

Опыт использования серотонина адипината в интенсивной терапии тяжелых больных с COVID-19

М.В.Быков^{1,2}, Д.В.Чернышёв¹, Е.Н.Лазарева^{1,2}, С.В.Краснова¹,
Н.А.Цветкова¹, Ж.Б.Понежева², В.Г.Акимкин², В.В.Малеев²

¹Инфекционная клиническая больница №2, Москва, Российская Федерация;

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

В статье представлены исторические предпосылки открытия, проявления и лечения синдрома серотониновой недостаточности. Описан опыт применения серотонина адипината в комплексной интенсивной терапии тяжелых форм COVID-19. Представлены результаты лечения больной 52 лет, находившейся в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ИКБ №2 с диагнозом «внебольничная полисегментарная пневмония, COVID-19 подтвержденная, функциональная кишечная непроходимость», осложненным развитием инфекционно-токсической дилатационной кардиомиопатии смешанного генеза (от воздействия как самого коронавируса, так и субстратов энтерогенного эндотоксикоза) с нестабильностью гемодинамики в виде артериальной гипотензии, требующей для стабилизации микро-струйного введения норадреналина. Комплексное лечение было направлено на устранение нарастающего эндотоксикоза, обусловленного течением синдрома кишечной недостаточности, в связи с чем в интенсивную терапию были внесены коррективы с использованием серотонина адипината. Положительные результаты лечения данной пациентки стали возможны благодаря совершенствованию тактики интенсивной терапии с использованием средства, восстанавливающего и стимулирующего функцию гладкой мускулатуры. В последующем больная была переведена в профильное отделение, а затем выписана из стационара с выздоровлением.

Ключевые слова: интенсивная терапия, COVID-19, серотонин адипинат

Для цитирования: Быков М.В., Чернышёв Д.В., Лазарева Е.Н., Краснова С.В., Цветкова Н.А., Понежева Ж.Б., Акимкин В.Г., Малеев В.В. Опыт использования серотонина адипината в интенсивной терапии тяжелых больных с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(3): 139–145. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-139-145

Serotonin adipate in intensive therapy of patients with severe COVID-19

M.V.Bykov^{1,2}, D.V.Chernyshyov¹, E.N.Lazareva^{1,2}, S.V.Krasnova¹,
N.A.Tsvetkova¹, Zh.B.Ponezheva², V.G.Akimkin², V.V.Maleev²

¹Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2, Moscow, Russian Federation;

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russian Federation

In this article, we discuss the history of discovery of serotonin deficiency and therapy for it. We described the experience of using serotonin adipate as a part of comprehensive intensive therapy for severe COVID-19. We also describe treatment outcome of a 52-year-old female patient treated in the intensive care unit of the Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2 with a diagnosis of community-acquired polysegmental pneumonia, confirmed COVID-19, and functional intestinal obstruction. Her condition was complicated by infectious and toxic dilated cardiomyopathy of mixed origin (caused by both coronavirus itself and substrates of enterogenic endotoxemia) and hemodynamic instability manifesting itself with arterial hypotension that required micro-injections of norepinephrine. The comprehensive treatment aimed to eliminate growing endotoxemia caused by intestinal insufficiency, so we had to adjust her intensive therapy by adding serotonin adipate to the treatment scheme. Good treatment outcome of this patient was ensured by an improved strategy of intensive therapy that included a drug restoring and stimulating functions of smooth muscles. Later, the patient was transferred to the specialized department, recovered, and discharged from hospital.

Key words: intensive care, COVID-19, serotonin adipate

For citation: Bykov M.V., Chernyshyov D.V., Lazareva E.N., Krasnova S.V., Tsvetkova N.A., Ponezheva Zh.B., Akimkin V.G., Maleev V.V. Serotonin adipate in intensive therapy of patients with severe COVID-19. *Infect. bolezni (Infectious diseases)*. 2021; 19(3): 139–145. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-139-145

Для корреспонденции:

Быков Михаил Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 11123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А
E-mail: mikhail_v_bykov@mail.ru.

Статья поступила 31.05.2021 г., принята к печати 28.09.2021 г.

For correspondence:

Mikhail V. Bykov, MD, PhD, senior research fellow in the Clinical Department of Infectious Pathology, Research Institute of Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 11123, Moscow, Russian Federation
E-mail: mikhail_v_bykov@mail.ru.

