



Оригинальная статья

Опыт использования серотонина адипината в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов нехирургического профиля с дисфункцией желудочно-кишечного тракта

Н.П. Кротенко✉, М.С. Гриненко

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
✉npkrotenko@gmail.com

Аннотация

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой нередкое явление у пациентов в критическом состоянии и приводит к развитию нутритивной недостаточности, следствием чего становится возрастание количества неблагоприятных госпитальных событий, более частые повторные госпитализации, а также стойкое ухудшение качества жизни после выписки. Значимая, патогенетически обусловленная роль в терапии синдрома кишечной недостаточности принадлежит применению прокинетиков. Перспективной группой прокинетиков могут быть препараты, влияющие на серотониновую систему.

Цель исследования. Подтверждение гипотезы, что серотонина адипинат обладает терапевтическим потенциалом для коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ с нутритивной недостаточностью и превосходит по эффективности стандартную прокинетическую терапию, включающую метоклопрамид и эритромицин.

Материалы и методы. В ходе исследования пациенты, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы. Группа исследования получала серотонина адипинат по схеме 30 мг 3 раза в сутки, при неэффективности дозировка была увеличена до 40 мг 3 раза в сутки, далее на третьи сутки до 50 мг/сут (максимальная суточная дозировка составляла 150 мг). Группа контроля получала метоклопрамид по 10 мг 3 раза в сутки и эритромицин 200 мг 6 раз в сутки. Терапия проводилась на протяжении 10 дней; при возникновении положительного результата либо побочной реакции лечение прекращалось. Оценивалась длительность прокинетической терапии, конечной целью было разрешение пареза ЖКТ. Другими конечными точками являлись продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и вазопрессорной поддержки.

Результаты. Длительность прокинетического лечения в группе исследования статистически значимо была меньше ($p < 0,0001$) и составила 3 (2–3) дня. Также отмечено влияние на продолжительность вазопрессорной поддержки. В основной группе она была меньше, чем в контрольной, и составила 4 дня (3,0–7,0 дня, $p = 0,078$). Значимость влияния синтетического аналога серотонина в виде серотонина адипината на длительность ИВЛ, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационарного лечения будет детально проработана и опубликована в следующих статьях. Глобальных побочных эффектов в группе серотонина зарегистрировано не было.

Выводы. Показан высокий терапевтический потенциал серотонина адипината при коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ у пациентов ОРИТ нехирургического профиля с нутритивной недостаточностью. Таким образом, препарат серотонина адипинат может превосходить по эффективности стандартную прокинетическую терапию, обладая приемлемым профилем безопасности. Необходимы дальнейшие более крупные исследования для подтверждения и обобщения наших результатов.

Ключевые слова: дисфункция желудочно-кишечного тракта, динамическая кишечная непроходимость, отделение реанимации и интенсивной терапии, серотонина адипинат, метоклопрамид, эритромицин.

Для цитирования: Кротенко Н.П., Гриненко М.С. Опыт использования серотонина адипината в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов нехирургического профиля с дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (5): 81–92. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00238

Original article

The experience of using serotonin adipate in intensive care unit for non-surgical patients with gastrointestinal dysfunction

Nikolai P. Krotenko✉, Marina S. Grinenko

Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia
✉npkrotenko@gmail.com

Abstract

Gastrointestinal dysfunction is a disorder often found in critically ill patients that leads to nutritional deficiency resulting in the increase of the number of adverse events during hospitalization, more frequent hospital readmissions and steady quality of life deterioration after the discharge. The use of prokinetic agents plays an important pathogenetically substantiated role in treatment of intestinal failure syndrome. Drugs affecting the serotonin system can be considered as a promising group of prokinetic agents.

Aim. To confirm the hypothesis that serotonin adipate has therapeutic potential for correction of adynamic gastrointestinal motility disorders with nutritional deficiency and is superior in efficiency to standard prokinetic therapy that includes metoclopramide and erythromycin.

Methods. The patients, who met the inclusion criteria, were divided into two groups during the study. The index group received 30 mg serotonin adipate 3 times a day, if ineffective, the dose was increased to 40 mg 3 times a day, then on day 3 to 50 mg per day (the maximum daily dose was

150 mg). The control group received 10 mg metoclopramide 3 times a day and 200 mg erythromycin 6 times a day. Therapy was carried out for 10 days; treatment was terminated in case of beneficial outcome or side effects. The duration of prokinetic therapy was assessed, and the ultimate goal was gastrointestinal paresis resolution. The other endpoints were represented by the length of stay in the hospital and in the ICU, the duration of mechanical ventilation and vasopressor support.

Results. The duration of prokinetic treatment in the index group was significantly lower ($p < 0.0001$): 3 (2–3) days. The effects on the duration of vasopressor support have been also reported. It was lower in the index group, than in controls: 4 (3.0–7.0) days ($p = 0.078$). Significance of the synthetic serotonin analogue (serotonin adipate) effects on the duration of mechanical ventilation, the length of stay in ICU and in the hospital, will be thoroughly investigated and reported in upcoming articles. No global side effects have been reported in the serotonin group.

Conclusion. It has been shown that serotonin adipate has high therapeutic potential for correction of adynamic gastrointestinal motility disorders in non-surgical ICU patients with nutritional deficiency. Thus, serotonin adipate having an acceptable safety profile can be superior in efficiency to standard prokinetic therapy. The larger studies are required to confirm and generalize our findings.

Key words: gastrointestinal dysfunction, adynamic ileus, ICU, serotonin adipate, metoclopramide, erythromycin

For citation: Krotenko N.P., Grinenko M.S. The experience of using serotonin adipate in intensive care unit for non-surgical patients with gastrointestinal dysfunction. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (5): 81–92 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00238

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – нередкое явление у пациентов в критическом состоянии. За время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не менее чем у 70% пациентов отмечается, по крайней мере, один из симптомов расстройств ЖКТ, например непереносимость энтерального питания, функциональная (динамическая) кишечная непроходимость и др. [1, 2].

Данные нарушения приводят к развитию нутритивной недостаточности, следствием чего становится возрастание количества как неблагоприятных госпитальных событий (увеличение смертности, длительности и стоимости лечения, частоты развития инфекционных, тромботических осложнений), так и более частые повторные госпитализации, а также стойкое ухудшение качества жизни после выписки [2].

Непереносимостью энтерального питания считается состояние, при котором в результате нарушения усвоения питательной смеси суточный калораж составляет менее 20 ккал/кг в течение 72 ч нутритивной поддержки [3]. Этиология этого состояния многофакторна: шок, синдром полиорганной дисфункции, сепсис, тяжелая травма, отек головного мозга, хирургическое вмешательство, лекарственные препараты (катехоламины, опиоиды), электролитные нарушения, гипергликемия, гипоксия, нарушение гормональной регуляции кишечника, интраабдоминальный компартмент-синдром [4].

