

Уровни серотонина и его метаболита при гемолитико-уремическом синдроме у детей

Т.П. Макарова^{1, 2}, Р.Р. Нигматуллина¹, Л.А. Давлиева^{1, 2}, Ю.С. Мельникова¹, Л.В. Поладова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

The level of serotonin and its metabolite in hemolytic-uremic syndrome in children

T.P. Makarova^{1, 2}, R.R. Nigmatullina¹, L.A. Davlieva^{1, 2}, Yu.S. Melnikova¹, L.V. Poladova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Гемолитико-уремический синдром включает триаду симптомов: микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое повреждение почек. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности необходим поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов. Анализ данных литературы демонстрирует актуальную роль серотонина и его тромбоцитарно-опосредованного влияния на фиброзно-воспалительные процессы в сосудах почек. Таким образом, в дебюте гемолитико-уремического синдрома имеются изменения в серотонинергической системе. Это дает основания для разработки новых диагностических подходов с целью ранней диагностики и замедления прогрессирования повреждения почек. Полученные данные позволяют расширить знания о роли серотонинергической системы при формировании хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Ключевые слова: дети, гемолитико-уремический синдром, хроническая болезнь почек, серотонин, 5-ГИУК

Для цитирования: Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С., Поладова Л.В. Уровни серотонина и его метаболита при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(5): 177–183. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-177-183

Hemolytic-uremic syndrome includes a triad of symptoms: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Given the progressive course of hemolytic-uremic syndrome, up to the terminal stage of renal failure, it is necessary to search for early markers of renal tissue damage as prognostically significant factors in the development of nephrosclerosis, which is of particular importance in childhood to optimize the management of such patients. The analysis of the literature data demonstrates the actual role of serotonin and platelet-mediated effect of serotonin on fibroinflammatory processes in kidney vessels. Thus, changes in the serotonergic system in patients already at the onset of hemolytic-uremic syndrome are of great interest in order to develop new diagnostic approaches that allow optimizing early diagnosis and slowing down the progression of renal damage in this category of patients. These studies will expand knowledge about the role of the serotonergic system in the formation of chronic kidney disease in children with hemolytic-uremic syndrome.

Key words: children, hemolytic-uremic syndrome, chronic kidney disease, serotonin, 5-HIAA

For citation: Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S., Poladova L.V. The level of serotonin and its metabolite in hemolytic-uremic syndrome in children. *Vestn Perinatol i Peditr* 2022; 67:(5): 177–183 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-177-183

Тромботическая микроангиопатия — патологическое состояние, вызванное образованием микрососудистых тромбов с развитием тромбоцитопении,

микроангиопатической гемолитической анемии и повреждением органов. Одна из наиболее распространенных форм тромботической микроангиопатии — гемолитико-уремический синдром [1]. Гемолитико-уремический синдром представляет собой клиническую триаду, характеризующуюся тромбоцитопенией, анемией и острым повреждением почек. Ассоциированный с шига-токсином гемолитико-уремический синдром (тГУС) — это синдром тромботической микроангиопатии, вызванный инфицированием кишечной палочкой, продуцирующей токсин *E. coli* (stec). Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) вызван генетической или приобретенной дисрегуляцией альтернативного пути комплемента либо каскада коагуляции [2]. В 5–10% случаев типичный гемолитико-уремический синдром прогрессирует с переходом в хроническую почечную недостаточность. Этот показатель может возрастать до 60% на втором и третьем десятилетии жизни. У детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом при первом эпизоде заболевания необра-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5722–8490
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Нигматуллина Рафина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4686–1231

Давлиева Лилия Анасовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр приемно-диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–9816–1309

Мельникова Юлия Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6633–6381

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Поладова Людмила Вадимовна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–9586–4634

420064 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

тимое повреждение почек с развитием хронической болезни почек происходит в 50–70% случаев, поэтому важную проблему составляет раннее выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом [3]. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности необходим поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Клеточный состав клубочков почек представлен эндотелиальными, эпителиальными и мезангиальными клетками. Гломерулярные мезангиальные клетки обеспечивают структурную целостность и функцию фильтрации почек. Само их морфологическое положение в непосредственной близости по отношению к васкулярным структурам делает клетки восприимчивыми к влиянию биологически активных веществ, вызывающих контрактильное и релаксирующее действия: среди контрактильных веществ выделяют серотонин, ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, глюкозу, тромбоксан [4]. Эти же биологически активные вещества в повышенных дозах способствуют пролиферации мезангиальных клеток [5].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), высвобождаемый из активированных тромбоцитов, относится к вазоактивным веществам [6]. Серотонин синтезируется также в почках. Депо серотонина в почках относительно невелики и находятся в мозговом слое почек. Тем не менее активность серотонинсинтезирующих ферментов в почке и центральной нервной системы сопоставимы. Полный каскад синтеза серотонина локализован также в проксимальных канальцах коркового слоя почек [7].

Уровень циркулирующего серотонина чрезвычайно низок, поскольку он в основном накапливается в тромбоцитах, которые объединяют и высвобождают серотонин через переносчиков. В единичных работах выявлено повышение концентрации серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, однако его роль в патогенезе хронической болезни почек после перенесенного гемолитико-уремического синдрома требует дальнейшего изучения. В ряде работ показана высокая диагностическая и прогностическая значимость определения уровня тромбоцитарного серотонина [8].