The article was received 31.05.2021, accepted for publication 28.09.2021

Коронавирус SARS-CoV-2 стал причиной пандемии COVID-19. Уникальность патогенеза этой инфекции и особенности влияния вируса на организм делают необходимым проводить фундаментальные и клинические исследования для изучения механизмов повреждения вирусом и последующего воздействия на иммунореактивность организма. В ходе исследований обнаружено, что стресс, тревога и депрессия играют определенную роль в патогенезе COVID-19 через трансформацию адаптивности организма в психологические и биологические изменения. Была установлена причинно-следственная связь тяжелого течения болезни с иммунной дисрегуляцией, возникающей при повышении уровня кортизола, гормона стресса и снижении уровня серотонина [1, 2].

Серотонин (5-гидрокситриптамин) является ключевым нейромедиатором, который опосредует целый ряд центральных и периферических функций в организме человека. Он регулирует врожденные и адаптивные иммунные реакции, баланс гомеостаза, настроение, поведение и физиологическое состояние организма [3]. Ряд исследователей определили зависимость иммунного ответа от уровня серотонина в крови при вирусных инфекциях и высокую восприимчивость к патогенным бактериям при снижении его концентрации [4]. Кроме того, серотонин центральной нервной системы (ЦНС) способствует нейрональному контролю сосудистого тонуса, моторики, секреции кишечника и его иммунного ответа на воспаление [5–7]. Действие серотонина распространяется не только на нейрональные связи в ЦНС и кишечной нервной системе, но и на периферические ткани. В то же время гомеостаз организма невозможен при имеющейся дисфункции гладкой мускулатуры, составляющей основу мышечного слоя сосудистой и кишечной стенки. Серотонин играет ключевую роль в энергетическом балансе организма.

Открытие и внедрение в клиническую практику серотонина началось в прошлом веке. В 1935 г. итальянским фармакологом Витторио Эспамером впервые было выделено вещество из слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сокращающее гладкую мускулатуру. Некоторые считали, что это был всего лишь адреналин, но через два года первооткрывателю удалось доказать, что этим веществом оказался ранее неизвестный амин, названное «энтерамином».

В конце 1940-х гг. коллектив ученых, возглавляемых Раппортом (Rapport M.M., Green A.A., Page I.H., США), выделил из сыворотки (serum) это тоническое (tonic) вещество (отсюда произошло название «серотонин»), очистил и идентифицировал его как 5-гидрокситриптамин. Структура данного вещества, предложенная М.Раппортом, в 1951 г. была подтверждена химическим синтезом К.Хамлин et al. M.Spreeter et al. [8–10] в 1952 г. доказали, что энтерамин и серотонин – одно и то же вещество.

Еще в 1897 г. русским гистологом и анатомом Николаем Константиновичем Кульчицким были выделены и описаны в слизистой оболочке тонкой кишки особые клетки и выдвинуто предположение об их регуляторной роли. Клетки получили название энтерохромоаффинные клетки (ЭК) (англ. Enterochromaffin cells; синонимы: ЕС-клетки, англ. EC-cells,

клетки Кульчицкого, англ. Kulchitsky cells, названы в честь открывшего их российского гистолога и министра народного просвещения Российской империи Н.К.Кульчицкого). Эти клетки составляют наиболее многочисленную популяцию энтероэндокринных клеток, простирающуюся от нижнего пищеводного сфинктера до ануса. По данным ряда исследователей, от 80 до 97% серотонина синтезируется в ЭК толстой и двенадцатиперстной кишки ЖКТ из аминокислоты триптофана в присутствии витамина пиридоксина (В6) (наиболее активно при воздействии солнечного света). Также при повышении концентрации углеводов и активации патогенной кишечной флоры под влиянием CD4 и IL-13 происходит усиление его синтеза [10–15].

В 1953 г. нейрофизиологам Ирвину Пейджу и Бетти Твэрег удалось обнаружить серотонин в головном мозге и впоследствии обосновать его роль как нейромедиатора. После открытия серотонина началось изучение его рецепторов. В 1957 г. Джон Гаддум провел ряд исследований, по итогам которых выяснилось, что серотониновые рецепторы неоднородны. В 1964 г. А.Dahlström и К.Fuxe (Швеция) использовали гистологическую флуоресцентную технику для локализации в нервной системе нейронов, синтезирующих серотонин. Обнаружены островки тел нейронов, синтезирующих серотонин в ядрах центральных областей ствола головного мозга. Больше всего таких нейронов находится в шовном ядре. В 1990-х гг. с помощью методов молекулярной биологии удалось выяснить, что существуют около 14 видов серотониновых рецепторов, которые отвечают за разнообразные функции серотонина.