Кроме нутритивной недостаточности нарушение перистальтики приводит к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника, избыточному бактериальному росту и транслокации, что способствует прогрессированию воспалительного ответа и органной дисфункции [5, 6].

Значимая, патогенетически обусловленная роль в терапии синдрома кишечной недостаточности принадлежит применению прокинетиков – препаратов, снижающих время восстановления координированной моторной функции различных отделов ЖКТ [7, 8].

Многочисленные исследования с использованием различных групп препаратов (антагонисты холинэргической системы, опиоидных рецепторов, агонисты грелина, растительные средства) продемонстрировали их эффективность, но с развитием значительного числа побочных реакций [9].

В рекомендации Европейской и Американской ассоциаций клинического питания и метаболизма (ESPEN и ASPEN) в качестве прокинетиков включены лишь метоклопрамид и эритромицин [8]. Однако и они могут вызывать нежелательные эффекты – нарушения сердечного ритма, психического статуса, экстрапирамидные расстройства, тахифилаксию, диарею [2, 10–12].

Таким образом, существует потребность в новых эффективных лекарственных средствах с приемлемым профилем безопасности [13].

Перспективной группой прокинетиков могут быть препараты, влияющие на серотониновую систему.

Серотонин (5-гидрокситриптамин – 5-НТ) играет роль нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии. Широкий спектр биологического действия серотонина включает регуляцию высшей нервной деятельности, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов, регуляцию агрегации тромбоцитов, миграции лейкоцитов, фагоцитоза и секреции цитокинов [14, 15].

В кишечнике вырабатывается 95% 5-НТ, где он является ключевым медиатором и паракринной сигнальной молекулой энтеральной нервной системы, местного воспаления [14]. Все отделы ЖКТ имеют большое количество серотониновых рецепторов разных подтипов от 5-НТ1 до 5-НТ7 [16]. Наибольший интерес в качестве мишени для прокинетической терапии представляют рецепторы 5-НТ3 и 5-НТ4. Они координируют работу гладкой мускулатуры при рвоте и диарее, регулируют перистальтику кишечника, интенсивность секреции слизистой оболочки ЖКТ, ускоряют опорожнение желудка и транзит содержимого по толстой кишке [17, 18].

Роль серотонина и чувствительных к нему рецепторов в развитии дисфункции гладкой мускулатуры ЖКТ, являющейся составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности, доказана на основании результатов многолетних многоцентровых экспериментальных и клинических исследований [15].

В настоящее время в гастроэнтерологии широко используются селективные агонисты серотониновых рецепторов [17, 19], однако для данного типа прокинетиков отсутствуют парентеральные формы, что делает практически невозможным их применение у пациентов

ОРИТ. В России зарегистрирован и допущен к применению синтетический аналог биогенного амина серотонина, препарат серотонина адипинат. Серотонина адипинат – прокинетики, действующий на большую часть рецепторов 5-НТ с возможностью парентерального введения. Однако на настоящий момент нет крупных исследований по его применению у реанимационных пациентов нехирургического профиля с дисфункцией ЖКТ. Исследовательский опыт представлен лишь отечественными работами с малочисленными выборками пациентов преимущественно при послеоперационном парезе кишечника [20, 21].

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого являлось подтверждение гипотезы, что серотонина адипинат обладает сильным терапевтическим потенциалом для коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ с нутритивной недостаточностью и превосходит по эффективности стандартную прокинетику терапию.

Задачи исследования:

1. Определить среднюю эффективную дозу серотонина адипината у пациентов ОРИТ нехирургического профиля.
2. Определить среднее время наступления эффекта, среднюю продолжительность прокинетики терапии препаратом серотонина адипинат.
3. Сравнить длительность пребывания в ОРИТ, длительность вазопрессорной поддержки, ИВЛ у пациентов, получавших прокинетику терапию серотонином адипинатом или комбинацией препаратов метоклопрамид и эритромицин.
4. Выявить частоту, характер побочных эффектов при применении серотонина адипината у пациентов ОРИТ нехирургического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в период с декабря 2022 г. по февраль 2023 г. в отделениях интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

Критерии включения. Для исследования отобраны пациенты на основе следующих критериев включения: возраст старше 18 лет, лечение в ОРИТ; невозможность проведения стандартной энтеральной нутритивной поддержки, при условии, что пациент усваивает менее 20% от расчетного суточного калоража (менее 20 ккал/кг массы тела в день в течение 72 ч); наличие одного из следующих клинических признаков: многократная рвота, сброс по желудочному зонду более 500 мл за сутки, отсутствие перистальтики, вялая, плохо выслушиваемая перистальтика, расширение просвета кишечника по данным УЗИ/R-графии, внутрибрюшное давление более 12 мм рт. ст.

Критерии исключения. Из исследования исключены пациенты с повышенной чувствительностью к серотонину, клинически значимой печеночной и почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации

<30 мл/мин по формуле Кокрофта–Голта; повышение концентрации билирубина или щелочной фосфатазы в сыворотке крови в два раза, уровня аланин- и аспартаминотрансферазы в три раза выше нормы), трудно контролируемым течением артериальной гипертензии (включая гипертонический криз), острым тромбозом артерий и вен, бронхиальной астмой, беременностью, перенесшие операции на органах брюшной и грудной полости ≤6 нед до включения в исследование, с мета-статическим поражением брюшины, спаечной болезнью, подозрением на острое хирургическое заболевание ЖКТ (кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация), диареей, с удлинённым интервалом Q-T (>450 мс у мужчин или >470 мс у женщин), острой ишемией миокарда или острым инфарктом миокарда.

Методика проведения исследования. Пациенты, отвечающие критериям включения, были рандомизированы с использованием программы генератора случайных чисел в соотношении 1:1 в группу серотонина адипината и в группу «базовых прокинетики».

Группа серотонина адипината (группа исследования). Пациенты данной группы получали 30 мг серотонина адипината (производитель: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России) внутривенно капельно в течение 3 ч, 3 раза в сутки. При отсутствии клинических проявлений восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ на следующие сутки – доза увеличивалась до 40 мг, на третьи – до 50 мг соответственно, максимальная суточная дозировка – 150 мг.

Группа «базовых прокинетики» (контрольная группа). Эти пациенты получали 10 мг метоклопрамида (производитель: ООО «Эллара») внутривенно 3 раза в сутки и эритромицин (производитель: ОАО «Синтез») 200 мг внутривенно 6 раз в сутки.

Продолжительность лечения в обеих группах составляла 10 дней. При достижении эффективного положительного результата или при возникновении тяжелой нежелательной реакции, связанной с приемом исследуемых препаратов, – прокинетики терапия прекращалась.

