяжести состояния больных распространенным перитонитом в I и II группах на основе мультифакторных шкал-систем APACHE II и SAPS ($M \pm m$)

Тяжесть состояния, баллы	Группы больных	Этапы исследования			
		При поступлении	После операции		
			1-е сутки	2-3 сутки	5-е сутки
APACHE II	I группа	$15,4 \pm 2,6$	$18,1 \pm 1,5$	$16,7 \pm 1,4$	$14,6 \pm 1,2$
	II группа	$15,8 \pm 1,9^{**}$	$17,4 \pm 1,3^{**}$	$13,2 \pm 1,2$	$11,1 \pm 1,3$
SAPS	I группа	$10,1 \pm 0,9$	$13,5 \pm 0,5$	$11,3 \pm 0,6$	$9,6 \pm 0,7$
	II группа	$10,3 \pm 1,1^{**}$	$12,4 \pm 0,3^{**}$	$8,9 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,2$

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

Из данных, приведенных в таблице 13, следует, что на момент поступления и в 1-е сутки после операции тяжесть состояния больных распространенным перитонитом, оцениваемая на основе мультифакторных шкал-систем APACHE II и SAPS, достоверно не отличалась в обеих группах. Вместе с тем, начиная со 2-3-х послеоперационных суток, у больных II группы, которым проводилась целенаправленная фармакологическая коррекция серотонином адипината выраженных нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника, развившихся на фоне распространенного перитонита, суммарные показатели обеих мультифакторных шкал были достоверно ниже по сравнению с пациентами I группы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациентов II группы в условиях проведения сбалансированной комплексной коррекции синдрома энтеральной недостаточности с включением в стандарт лечения внутривенных инфузий серотонина адипината в раннем послеоперационном периоде отмечался статистически достоверный более быстрый регресс клинико-лабораторных признаков эндотоксикоза, интраабдоминальной гипертензии и нарушений спланхического кровотока по сравнению с больными I группы.

В I группе из 92 пациентов у 73 (79,3%) на фоне проведения стандартной интенсивной терапии ликвидация клинико-лабораторных признаков эндотоксикоза, а также устранение синдрома энтеральной недостаточности и восстановление двигательной функции кишечника происходили на 5-6-е сутки послеоперационного периода. У 19 (20,6%) больных наблюдался стойкий послеоперационный парез кишечника, не поддающийся консервативной терапии, что потребовало в 7 случаях выполнения релапаротомии, при которой механического препятствия выявлено не было. В 12 других случаях консервативная терапия пареза кишечника продолжалась в течение 7-10 суток.

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

Во II группе из 90 больных у 86 (95,5%) пациентов в условиях комплексной интенсивной терапии, включая инфузии серотонина адипината с дифференцированным режимом дозирования препарата в зависимости от клинической фазы течения перитонита, разрешение синдрома энтеральной недостаточности и восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника наблюдались уже к 3-4-м суткам после операции, при этом, выполнение релапаротомий не потребовалось.

Во II 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 II 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 I группе больных.

В заключение необходимо отметить следующее. Применяемые в настоящее время традиционные методы фармакологической коррекции синдрома энтеральной недостаточности у больных распространенным перитонитом, сопровождающегося стойким парезом кишечника, не всегда эффективны, что во многом связано с необоснованным выбором препарата с точки зрения патогенеза или относительно коротким промежутком времени его действия. В этой связи проведенные нами исследования показали, что внутривенные инфузии серотонина адипината являются важным и наиболее патогенетически обоснованным звеном в комплексе лечебных мероприятий при распространенном перитоните. Включение серотонина адипината в стандарт комплексной корригирующей терапии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с распространенным перитонитом способствует быстрому восстановлению двигательной активности кишечника, разрешению синдрома энтеральной недостаточности, реабилитации функциональной недостаточности печени и существенно уменьшает тяжесть эндотоксикоза, что приводит к улучшению результатов хирургического лечения этой категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Развитие абдоминального инфекционно-воспалительного процесса с формированием синдрома энтеральной недостаточности у больных распространенным перитонитом неизбежно приводит к глубокому угнетению функциональной активности APUD-системы тонкой кишки и снижению продукции серотонина, что сопровождается резким уменьшением его содержания в сыворотке крови, то есть серотониновой недостаточностью, и на клиническом уровне проявляется выраженными моторно-эвакуаторными нарушениями желудочно-кишечного тракта. При этом степень дефицита содержания серотонина в крови у больных прямо коррелирует с фазой клинического течения перитонита, достигая максимальной выраженности в фазе инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности.

2. Внутривенные инфузии серотонина адипината в раннем послеоперационном периоде являются важнейшим патогенетическим звеном в комплексе лечебных мероприятий при распространенном перитоните и должны рассматриваться как неотъемлемый компонент коррекции серотониновой недостаточности, неизбежно развивающейся у этой категории больных. При этом целесообразен дифференцированный подход к выбору наиболее оптимального режима дозирования препарата с учетом фазы клинического течения перитонита и уровня (степени выраженности) серотониновой недостаточности у больных.

3. Согласно результатам исследования фармакокинетики серотонина адипината, установлены следующие наиболее оптимальные режимы дозирования препарата у больных в зависимости от фазы клинического течения перитонита. У пациентов, оперированных в I (реактивной) фазе распространенного перитонита, для поддержания оптимальной концентрации серотонина в сыворотке крови и профилактики развития выраженной энтеральной недостаточности 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 распространенного перитонита в условиях сформировавшегося синдрома энтеральной недостаточности, развития инфекционно-токсического шока и органических дисфункций, для поддержания необходимого уровня серотонина в сыворотке крови требуются внутривенные инфузии серотонина адипината по 20 мг 3 раза в сутки (суточная доза – 60 мг).

4. Внутривенное введение серотонина адипината в раннем послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом способствует быстрому восстановлению двигательной активности кишечника, разрешению синдрома энтеральной недостаточности, ликвидации интраабдоминальной гипертензии, восстановлению спланхического кровотока и реабилитации функциональной недостаточности печени.

5. Применение серотонина адипината в дополнение к стандартному комплексу интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде у больных с распространенным перитонитом способствует быстрому регрессу клинико-лабораторных признаков эндотоксикоза, существенно уменьшает выраженность дефиниций системной воспалительной реакции и тяжесть состояния пациентов, оцениваемой по мультифакторным системам-шкалам APACHE II и SAPS.

6. Включение серотонина адипината в стандарт комплексной корригирующей терапии синдрома энтеральной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у больных распространенным перитонитом позволяет уменьшить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства на 9,2% и снизить в целом уровень послеоперационной летальности на 8,3%.