Первые эксперименты по изучению роли моноаминов (серотонина, гистамина) в организме были начаты на собаках в 1978 г. в НИИ проктологии Минздрава РСФСР. Затем, исходя из понимания генеза дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ), были проведены эксперименты в лаборатории фармакологии, которую возглавлял академик РАМН М.Д.Машковский. Помещенный в питательный раствор отрезок подвздошной кишки кролика спонтанно перистальтирует, что обусловлено автоматизмом и сократительной активностью гладкой мускулатуры кишки. При добавлении в питательный раствор антагонистов серотонина (гентамицина, папаверина, димедрола, промедола и т.д.) происходило нарушение функции гладкой мускулатуры вплоть до полного ее паралича, несмотря на то, что раствор аэрировался 95%-м кислородом. Введение в питательный раствор серотонина адипината (лекарственной формы серотонина) восстанавливало нарушенную функцию ГМ [10].

Серотонин играет важную роль в регуляции моторики и секреции ЖКТ, усиливая его перистальтику и секреторную активность кишечника. В частности, было обнаружено, что высвобождение серотонина в интерстициальное пространство кишечника стимулирует близлежащие кишечные нейроны, увеличивая моторику и перистальтику кишечника [10, 16, 17]. Кроме того, серотонин играет роль фактора роста для некоторых видов симбиотических микроорганизмов и усиливает бактериальный метаболизм в толстой кишке. В отличие от прозерина (neostigmine methylsulfate), серотонин усиливает направленную пропульсивную перистальтическую активность ЖКТ. Влияние

серотонина на артерии показало выраженный сосудосуживающий эффект на изолированном отрезке артерии *in vitro* и переменный эффект, сравнимый с перистальтикой, *in vivo* [10].

Тромбоциты выделяют перенесенный серотонин в микроциркуляторном русле, он взаимодействует с гладкой мускулатурой, в результате чего возникают ритмические сокращения, называемые эндогенной вазомоторикой (вазомоция, перистальтика сосудов) [18, 19]. При этом увеличивается и количество химических веществ (лигандов), способных связываться с серотониновыми рецепторами ГМ и других тканей. Лиганды серотониновых рецепторов подразделяются на агонисты и антагонисты. Антагонисты (блокаторы) серотонина – это вещества, которые взаимодействуют с серотониновыми рецепторами и вызывают патологическое расслабление (паралич) ГМ. Лиганды, вызывающие патологическое сокращение (спазм) ГМ, называются агонистами (миметиками) серотонина [10].

В клинической практике лекарственные препараты, применяемые в интенсивной терапии, а также в пери- и постоперационном периоде (анестетики, гипнотики, анальгетики, антибиотики и др.), способны взаимодействовать с серотониновыми рецепторами ГМ и вызывать ее дисфункцию. Кроме того, необходимо учитывать, что чем тяжелее состояние больного, тем большее количество экзо- и эндотоксинов циркулирует в крови, при этом количество и доза лекарственных препаратов возрастают. Это становится особенно актуально в условиях прогрессирующего пареза и развивающегося синдрома кишечной недостаточности с механизмом транслокации эндотоксикантов в лимфо- и кровотоки пациента.

Таким образом, кишечник становится пусковым механизмом, поддерживающим и замыкающим порочный круг с развитием в итоге синдрома полиорганной недостаточности [10, 20–24]. Выяснилось, что при функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности возникает относительная серотониновая недостаточность. В настоящее время определить биохимическими методами серотониновую недостаточность невозможно, так как нельзя определить количество функционально измененных миоцитов, а также степень выраженности патологических изменений их серотониновых рецепторов (от 10 до 90%). Если у больного имеется дисфункция ГМ в большом объеме как при функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, так и при локальных дисфункциях гладкой мускулатуры, включая диабетическую ангиопатию, ишемическую болезнь сердца, это свидетельствует о том, что одним из компонентов их патогенеза является серотониновая недостаточность, которую необходимо корректировать введением раствора серотонина адипината. Серотонин (N конц. в крови 20–300 мкг/л) способствует нормализации автоматизма и сократительной активности ГМ внутренних органов, перистальтики кишечника и эндогенной вазомоторики, улучшает микроциркуляцию, устраняет тканевую гипоксию [10]. Противопоказанием для введения серотонина являются выраженные нарушения функции почек, гипертонический криз, острые тромбозы артерий и вен, отек Квинке, бронхиальная астма, беременность.