Протокол энтерального питания включал: Фрезубин Энергия 1,5 ккал/мл (производитель: Fresenius Kabi) в виде 17 г углеводов, 5,8 г жира и 7,5 г белка на 100 мл путем непрерывного питания через назогастральный зонд (через назоинтестинальный зонд при сохраняющемся стойком гастростазе), начиная со скорости 20 мл/ч, постепенно увеличивая до 60 мл/ч. Целевая потребность в энергии была рассчитана как 25 ккал/кг/сут, потребность в белке – 1,4 г/кг/сут для всех пациентов, исходя из фактической массы тела (ASPEN/SCCM 2016 г.). Изголовье кровати было приподнято до 35°.

Сбор данных. После включения пациентов в исследование оценивались: клинический статус больных, демографические, антропометрические данные, применение лекарственных препаратов – тиопентал натрия, катехоламины, опиоиды. Отдельно оценивались: нут-

ритивный статус по шкалам mNUTRIC, Nutritional Risk Screening 2002, признаки непереносимости энтерального питания: дефекация, вздутие живота, перистальтика, рвота, остаточный объем желудка.

Лабораторный мониторинг: оценка уровня тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови, электролиты (Na⁺, K⁺, Mg²⁺, фосфор), маркеры воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-6 – ИЛ-6, ферритин), уровень кортизола.

В группе использования метоклопрамида и эритромицина проводилась оценка электрокардиографии в 12 отведениях для исключения удлинения интервала Q-T.

В группе серотонина оценивалось влияние препарата на систему гемостаза (коагулограмма, тромбоэластограмма), сопротивление дыхательных путей (resistance).

Конечные точки. Первичной конечной точкой было разрешение пареза ЖКТ с возможностью проведения стандартной энтеральной поддержки, длительность прокинетики терапии.

Вторичные конечные точки: продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, длительность ИВЛ и вазопрессорной поддержки.

Дополнительно оценивалось возникновение неблагоприятных реакций во время лечения.

Статистический анализ. При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы SPSS vol. 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений (n<10) – точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количествен-

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные показатели на момент включения в исследование
Table 1. Demographics, clinical and laboratory parameters at the time of enrollment

Показатель	Общая группа (n=76)	Серотонин (n=39)	Метоклопрамид + эритромицин (n=37)	p	V Крамера
Мужской пол	51 (67,1%)	29 (74,4%)	22 (59,5%)	0,22	0,16
Возраст	53,0 (34,0–65,5)	50,0 (31,0–59,5)	56 (34,0–67,0)	0,26	
Инфекции МВП, n (%)	6 (8%)	2 (5%)	4 (10%)	0,35	0,12
Онкологические заболевания, n (%)	2 (2,6%)	2 (5,1%)	0	0,49	0,16
СД, n (%)	5 (6,6%)	3 (7,7%)	2 (5,4%)	0,99	0,05
Сочетанная травма, n (%)	14 (18,4%)	4 (10,3%)	10 (27,5%)	0,08	0,22
ЦВБ, n (%)	15 (19,7%)	8 (20,5%)	7 (18,9%)	0,99	0,02
Пневмония, n (%)	11 (14,5%)	6 (15,4%)	5 (13,5%)	0,99	0,02
Острые отравления, n (%)	18 (23,7%)	12 (30,8%)	6 (16,2%)	0,18	0,17
Кардиологические заболевания, n (%)	5 (6,6%)	3 (7,7%)	2 (5,4%)	0,99	0,05
Сброс по НГЗ, рвота, мл	650,0 (300,0–1000,0)	600 (350,0–1000)	700 (250,0–1000,0)	0,71	–
ВБД	11,5±3,1	11,6±3,1	11,5±3,2	0,91	–
Отсутствие/вялая перистальтика, n (%)	52 (68,4%)	27 (69,2%)	25 (67,6%)	0,9	0,02
Установка НИЗ, n (%)	23 (30,3%)	9 (23,1%)	14 (37,8%)	0,25	0,16
Тип пареза					
Парез кишечника	36	17	19	0,99	–
Парез кишечника + гастростаз	40	22	18	–	–
Тиопентал, n (%)	15 (19,7%)	4 (10,3%)	11 (29,7%)	0,045	0,25
Опиоиды, n (%)	42 (55,3%)	22 (56,4%)	20 (54,1%)	0,84	0,024
ИВЛ, n (%)	56 (73,7%)	30 (76,9%)	26 (70,3%)	0,6	0,08
Вазопрессорная терапия, n (%)	57 (75%)	30 (76,9%)	27 (73%)	0,7	0,05
Степень питательной недостаточности					
– легкая, n (%)	24 (30,3%)	14 (35,9%)	9 (24,3%)	0,27	0,13
– средняя, n (%)	29 (38,2%)	15 (38,5%)	14 (37,8%)	0,99	0,006
– тяжелая, n (%)	24 (31,6%)	10 (25,6%)	14 (37,8%)	0,25	0,13
Шкала NRS					
4 балла, n (%)	24 (31,6%)	14 (35,9%)	10 (27,0%)	0,41	0,1
5 баллов, n (%)	31 (40,8%)	16 (41,0%)	14 (37,8%)	0,78	0,03
6 баллов, n (%)	19 (25%)	7 (17,9%)	13 (35,2%)	0,12	0,2
7 баллов, n (%)	2 (2,6%)	2 (5,2%)	0	0,5	0,16
ИМТ	25,6 (23,2–29,0)	26,8 (24,7–29,4)	25,0 (22,0–29,0)	0,016	–
APACHE II max	17,4±7,1	17,8±8,2	16,9±5,8	0,58	–
SOFA max	7 (4–9)	8 (4–9)	6 (4–8)	0,36	–
Примечание. ВБД – внутрибрюшное давление (mmHg), n – число пациентов, ИМТ – индекс массы тела, НИЗ – назоинтестинальный зонд, МВП – мочевыводящие пути, СД – сахарный диабет, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, шкала NRS – Nutritional Risk Screening 2002.					

ных переменных использовались тесты Шапиро–Уилкса, показатели эксцесса, асимметрии и визуальный метод. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применялся t-тест для двух несвязанных выборок и значения переменных представлялись как $M \pm SD$. Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медиан с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения и для сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни. Для связанных выборок был использован непараметрический W-критерий Уилкоксона при ненормальном распределении и t-критерий Стьюдента, если распределение соответствовало нормальному.

Для оценки достижения первичной и вторичных конечных точек использовался метод построения кривых Каплана–Мейера со сравнением между группами методом Log-Rank Мантеля–Кокса. При определении прогностической значимости влияния различных факторов на эффективность лечения пареза ЖКТ использовался регрессионный однофакторный и многофакторный анализы пропорциональных рисков Кокса с определением относительных рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ). В него включались переменные со значением критерия статистической значимости при сравнительном анализе $< 0,1$.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты исследования

Демографические, клинические, анамнестические характеристики исследуемых пациентов на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

Тяжесть питательной недостаточности, ранжирование по шкале NRS-2002, летальность и длительность пребывания в ОРИТ статистически значимых различий между группами не имели.