У больных с тяжелым течением COVID-19 имеется множество причин для проявления синдрома кишечной недостаточности (СКН):

- гипоксия системная;
- вынужденные «жесткие параметры ИВЛ»;
- нарушение микроциркуляции в кишечной стенке: гипоксия кишечника в условиях вазопрессорной терапии;
- тенденция к микротромбозам;
- ранняя массивная антибактериальная терапия;
- отсутствие (нередко) адекватной нутритивной энтеральной поддержки.

В связи с вышеописанным весьма обоснованной представляется гипотеза гипоксического анабиоза кишечного эпителия с неизбежным проявлением гипофункции энтероцитов, в частности энтерохромаффинных клеток Кульчицкого. Это, в свою очередь, приводит к усугублению интестинальной ишемии, ухудшению функции кишечника и энтерогематического барьера с усилением транслокации микроорганизмов и токсикантов с развитием синдрома кишечной и полиорганной недостаточности [25].

У больных с тяжелыми формами COVID-19, находящихся на респираторной поддержке и имеющих признаки кишечной недостаточности и нестабильности гемодинамики в виде артериальной гипотензии, нередко приходится использовать норадреналин [25]. Однако следует учитывать фармакологические эффекты норадреналина на сердечно-сосудистую систему, как преимущественно альфа-адреномиметика. Нередко у этой категории больных мы наблюдали признаки диастолической дисфункции миокарда по данным ЭХО КГ на фоне стабилизации гемодинамики, достигаемой микроструйной инфузией норадреналина. В то же время влияние самого инфекционного агента на функцию сердца и продуктов энтерогенного эндотоксикоза в виде эндотоксина и факторов угнетающих миокард, способно вносить свои «коррективы» в сценарий более быстрого развития сердечной недостаточности [26].

В комплексной интенсивной терапии у больных, находящихся в тяжелом состоянии, обусловленном течением вирусной инфекции COVID-19 и присоединяющимися бактериальными осложнениями, в последнее время нами используется препарат серотонина адипинат в дозе 10–30 мг/сутки. В большинстве случаев для купирования СКН его использование сочеталось с применением кишечного лаважа специальным оксигенированным солевым энтеральным раствором (ОСЭР) [25].

Представляем клиническое наблюдение с применением в комплексной терапии изолированного (не в комбинации с методом кишечного лаважа ОСЭР) препарата серотонина адипината у больной с подтвержденной COVID-19-инфекцией и признаками СКН, осложненного дестабилизацией гемодинамики.

Больная Л., 52 лет, находилась на лечении в ИКБ №2 с 01.02.2021 по 24.02.2021 (01.02.2021 по 13.02.2021 в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ)). Поступила с диагнозом «внебольничная полисегментарная пневмония, COVID-19 подтвержденная, кишечная непроходимость», по тяжести состояния из приемного отделения с признаками нестабильности гемоди-

Таблица 1. Динамика некоторых лабораторных показателей и доз вазоактивных препаратов у больной Л.
 Table 1. Dynamics of some laboratory parameters and doses of vasoactive drugs in patient L.

	01.02	02.02	03.02	04.02	05.02	06.02	07.02	08.02	10.02
Лейкоциты, тыс. / WBCs, $\times 10^3$	10	41,3	49,3	48	38	32	24,1	16,7	7,2
ПКТ, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL		>200	167	54	19,6	5,9	2,2	1	0,4
ЕАА, ЕДэ/мл / Endotoxin Activity Assay, U/mL		0,75	0,38	0,49	0,3				
Норадреналин, мкг/кг/мин / Norepinephrine, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0,15	0,6	0,3	0,5	0,35	0,15	0,1		
Серотонина адипинат, мг/сутки / Serotonin adipate, mg/day					10	30	20	10	

намики, развившейся на фоне СКН в виде тенденции к артериальной гипотензии, требующей для стабилизации АД микроструйного введения норадреналина, переведена в ОАРИТ. При дополнительном обследовании была исключена острая хирургическая патология брюшной полости. Согласно данным табл. 1, у больной на момент поступления в стационар и ОАРИТ отмечались выраженный эндотоксикоз (концентрация эндотоксина ЕАА – 0,75 ЕДэ/мл), высокие показатели маркеров воспаления прокальцитони-

нового теста (ПКТ) (>200 нг/мл), нарастающий лейкоцитоз и нарушение электролитного состава крови. Больная получала комплексную интенсивную терапию, включающую в себя оксигенотерапию, инфузионную, антибактериальную детоксикационную и экстракорпоральную терапию (ЛПС-сорбция) и др.

Несмотря на попытки стимуляции кишечника (коррекция электролитных нарушений, метоклопрамид, прозерин, гипертонические клизмы), у больной сохранялись признаки СКН, проявлявшиеся в виде вздутия живота, нарушения пассажа по ЖКТ и отсутствия самостоятельного стула. По данным УЗИ брюшной полости выявлена единичная, вялая, местами маятникообразная перистальтика с расширением петель и утолщением стенки кишечника. Хирургическая патология брюшной полости, способствующая развитию СКН, была исключена. Больной в ОАРИТ 3 раза выполнялось ЭХО-КГ-исследование. Во время второго исследования (05.02.2021) были выявлены признаки не только снижения сократительной способности миокарда левого желудочка, но и дилатации полостей сердца с признаками выраженной недостаточности митрального клапана в виде массивной струи регургитации крови через митральный клапан в полость левого предсердия (по данным цветового доплеровского картирования (ЦДК) как показано на рис. 1. Струя регургитации в полости левого предсердия за створками митрального клапана обозначена стрелками).



Рис. 1. Массивная струя регургитации на митральном клапане (объяснения в тексте).

Fig. 1. Massive mitral valve regurgitation (explanations in the text).



Рис. 2. Нормальные величины и соотношения трансмитральных скоростных потоков пиков Е и А.

Fig. 2. Normal values and ratios of transmitral peak flow velocities in early diastole (E) and during atrial contraction (A).



Рис. 3. Отсутствие струи регургитации на митральном клапане у той же больной через 3 суток.

Fig. 3. No mitral valve regurgitation in the same patient after 3 days.

Таблица 2. Изменения размеров сердца и показателей гемодинамики в сочетании с использованием норадреналина у больной Л. на этапах интенсивной терапии

Table 2. Changes in the size of the heart and hemodynamic parameters in response to treatment with norepinephrine in patient L. at several stages of her intensive therapy

	02.02	05.02	08.02
Левое предсердие, см / Left atrium, cm	3,3–3,7	4–4,1	3,8–4
Правое предсердие, см / Right atrium, cm		5–5,3	4,8–5
Левый желудочек, см / Left ventricle, cm	КДР 5,4	8,9–5,6	8,9–4,9
Правый желудочек, см / Right ventricle, cm	КДР 3,5	9,8–5,8	9,6–4,9
МЖП д., см / Interventricular septum in diastole, cm	1,1 см	0,86	1
МЖП с., см / Interventricular septum in systole, cm		1,1	1,3
ЗСЛЖ д., см / Posterior wall of the left ventricle in diastole, cm	1,1	1,2	1,3
ЗСЛЖ с., см / Posterior wall of the left ventricle in systole, cm		1,5	1,7
ФВ, % / Ejection fraction, %	66	53	74
УО, мл / Stroke volume, mL		80	85
Регургитация на митральном клапане / Mitral valve regurgitation	1-я ст.	3–4-я ст.	0–1-я ст.
АД, мм рт. ст. / Blood pressure, mm Hg	79/49	120/97	112/79
ЧСС, уд./мин / Heart rate, beats/min	113	80	75
Индекс перфузии / Perfusion index	0,4	1,2	5,6
Норадреналин, мкг/кг/мин / Norepinephrine, µg/kg/min	0,6	0,35	0

терной у данной группы больных во время интенсивной терапии вазопрессорными препаратами (рис. 2).