Средний возраст общей группы составлял 53,0 (34,0–65,5) года, доля мужчин – 67,1%. В группе серотонина преобладали пациенты токсикологического профиля (23,7%). Оценка тяжести состояния по шкале APACHE II составила $17,4 \pm 7,1$ балла в обеих группах, по шкале SOFA – 7 (4–9) баллов. У 75% пациентов была нестабильная гемодинамика с зависимостью от вазопрессорной терапии, у 73,7% – дыхательная недостаточность, требовавшая проведения ИВЛ. Выраженность питательной недостаточности по шкале NRS наблюдалась почти с одинаковой частотой (легкая 30,3%, средняя 38,2%, тяжелая 31,6%).

В контрольной группе чаще встречалась седация тиопенталом (29,7% против 10,3%, $p = 0,045$).

Оценка первичных конечных точек. Длительность прокинетической терапии в группе исследования составила 3 (2–3) дня, что статистически значимо отличалось от контрольной группы – 4 (4–5) дня, $p < 0,0001$. Эффективность лечения непереносимости энтерального питания и динамических нарушений моторики ЖКТ была выше у пациентов, получавших лечение серотонином (74,4%, $p < 0,038$), табл. 2.

Для оценки достижения первичной и вторичных конечных точек при применении различных медикаментозных подходов были построены кривые Каплана–Мейера с сравнением групп между собой методом Log-Rank Мантеля–Кокса. Время от начала лечения серотонином до наступления разрешения пареза ЖКТ было

Таблица 2. Эффективность терапии в группах
Table 2. Therapy efficacy in the groups

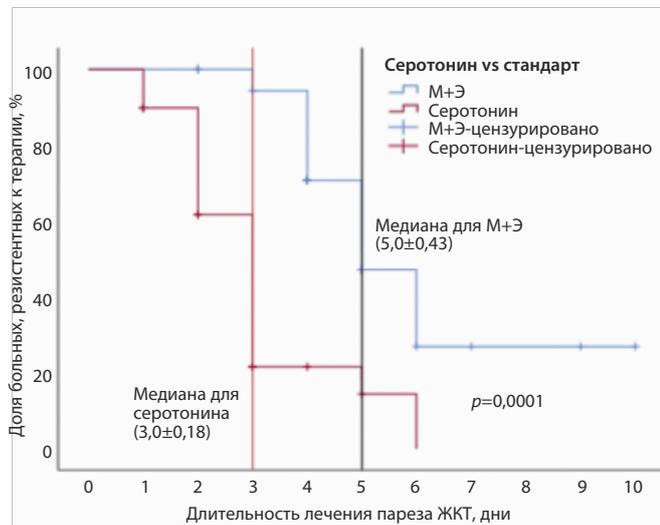
Показатель	Общая группа (n=76)	Серотонин (n=39)	Метоклопрамид + эритромицин (n=37)	p	V Крамера
Эффективность прокинетиков, n (%)	48 (63,2%)	29 (74,4%)	19 (51,4%)	0,038	0,3
Длительность лечения	3 (2–5)	3 (2–3)	4 (4–5)	0,0001	–
Длительность ИВЛ	9 (2–14)	8 (2–13)	9 (4–14)	0,47	–
Длительность вазопрессорной поддержки	5,0 (3,0–8,0)	4,0 (3,0–7,0)	6,0 (4,0–9,0)	0,078	–
Длительность пребывания в ОРИТ	12 (7–20)	11 (5–18)	12 (8–22)	0,26	–
Длительность госпитализации	16 (10–31)	15 (10–29)	16 (12–32)	0,31	–

Таблица 3. Сравнение резистентности к лечению пареза ЖКТ в зависимости от медикаментозного подхода
Table 3. Comparison of resistance to treatment of gastrointestinal paresis based on pharmacological approach

Срок наблюдения, дни	Доля больных, резистентных к лечению	
	Серотонин	Метоклопрамид + эритромицин
1-й	89%	100%
2-й	61,7%	100%
3-й	21,6%	94,3%
4-й	21,6%	71%
5-й	14%	47%
6-й	н/д	27%
Медиана (95% ДИ)	$3,0 \pm 0,18$ (2,65–3,35)	$5,0 \pm 0,43$ (4,16–5,84)
Срок разрешения пареза у большинства пациентов, дни	$3,10 \pm 0,26$ (2,57–3,61)	$6,20 \pm 0,51$ (5,20–7,20)

Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера, характеризующие изменения резистентности к терапии пареза ЖКТ в зависимости от вида медикаментозного лечения.

Fig. 1. Kaplan–Meier curves that characterize the changes in resistance to treatment of gastrointestinal paresis depending on the drug therapy type.



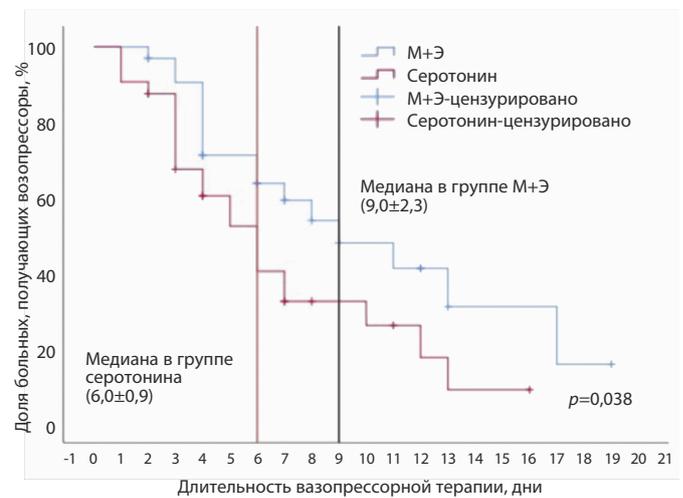
меньше, чем в группе «базовых прокинети́ков» (медиана срока наступления успешного лечения пареза ЖКТ при использовании серотонина составила $3,0 \pm 0,18$ дня, а при терапии метоклопрамид + эритромицин $5,0 \pm 0,43$ дня) и статистически значимо различалась (табл. 3, рис. 1). У большинства пациентов в группе серотонина адипината разрешение пареза ЖКТ отмечено уже на третьи сутки, в группе «базовых прокинети́ков» – на 6-е сутки (см. табл. 3).

При сравнительном анализе были отобраны факторы, значимо связанные с разрешением пареза ЖКТ (имевшие $p < 0,1$). При помощи регрессии Кокса построены однофакторная и многофакторная модели зависимости успешного лечения от различных детерминант (табл. 4). Только прием серотонина имел прямую связь с эффективностью лечения. Вероятность успешной терапии пареза ЖКТ увеличивалась в 4,3 раза (при 95% ДИ 1,99–9,16) у больных в группе серотонина по сравнению с контролем.

На фоне прокинети́ческой терапии серотони́ном отмечалось снижение лабораторных показателей интенсивности системного воспаления – прокальцитонина ($p = 0,0001$), ИЛ-6 ($p = 0,022$). При сравнении с контролем изменение концентраций данных маркеров было также статистически значимым ($p = 0,002$ и $p = 0,03$ соответственно). Изменения концентрации электролитов

Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера, характеризующие влияние медикаментозных подходов в лечении пареза ЖКТ на длительность вазопрессорной терапии.

Fig. 2. Kaplan–Meier curves that characterize the effects of pharmacological approaches to treatment of gastrointestinal paresis on the vasopressor therapy duration.



и микроэлементов в крови у пациентов обеих групп не носили существенный характер.

Оценка вторичных конечных точек. Длительность вазопрессорной поддержки в группе серотонина адипината была меньше и составила 4,0 ($3,0–7,0$) дня против 6,0 ($4,0–9,0$) дня в контрольной группе, хотя немного не достигала до статистической значимости ($p = 0,078$). При построении кривых Каплана–Мейера и оценке длительности вазопрессорной поддержки в зависимости от эффективного лечения пареза ЖКТ имелись значимые различия между группами (медианы $6,0 \pm 0,9$ и $9,0 \pm 2,3$ соответственно, $p = 0,038$), рис. 2.

На другие вторичные точки значимого влияния терапии выявлено не было: длительность ИВЛ ($p = 0,093$), длительность пребывания в ОРИТ ($p = 0,051$), длительность стационарного лечения ($p = 0,07$), см. табл. 2.

Оценка профиля безопасности. При анализе профиля безопасности (табл. 5) серотонина адипината в группе исследования не отмечено статистически значимого влияния на артериальное давление, случаев критической гипотензии и гипертензии, влияния на респираторную механику – Resistance, систему гемостаза: повышения прокоагуляционного потенциала крови. В исследуемой группе отмечались следующие осложнения: диарея ($n = 5$), серотониновый синдром, купированный уменьшением скорости введения препа-

Таблица 4. Взаимосвязь эффективности лечения пареза ЖКТ с анамнестическими и лабораторными показателями
Table 4. Correlation of the gastrointestinal paresis treatment efficiency with anamnestic and laboratory parameters

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Серотонин	4,27 (2,28–7,98)	<0,0001*	4,28 (1,99–9,16)	<0,0001*
НИЗ	2,1 (1,03–4,17)	0,04		
ВБД	0,94 (0,85–1,03)	0,17		

Примечание. НИЗ – назоинтестинальный зонд, ОР – отношение рисков; *влияние фактора на эффективность лечения было статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 5. Осложнения на фоне терапии в группах
Table 5. Complications associated with therapy in the groups

Показатель	Общая группа (n=76)	Серотонин (n=39)	Метоклопрамид + эритромицин (n=37)	p	V Крамера
Осложнения, n (%)	17 (22,4%)	7 (17,9%)	10 (27%)	0,4	0,11

Таблица 6. Сравнение лабораторных показателей системы гемостаза до и после лечения серотонином
Table 6. Comparison of the hemostatic system laboratory parameters measured before and after treatment with serotonin

Показатель	Серотонин		p
	До лечения	После лечения	
ТЭГ			
Время сгущения	11,4 (9,6–16,5)	11,0 (9,5–16,3)	0,93
Время формирования сгустка	2,8 (2,4–4,3)	3,0 (2,1–4,3)	0,88
Угол альфа	55,1 (43,9–58,8)	55,1 (40,3–63,3)	0,73
Твердость сгустка на 10 мин	67,5 (62,3–74,9)	71,1 (67,6–77,6)	0,21
Максимальная твердость сгустка	65,9 (60,7–76,6)	70,8 (65,0–77,6)	0,32
Лизис сгустка за 30 мин	0 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,2)	0,83
Коагулограмма			
Максимальная гибкость сгустка	2,3 (1,5–2,9)	2,6 (1,9–3,9)	0,51
Д-димер	3461,6 (1035,0–9183,0)	1926,5 (1010,0–4448,0)	0,04
АТ 3	58,8±12,8	60,1±15,0	0,47
АЧТВ	32,5 (27,5–37,9)	34,9 (30,6–38,9)	0,11
МНО	1,14 (1,00–1,42)	1,07 (0,99–1,23)	0,06
Протромбиновое время	15,0 (13,4–18,7)	14,3 (13,1–16,2)	0,05
Фибриноген	5,3 (3,2–6,5)	5,7 (4,6–6,9)	0,11

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время, АТ 3 – антитромбин 3, МНО – международное нормализованное отношение, ТЭГ – тромбэластограмма.

рата (n=2), в группе базовых прокинетики: колит (n=7), аллергическая сыпь (n=3).

Несмотря на указания в инструкции к препарату о противопоказаниях при заболеваниях, вызывающих гиперкоагуляцию, мы, на фоне терапии серотонина адипинатом, не выявили тромботических событий и уровень Д-димера значительно снижался по сравнению с исходным уровнем (табл. 6).

Обсуждение

При анализе научных публикаций за последние 30 лет в базах Ovid Medline, PubMed, Embase, Cochrane library, clinicaltrials.org нами не обнаружено клинических исследований по применению серотонина при парезе ЖКТ у пациентов ОРИТ.

В нашей работе продемонстрирована эффективность применения серотонина адипината при парезе ЖКТ. Выборки пациентов при различных стратегиях прокинетической терапии были идентичны. Доля разрешенного пареза ЖКТ в группе серотонина была статистически выше (74,4% против 51,4%, $p < 0,038$), что отразилось на длительности терапии (3,0 (2,0–3,0) против 4,0 (4,0–5,0) дня, $p < 0,0001$). Медианы срока наступления успешного лечения пареза ЖКТ, полученные при построении кривых Каплана–Мейера, составили для се-

ротонина $3,0 \pm 0,18$ дня, для метоклопрамида + эритромицина $5,0 \pm 0,43$ дня и статистически значимо различались ($p < 0,0001$). Многофакторная модель регрессии Кокса показала, что применение серотонина в 4,3 раза (при 95% границах ДИ 1,99–9,16, $p < 0,0001$) увеличивает вероятность успешного лечения.