Учитывая выраженные признаки СКН, в терапию было решено включить внутривенное введение серотонина адипината в дозе 1 мкг/ч. В связи с хорошей переносимостью препарата, выраженным клиническим эффектом в виде активизации перистальтики, получения самостоятельного стула и тенденцией к повышению артериального давления дозы норадреналина были снижены (с 0,35 мкг/кг/мин до полной отмены), а суточная доза серотонина адипината увеличена с 10 до 30 мг с последующим снижением и отменой ввиду нормализации, в первую очередь, функции кишечника (табл. 1).

К 08.02.2021 на фоне разрешения признаков СКН как клинически, так и по данным УЗИ брюшной полости и нормализации гемодинамических показателей без использования норадреналина по данным ЭХО-КГ отмечалось купирование признаков недостаточности митрального клапана (отсутствие регургитации по данным ЦДК) (рис. 3). Сокращение всех размеров полостей сердца, усиление сократительной способности миокарда левого желудочка, что отразилось в динамике размеров толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в различные фазы сердечного цикла, увеличения фракции выброса (ФВ) и ударного объема (УО) левого желудочка (табл. 2). К проведению последнего ЭХО-КГ-исследования продленная инфузия норадреналина была прекращена.

Обсуждение

Учитывая положительное влияние серотонина адипината на вазомоторику артериального звена и наблюдаемый клинический эффект, возможности снижения доз норадреналина у данной группы больных для поддержания адекватных значений артериального давления, можно сделать предположение о несколько ином, отличном от только вазопрессорного эффекта, механизме. Одновременно с этим регистрировалась тенденция к нормализации взаимоотношений пика Е и А и их скоростных характеристик по данным ЭХО-КГ, свидетельствующая о купировании диастолической дисфункции левого желудочка. Это позволяет предположить опосредованное положительное лизитропное действие серотонина адипината на функцию сердца.

Как показывают данные табл. 2, у пациентки Л. на фоне стабилизации артериального давления отмечено увеличение индекса перфузии, что свидетельствует о снижении общего периферического сосудистого сопротивления, устранении вазоконстрикции и, соответственно, улучшении микроциркуляции (в том числе в стенке кишечника). В то же время в представленном клиническом наблюдении у пациентки типичных признаков диастолической дисфункции не наблюдалось ни в одном из ЭХО-КГ-исследований. По всей вероятности, это было связано с тем, что в условиях инфекционного процесса и увеличенной постнагрузки на фоне вынужденной инфузии норадреналина имел место другой сценарий гемодинамических нарушений – инфекционно-токсическая дилатационная кардиомиопатия смешанного генеза (от воздействия как самого коронавируса, так и субстратов энтерогенного эндотоксикоза). Эти воздействия привели к снижению сократительной способности миокарда и увеличению постнагрузки на левый желудочек, что неизбежно привело к его дилатации, растяжению фиброзного кольца митрального клапана с формированием недостаточности и массивной регургитацией в полость левого предсердия. После разрешения СКН и снижения степени эндотоксикоза, улучшения гемодинамических показателей и микроциркуляции на фоне применения серотонина адипината появилась возможность существенно снизить дозы норадреналина и, как следствие, устранить вазопрессорный эффект, неблагоприятно воздействующий на кровоснабжение кишечных ворсин. Все это в совокупности привело к купированию явлений дилатации полостей сердца, сокращению фиброзного кольца митрального клапана, плотному смыканию створок клапана, увеличению ФВ и УО сердца. В итоге, как свидетельствуют представленные данные, на 8-е сутки пребывания в стационаре у больной были устранены признаки СКН, эндотоксикоза и острой сердечной недостаточности, на 12-е сутки пациентка была переведена из ОАРИТ в профильное отделение и на 23-и сутки выписана из стационара домой с выздоровлением.

Остается весьма актуальным и открытым вопрос о возможности использования серотонина адипината у данной категории больных в условиях тенденции к микротромбозам, но наш собственный опыт, а также проводимая антикоагулянтная и дезагрегантная терапия у этой категории больных в итоге смогли привести к улучшению микроциркуляции, однако этот вопрос, безусловно, требует подтверждения в дополнительных исследованиях.

Заключение

Использование серотонина адипината у больных с COVID-19 с проявлением СКН является патогенетически обоснованным. Его применение способствует прерыванию порочного круга с устранением проявлений кишечной недостаточности, энтерогенного эндотоксикоза и сердечно-сосудистой недостаточности, требующей использования адrenomиметиков (норадреналина) для стабилизации гемодинамики.