В нашем исследовании препарат серотонина адипинат продемонстрировал успешный прокинетический эффект в сравнении с эритромицином и метоклопрамидом, рекомендованными ASPEN к назначению пациентам с непереносимостью энтерального питания [23], принимая во внимание, что последние исследования подвергают сомнению эффективность комбинации метоклопрамида и эритромицина. Но современные исследования подвергают сомнению эффективность данной комбинации. Так в метаанализе N. Bugaev и соавт. при изучении результатов 32 рандомизированных контролируемых исследований ни метоклопрамид, ни эритромицин не были эффективны в ускорении разрешения кишечной непроходимости [24]. Также стоит отметить, что совместное их применение может усиливать выраженность и частоту таких побочных явлений каждого препарата, как тахифилаксия и диарея [25, 27].

Наши наблюдения выявили меньшее (на 33,7%) количество осложнений при сравнении между серотони-

ном адипинатом и комбинацией метоклопрамида и эритромицина – 17,9% и 27% соответственно, $p=0,11$.

Серотониновый синдром, отмеченный в двух случаях, проявлялся только тахикардией и гиперемией кожного покрова, которые купировались уменьшением скорости введения препарата. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования Т. Milne и J. Gong, где использовались таблетированные формы селективных агонистов 5-НТ4-рецепторов, количество осложнений было минимальным, и проявлялись они в основном диареей, без выраженного влияния на сердечно-сосудистую систему [28, 29]. Можно предположить, что риск применения препаратов, действующих на серотониновую систему, несколько преувеличен, и при корректном подборе дозировки данных явлений можно избежать. Большая распространенность пареза желудка у пациентов ОРИТ резко ограничивает использование энтеральных форм селективных агонистов рецепторов серотонина.

Наступление клинического эффекта в группе «базовой терапии» составило в среднем 5 сут, что соответствует аналогичным работам по исследованию метоклопрамида и эритромицина [25, 30, 31]. При использовании серотонина максимальное число пациентов ответило на лечение на третьи сутки, что соответствовало дозировке 150 мг/сут. Похожие результаты отмечались при использовании селективных агонистов 5-НТ4-рецепторов, где средняя длительность лечения составляла в основном от 2 до 4 сут [28, 32].

В нашем исследовании в группе серотонина была отмечена достоверная регрессия длительности вазопрессорной поддержки в отличие от терапии метоклопрамидом и эритромицином (медиана в группе серотонина составила $6,0 \pm 0,9$ против $9,0 \pm 2,3$, $p=0,038$). Также было показано, что применение серотонина может потенциально снизить длительность пребывания в ОРИТ. Результат оказался близок к статистически значимому – $p=0,051$, и при увеличении выборки пациентов в будущих работах вероятно удастся доказать его влияние на этот показатель.

Прием серотонина адипината не влиял на сроки ИВЛ, общую длительность стационарного лечения и смертность. При сравнении с другими публикациями подобные конечные точки также не были достигнуты при использовании прокинетики различных групп [8, 33], что является темой для дальнейших исследований.

Отмеченная в нашем исследовании регрессия интенсивности системного воспаления у пациентов, получавших серотонин, подтверждается в многочисленных исследованиях, показывающих различные эффекты прокинетики на 5-НТ-рецепторы при лечении пареза ЖКТ [2, 28, 34]. Разрешение кишечной непроходимости уменьшает транслокацию условно патогенной микрофлоры со снижением в кровотоке уровня бактериального липополисахарида, являющегося мощным провоспалительным агентом, стимулирующим выработку цитокинов, многие из которых угнетают моторику ЖКТ [35, 36]. Например, высокий уровень ИЛ-6 связан со

снижением сократительной активности пищевода, задержкой опорожнения желудка и моторики кишечника [37–39]. Влияние на иммунные, мышечные, нервные клетки кишечника через рецепторы серотониновой системы может приводить к выраженному противовоспалительному эффекту также за счет снижения выработки ими медиаторов воспаления. Например, в клинической работе N. Stakenborg и соавт. показано, что предоперационное введение пруклоприда при резекции поджелудочной железы уменьшало воспалительные изменения стенки тонкой кишки, местную экспрессию цитокинов и рекрутирование лейкоцитов из кровотока [40].

При обсуждении профиля безопасности следует отметить гемостатическое свойство серотонина. При сорбции серотонина тромбоцитами происходит их активация, и запускается целый каскад биохимических реакций, приводящих к свертыванию крови [41], что при применении высоких доз препаратов серотонина может приводить к тромбообразованию. В нашем исследовании на фоне терапии серотонина адипинатом (максимальная суточная дозировка – 150 мг) не было выявлено тромботических событий. Это может свидетельствовать о том, что опасения в тромбообразовании при применении серотонина адипината завышены.

Приводим клинические примеры эффективного применения серотонина адипината у пациентов в ОРИТ с дисфункцией ЖКТ.

Клинический случай 1

Пациент Х, 35 лет, поступил в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» после падения с высоты 13-го этажа.

На момент прибытия бригады скорой медицинской помощи: пациент в глубоком оглушении, артериальное давление – 80/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 120 уд/мин. На догоспитальном этапе произведена интубация трахеи, осуществлен внутрикостный доступ, начата противошоковая терапия.

При поступлении в стационар тяжесть состояния обусловлена травматическим шоком. Сознание медикаментозно угнетено, проводится ИВЛ через интубационную трубку, гемодинамика нестабильная, проводится внутривенная инфузия норадреналина в дозировке 0,7 мкг/кг/мин. Со стороны лабораторных данных: гемоглобин – 95 г/л, фибриноген – 0,98 г/л, международное нормализованное отношение – 1,82, активированное частичное тромбиновое время – 44,5 с, рН пробы артериальной крови – 7,080, парциальное давление углекислого газа – 67,0 мм рт. ст., концентрация лактата – 3,60 Моль/л.

После дообследования выставлен диагноз: закрытая черепно-мозговая травма. Сотрясение головного мозга. Закрытая травма грудной клетки. Ушиб легких. Ушиб сердца. Закрытый нестабильный перелом костей таза. Разрыв лонного симфиза. Открытый оскольчатый перелом нижней трети правого бедра, закрытый перелом верхней трети правого бедра со смещением отломков. Рваная рана нижней трети правого бедра. Закрытый вывих в суставе Лисфранка правой стопы. Закрытый

межмышечковый внутрисуставной перелом левой бедренной кости со смещением отломков. Окклюзия правой подколенной артерии. Острая ишемия правой нижней конечности 1-й степени.

Пациенту проведен следующий объем оперативного лечения: Наложение наружных фиксирующих устройств на таз и правую нижнюю конечность. Наложение наружных фиксирующих устройств с использованием компрессионно-дистракционного аппарата внешней фиксации на левую нижнюю конечность. Первичная хирургическая обработка раны правого бедра. Ревизия передней большеберцовой артерии, подколенной артерии, остановка кровотечения.

Ранний послеоперационный период протекал с явлениями геморрагического шока, развитием ДВС-синдрома вследствие массивной кровопотери с проявлениями полиорганной недостаточности. У пациента развилась ранняя нозокомиальная пневмония на фоне ушиба легких, что потребовало инициации антимикробной терапии.

На третьи сутки нахождения в ОРИТ отмечена положительная динамика в виде постепенного разрешения шока: была прекращена медикаментозная седация, уровень сознания повысился до умеренного оглушения, деэскалации степени респираторной поддержки, стабилизации гемодинамики, нормализовались показатели системы гемостаза.

Однако, несмотря на положительную динамику органных дисфункций, у пациента сохранялась напряженность маркеров системного воспаления: лейкоцитоз 15×10^9 , С-реактивный белок – 134 г/л, прокальцитонин – 13 нг/мл, ИЛ-6 > 1000 пг/мл. Клинически у пациента отмечалась непереносимость энтерального питания с динамическими расстройствами моторики ЖКТ. Была ослаблена перистальтика кишечника в сочетании со сбросом желудочного содержимого по назогастральному зонду, питательные смеси не усваивались, стул отсутствовал. Со стороны лабораторных показателей наблюдались гипопропротеинемия: общий белок крови – 38 г/л, альбумин – 22,4 г/л, водно-электролитные нарушения в виде гипокалиемии – 3,2 мМоль/л, гипернатриемии – 148 мМоль/л. Уровень амилазы крови был в пределах референсных значений. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости: признаки гастростазы, перистальтика кишечника ослаблена, данных, подтверждающих панкреатит, колит, не получено.

Пациенту была начата прокинети́ческая терапия серотони́ном адипи́натом из расчета 30 мг 3 раза в сутки в первый день. На второй день доза была увеличена до 120 мг/сут с учетом отсутствия эффекта. На фоне повышения дозы появилась активная перистальтика, постепенно стали усваиваться большие объемы энтерального питания, на 4-е сутки терапии получен самостоятельный стул. Отмечалась положительная динамика в виде снижения маркеров воспаления (лейкоциты периферической крови – 12×10^9 , С-реактивный белок – 80 г/л, прокальцитонин – 5 нг/мл, ИЛ-6 – 157 пг/мл). Общая продолжительность терапии серотонина адипи́натом

составила 4 дня, пациент получил суммарно 450 мг препарата.

На 8-е сутки пациент был отлучен от ИВЛ, продолжена активизация, мероприятия ЛФК. Суммарная длительность пребывания в ОРИТ составила 18 сут. Необходимость нахождения в ОРИТ была обусловлена явлениями энцефалопатии и этапными остеосинтезами.

Клинический случай 2

Пациент ХУ, 45 лет, поступил в ОРИТ после употребления наркотического вещества альфа-PVP с угнетением уровня сознания, депрессией дыхания и гипотензией. На момент поступления состояние крайне тяжелое, глубокая кома, ИВЛ через интубационную трубку, признаки аспирации желудочным содержимым, гемодинамика нестабильная, на фоне катехоламиновой поддержки норадреналином в дозировке 0,67 мкг/кг/мин.

Лабораторно отмечался декомпенсированный респираторный ацидоз (рН артериальной крови – 7,010; парциальное давление углекислого газа – 103,0 мм рт. ст.; концентрация лактата – 5,50 мМоль/л), гипергликемия – 18,2 мМоль/л, гемоконцентрация (гематокрит – 50,5%; гемоглобин – 178 г/л). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки – полисегментарная инфильтрация, смешанный отек легких. По данным фибробронхоскопии отмечены признаки аспирации желудочным содержимым, выполнена санация трахеобронхиального дерева.

Начата комплексная интенсивная терапия, включая ИВЛ, инфузионную, вазопрессорную, антибактериальную терапию. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось вследствие септического шока, что сопровождалось ростом концентрации в крови маркеров воспаления (лейкоциты периферической крови $15,5 \times 10^9$ /л; С-реактивный белок – 181,54 мг/л; прокальцитонин – 4,15 нг/мл, уровень активности эндотоксина (ЕАА) – 0,78, ИЛ-6 – более 1000 пг/мл). Для элиминации бактериального липополисахарида и медиаторов воспаления проводилась гемосорбция с применением колонок Эфферон ЛПС.

На третьи сутки нахождения в ОРИТ у пациента развился парез желудка и кишечника с непереносимостью энтерального питания и лабораторными признаками белково-энергетической недостаточности (альбумин – 24,1 г/л; общий белок – 48,2 г/л). Наблюдался сброс питательных смесей по желудочному зонду > 500 мл/сут, отсутствовала активная перистальтика и стул. По данным УЗИ органов брюшной полости: гастростаз с большим остаточным объемом желудка, вялая перистальтика кишечника, признаков панкреатита, колита не выявлено.

Пациенту иницирована прокинети́ческая терапия серотони́ном адипи́натом. Терапия проходила по следующей схеме в течение 3 дней: 30 мг 3 раза в сутки в виде трехчасовой инфузии в первые сутки, 40 мг 3 раза в сутки в течение следующего дня и 150 мг в крайний день лечения. Общая доза составила 360 мг. По мере

разрешения пареза ЖКТ терапия была отменена, в дальнейшем отмечалась положительная динамика по органной дисфункции: повышение уровня сознания, отучение от аппарата ИВЛ, стабилизация показателей гемодинамики, регресс системной воспалительной реакции (С-реактивный белок – 47,74 мг/л; лейкоциты периферической крови – $10,5 \times 10^9$; прокальцитонин – 0,19 нг/мл, ЕАА – 0,51, ИЛ-6 – более 240 пг/мл).

Длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии составила 8 сут, в стационаре – 13 сут.

Выводы

Проведенное исследование показало высокий терапевтический потенциал серотонина адипината при коррекции динамических нарушений моторики ЖКТ у пациентов ОРИТ нехирургического профиля с нутритивной недостаточностью.