Для расширения понимания иммунопатогенеза COVID-19 и оптимизации терапии в условиях ОРИТ необходимы дальнейшие углубленные исследования по диагностике синдрома серотониновой недостаточности у этой категории больных, а также по изучению влияния серотонина адипината как на моторику кишечника, так и на гемодинамические показатели.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from the patient.

Литература / References

1. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2013 Mar;53:52-62. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.10.002
2. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009
3. Wan M, Ding L, Wang D, Han J, Gao P. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2020 Feb 11;11:186. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00186
4. Hamed MGM, Hagag RS. The possible immunoregulatory and anti-inflammatory effects of selective serotonin reuptake inhibitors in coronavirus disease patients. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110140. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110140
5. Shajib MS, Baranov A, Khan WI. Diverse Effects of Gut-Derived Serotonin in Intestinal Inflammation. *ACS Chem Neurosci*. 2017 May 17;8(5):920-931. DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00414
6. Ghia JE, Li N, Wang H, Collins M, Deng Y, El-Sharkawy RT, et al. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1649-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.041
7. Li Z, Chalazonitis A, Huang YY, Mann JJ, Margolis KG, Yang QM, et al. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2011 Jun 15;31(24):8998-9009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6684-10.2011
8. Hamlin KE, Fisher FE. The synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J. Amer. Chem. Soc.* 1951;73:5007
9. Rapport MM, Green AA, Page IH. Serum vasoconstrictor, serotonin; chemical inactivation. *J Biol Chem*. 1948 Dec;176(3):1237-41.
10. Симоненков АП, Ключев ВМ. Синдром серотониновой недостаточности. М.; Бином: 2013. / Simonenkov AP, Klyuzhev VM. Sindrom serotoninovoi nedostatochnosti. M.; Binom Publ: 2013. (In Russian).
11. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut – functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;10(8):473-86. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105
12. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schütz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell*. 2008 Nov 28;135(5):825-37. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.059
13. Martin AM, Lumsden AL, Young RL, Jessup CF, Spencer NJ, Keating DJ. Regional differences in nutrient-induced secretion of gut serotonin. *Physiol Rep*. 2017 Mar;5(6):e13199. DOI: 10.14814/phy2.13199
14. Bertrand RL, Senadheera S, Markus I, Liu L, Howitt L, Chen H, et al. A Western diet increases serotonin availability in rat small intestine. *Endocrinology*. 2011 Jan;152(1):36-47. DOI: 10.1210/en.2010-0377
15. Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2005 May-Jun;39(5 Suppl 3):S184-93. DOI: 10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30
16. Alcaino C, Knutson KR, Treichel AJ, Yildiz G, Stregre PR, Linden DR, et al. A population of gut epithelial enterochromaffin cells is mechanosensitive and requires Piezo2 to convert force into serotonin release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Aug 7;115(32):E7632-E7641. DOI: 10.1073/pnas.1804938115
17. Фолкв Б, Нил Э. Кровообращение. Пер. с англ. Москва: Медицина, 1976. / Folkow B, Neil E. Circulation. New York, 1971.
18. Каро К, Педли Т, Шротер Р, Сид У. Механика кровообращения. Пер. с англ. Москва: МИП, 1981. / Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. The Mechanics of the Circulation. New York–Toronto: Oxford University Press, 1978.
19. Луфт ВМ, Костюченко АЛ. Клиническое питание в интенсивной медицине. СПб.: Фарм Инфо, 2002. / Luft VM, Kostyuchenko AL. Klinicheskoe pitanie v intensivnoi meditsine. SPb.: Farm Info Publ, 2002. (In Russian).
20. Leaphart CL, Tepas JJ 3rd. The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery*. 2007 May;141(5):563-9. DOI: 10.1016/j.surg.2007.01.021
21. Hill LT. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications. *Southern African Journal of Critical Care*. 2013;29(2):11-15.
22. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2016 Apr;32(2):203-12. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.11.004
23. Интенсивная терапия: национальное руководство. В 2 т. Под ред. Заболотских ИБ, Проценко ДН. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. / Intensivnaya terapiya: natsional'noe rukovodstvo. V 2 t. Pod red. Zabolotskikh IB, Protsenko DN. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media Publ, 2020. (In Russian). DOI: 10.33029/9704-5018-5-ICNG-2020-1-1056
24. Быков МВ, Чернышев ДВ, Лоптев ЮА, Краснова СВ, Цветкова НА, Понежева ЖБ, и др. Использование оксигенированного солевого энтерального раствора в составе комплексной интенсивной терапии тяжелых внебольничных пневмоний, вызванных COVID-19. Лечащий врач. 2020;7:58-63. / Bykov MV, Chernyshev DV, Loptev YuA, Krasnova SV, Tsvetkova NA, Ponezheva ZhB, et al. The use of oxygenated saline enteral solution in the complex intensive care of severe community-acquired pneumonia caused by COVID-19. *Lechaschi Vrach Journal*. 2020;7:58-63. DOI: 10.26295/OS.2020.71.86.003
25. Зильбер АП. Этюды критической медицины. М.: Медпресс-Информ, 2006. / Zil'ber AP. Etyudy kriticheskoi meditsiny. M.: Medpress-Inform Publ, 2006. (In Russian).

Информация о соавторах:

Чернышёв Дмитрий Владимирович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Инфекционной клинической больницы №2
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15

Лазарева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, клинический фармаколог Инфекционной клинической больницы №2, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158

Краснова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, главный врач Инфекционной клинической больницы №2
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15

Цветкова Наталья Александровна, заместитель главного врача по лечебной части Инфекционной клинической больницы №2
Адрес: 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15

Понежева Жанна Бетовна, доктор медицинских наук, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158
E-mail: doktorim@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6539-4878

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 974-9646
E-mail: criie@pcr.ru
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Малеев Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 305-5270
E-mail: maleyev@pcr.ru

Information about co-authors:

Dmitriy V. Chernyshyov, head of the intensive care unit, Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2
Address: 15 8th Sokolinoy Gori str., Moscow, 105275, Russian Federation

Elena N. Lazareva, MD, PhD, DSc, clinical pharmacologist in the Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2; senior research fellow in the Clinical Department of Infectious Pathology, Research Institute of Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow 111123, Russian Federation

Svetlana V. Krasnova, MD, PhD, chief doctor of the Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2
Address: 15 8th Sokolinoy Gori str., Moscow, 105275, Russian Federation

Natalya A. Tsvetkova, deputy chief doctor for medicine in the Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2
Address: 15 8th Sokolinoy Gori str., Moscow, 105275, Russian Federation

Zhanna B. Ponezheva, MD, PhD, DSc, Professor, head, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: doktorim@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6539-4878

Vasily G. Akimkin, MD, PhD, DSc, professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia Federation
Phone: (495) 974-9646
E-mail: criie@pcr.ru
ORCID: 0000-0003-4228-9044

Viktor V. Maleev, MD, PhD, DSc, professor, academician of RAS, Deputy Director of Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495)305-5270
E-mail: maleyev@pcr.ru

Издательство «Династия»
выпускает научно-практический журнал
«Вопросы урологии и андрологии»

Главный редактор

академик РАН, профессор **П.В.Глыбочко**

ректор *Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова*



Заместитель главного редактора

д.м.н. **Д.В.Еникеев**

заместитель директора *Института урологии и репродуктивного здоровья человека*

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Журнал выпускается с 2012 года и предназначен для урологов, нефрологов, андрологов, онкологов, хирургов, акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей. Редакционный совет журнала широко представлен российскими и зарубежными специалистами из ведущих урологических клиник.

Журнал освещает новейшие достижения отечественной и зарубежной медицины в области урологии, нефрологии, андрологии и ряда смежных дисциплин. В журнале публикуются результаты оригинальных исследований по различной тематике, включая специально созданные рубрики по эндоскопической урологии, онкоурологии, женской урологии и пр.; обсуждаются дискуссионные вопросы в разделе «За и против»; выделены секции «Колонка для резидентов» и «Взгляд патоморфолога». Наряду с этим, в журнале представлены обзоры литературы по актуальным вопросам урологии, отчеты о наиболее важных научных конгрессах и конференциях, комментарии специалистов в отношении существующих клинических руководств и рекомендаций различных урологических ассоциаций и организаций.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Журнал индексируется в Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



www.phdynasty.ru