Литература / References

- Reintam A, Parm P, Kitus R et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53 (3): 318–24. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01.860.x. PMID: 19243317.
- Docsa T et al. The Role of Inflammatory Mediators in the Development of Gastrointestinal Motility Disorders. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (13): 6917.
- Heyland D et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enter Nutr* 2003; 27 (5): 355–73.
- Dive A et al. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000; 26 (7): 901–7.
- Retief I. The management of motility disorders in critical illness. *South Afr J Clin Nutr* 2011; 24 (Sup. 3): 15–8.
- Ukleja A. Altered GI Motility in Critically Ill Patients: Current Understanding of Pathophysiology, Clinical Impact, and Diagnostic Approach. *Nutr Clin Pract* 2010; 25 (1): 16–25.
- Алексеева Е.В. Прокинетики в лечении синдрома кишечной недостаточности у хирургических больных в критическом состоянии. Автореф. дисс. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 2010.
Alekseeva E.V. Prokinetics in the treatment of intestinal insufficiency syndrome in critical surgical patients. *Autoref. diss. ... for the degree of Candidate of medical Sciences. Moscow, 2010 (in Russian).*
- Peng R et al. The efficacy and safety of prokinetics in critically ill adults receiving gastric feeding tubes: A systematic review and meta-analysis. Ed. L.S. Wieland. *Plos One* 2021; 16 (1): e0245317.
- Nguyen NQ. Pharmacological therapy of feed intolerance in the critically ill. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5 (3): 148.
- Chapman MJ et al. Blinded, Double-Dummy, Parallel-Group, Phase 2a Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Highly Selective 5-Hydroxytryptamine Type 4 Receptor Agonist in Critically Ill Patients With Enteral Feeding Intolerance. *J Parenter Enter Nutr* 2021; 45 (1): 115–24.
- McClave SA et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr* 2016; 40 (2): 159–211.
- Nguyen NQ et al. Risk of Clostridium difficile diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2008; 34 (1): 169–73.
- Arunachala Murthy T et al. Gastrointestinal dysfunction during enteral nutrition delivery in intensive care unit (ICU) patients: Risk factors, natural history, and clinical implications. A post-hoc analysis of the Augmented versus Routine approach to Giving Energy Trial (TARGET). *Am J Clin Nutr* 2022; 116 (2): 589–98.
- Koopman N et al. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (17): 9487.
- Шур В.Ю., Самотруева М.А., Мажитова М.В. и др. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7 (часть 3): 621–9.
- Shur V.Yu., Samotrueva M.A., Mazhitova M.V. et al. Serotonin: biological properties and prospects for clinical use. *Fundamental research*. 2014; 7 (chast' 3): 621–9 (in Russian).
- Gaginella TS, Galligan JJ. Serotonin and gastrointestinal function. 1st ed. Ed. T.S. Gaginella, J.J. Galligan. CRC Press, 2020.
- Aikiyo S et al. Contribution of Serotonin 3A Receptor to Motor Function and Its Expression in the Gastrointestinal Tract. *Digestion* 2021; 102 (4): 516–26.
- Taniyama K et al. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine 4 receptor, in gastrointestinal motility. *J Gastroenterol* 2000; 35 (8): 575–82.
- De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut* 2004; 53 (10): 1520.
- Соловьев И.А., Колунов А.В. Послеоперационный парез кишечника – проблема абдоминальной хирургии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2013. С. 112–18.
Solov'ev I.A., Kolunov A.V. Postoperative intestinal paresis is a problem of abdominal surgery. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2013. P. 112–18 (in Russian).
- Лазаренко В.А. и др. Влияние серотонина адипината на функциональные взаимоотношения компонентов гастродуоденального комплекса в условиях экспериментального моделирования интраабдоминальной гипертензии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015; 2: 79–84.
Lazarenko V.A. et al. The effect of serotonin adipinate on the functional relationships of the components of the gastroduodenal complex in the conditions of experimental modeling of intraabdominal hypertension. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2015; 2: 79–84 (in Russian).
- Тропская Н.С., Соловьева Г.И., Порядков Л.Ф. Влияние серотонина адипината на электрическую активность желудка и тонкой кишки в раннем послеоперационном периоде. Тезисный доклад. М., 2003. С. 116.
Trop'skaya N.S., Solov'eva G.I., Poryadkov L.F. The effect of serotonin adipinate on the electrical activity of the stomach and small intestine in the early postoperative period. *Thesis report. Moscow, 2003. P. 116 (in Russian).*
- Singer P et al. *Trauma Acute Care Surg. Clin Nutr* 2019; 38 (1): 48–79.
- Bugaev N et al. *J Trauma Acute Care Surg* 2019; 87 (4): 922–34.
- Nguyen NQ et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Crit Care Med* 2007; 35 (11): 2561–7.
- MacLaren R et al. Erythromycin vs Metoclopramide for Facilitating Gastric Emptying and Tolerance to Intra-gastric Nutrition in Critically Ill Patients. *J Parenter Enter Nutr* 2008; 32 (4): 412–9.
- Singh NK. Erythromycin as a prokinetic: Is the overall benefit corroborated? *Crit Care Med* 2007; 35 (5): 1446.
- Gong J et al. Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (7): 778–89.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

29. Milne T et al. Effect of prucalopride to improve time to gut function recovery following elective colorectal surgery: randomized clinical trial. *Br J Surg* 2022. P. znac121.
30. Reignier J et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients: *Crit Care Med* 2002; 30 (6): 1237–41.
31. Makkar J et al. Comparison of erythromycin versus metoclopramide for gastric feeding intolerance in patients with traumatic brain injury: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth* 2016; 10 (3): 308.
32. Jandee S, Wetwittayakhleng P, Boonsri P. Efficacy of prucalopride in critically ill patients with paralytic ileus: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36 (2): 362–6.
33. Lewis K et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20 (1): 259.
34. Maruna P, Fraško R, Gürlich R. Plasma procalcitonin in patients with ileus: relations to other inflammatory parameters. *Physiol Res* 2008; 481–6.
35. Schwarz NT et al. Pathogenesis of Paralytic Ileus: Intestinal Manipulation Opens a Transient Pathway Between the Intestinal Lumen and the Leukocytic Infiltrate of the Jejunal Muscularis. *Ann Surg* 2002; 235 (1). P. 31–40.
36. Liu L et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase pathway by lipopolysaccharide aggravates postoperative ileus in colorectal cancer patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2022; 37 (3): 518–30.
37. Lehrskov LL, Christensen RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Semin Immunopathol* 2019; 41 (4): 491–9.
38. Rana SV et al. Relationship of cytokines, oxidative stress and GI motility with bacterial overgrowth in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2014; 8 (8): 859–65.
39. Fukaura K et al. Mucosally Expressed Cytokines are Associated with the Esophageal Motility Function. *Digestion* 2018; 98 (2): 95–103.
40. Stakenborg N et al. Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut* 2019; 68 (8): 1406–16.
41. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018;. 20 (6): 785–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical Immunology*. 2018;. 20 (6): 785–96. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кротенко Николай Петрович – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: npkrotenko@gmail.com

Гриненко Марина Сергеевна – анестезиолог-реаниматолог, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Поступила в редакцию: 30.06.2023

Поступила после рецензирования: 04.07.2023

Принята к публикации: 06.07.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikolai P. Krotenko – Anesthesiologist-resuscitator, Yudin City Clinical Hospital. E-mail: npkrotenko@gmail.com

Marina S. Grinenko – Anesthesiologist-resuscitator, Yudin City Clinical Hospital

Received: 30.06.2023

Revised: 04.07.2023

Accepted: 06.07.2023