Повреждение эндотелиального слоя сопровождается нарушением соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами, высвобождением провоспалительных цитокинов, растет проницаемость эндотелия, из субэндотелиального слоя в просвет сосуда поступает коллаген, который может взаимодействовать с тромбоцитами через их гликопротеиновые рецепторы. В результате в поврежденном участке

эндотелия происходят адгезия тромбоцитов, усиленная секреция аденозинфосфата, тромбоксана A2 и серотонина, что способствует замедлению кровотока и еще большей адгезии тромбоцитов, высвобождению тромбина и агрегации тромбоцитов [9].

Прогностическим фактором прогрессирования хронической болезни почек до терминальной стадии почечной недостаточности служит степень тубулоинтерстициального повреждения в виде фиброза и воспалительной клеточной инфильтрации [10]. S. Jones и соавт. (2001) [8] продемонстрировали, что тромбоциты и тромбоцитарный серотонин играют важную роль в регуляции функций клеток эпителия проксимальных канальцев почек. Серотонин, высвобождаемый из активированных тромбоцитов, участвует в воспалении и фиброзе при повреждениях почек. J. Fong и соавт. (1982) [9] в дополнение к проявлениям триады гемолитико-уремического синдрома выявлена циркуляция химически истощенных агрегатов тромбоцитов с низким содержанием серотонина и нарушенной агрегационной активностью, вызванной воздействием эндотоксина. Исследования F. Pareti и соавт. (1980) [11] также показали циркуляцию дегранулированных тромбоцитов у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, а наблюдения A. Edefonti и соавт. (1985) [12] продемонстрировали повышенный уровень тромбоцитарных факторов в плазме крови и серотонина в тромбоцитах [13].

Серотонин регулирует экспрессию трансформирующего фактора роста соединительной ткани мезангиальными клетками почки, играющего ключевую роль в синтезе протеинов экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации фибробластов с последующим синтезом коллагена IV типа. Участие агрегировавших тромбоцитов в воспалении клубочков приводит к высвобождению ряда факторов роста, в частности эпидермального фактора роста и 5-гидрокситриптамина. Продуцируемый в почках эпидермальный фактор роста усиливает действие серотонина или повышает чувствительность к нему мезангиальных клеток [14]. 5-гидрокситриптамин повышает прокоагулянтную активность и снижает фибринолитическую активность эндотелиальных клеток через рецептор 5-НТ2А. Стимуляция 5-гидрокситриптамина в эндотелиальных клетках усугубляет тубулоинтерстициальный фиброз, что свидетельствует о большой роли серотонина в развитии фиброза почечной ткани и прогрессирования хронической болезни почек [9].

Серотонин в печени расщепляется до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) — основного конечного продукта метаболизма серотонина. Часть 5-ГИУК образуется в результате деградации запасов серотонина в мозге или тромбоцитах [15]. Имеются данные, что соотношение 5-ГИУК и серотонина может служить маркером острых реактивных измене-

ний в почках, таких как воспаление или ишемия [16]. В исследованиях, проведенных D. Pawlak и соавт. (2017) [17] на крысах с хронической болезнью почек, выявлено снижение отношения 5-ГИУК/серотонин в плазме крови, что является результатом замедления метаболизма серотонина при течении хронической болезни почек. Повышение концентрации серотонина в плазме крови также может способствовать гиперагрегации тромбоцитов и/или коагулопатии потребления, поддержанию артериальной гипертензии и ускорению атеросклероза у пациентов с хронической болезнью почек [18].

Лечение почечной недостаточности в сочетании с артериальной гипертензией у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом с использованием различных техник диализа и плазмообмена — повседневная практика в специализированных стационарах [3]. По результатам ряда исследований, у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, содержание серотонина в тромбоцитах и в цельной крови значительно ниже, чем в контрольной группе, в свою очередь, уровень серотонина в плазме крови повышен. Это может свидетельствовать о дефекте транспорта серотонина через мембрану тромбоцитов, который может быть связан с дефицитом резервного количества 5-гидрокситриптамина или изменениями его захвата в мембране тромбоцитов [6]. В исследованиях, проведенных у пациентов с хронической почечной недостаточностью, выявлено снижение экскреции серотонина и увеличение экскреции 5-ГИУК с мочой у пациентов, находящихся на гемодиализе и консервативной терапии. Это косвенно указывает на усиленный метаболизм 5-ГИУК из серотонина при помощи моноаминоксидазы типа А (МАО-А) в почечных тканях [18].

Таким образом, анализ данных литературы демонстрирует большое влияние серотонина в плазме крови и серотонина в тромбоцитах на фиброзно-воспалительные процессы в почках. Изменения в серотонинергической системе у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом могут рассматриваться как один из факторов риска формирования и прогрессирования хронической болезни почек.

Цель: определение клинико-диагностического и прогностического значения уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах, его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезни детей со stec-гемолитико-уремическим синдромом, из них у 43 (48,4%) развилась хроническая болезнь почек: I стадии — у 23 пациентов, III стадии — у 16 и V стадии — у 4. Проспективное исследование включало 31 ребенка со stec-гемолитико-уремическим синдромом, из них у 11 (35,4%)

развилась хроническая болезнь почек: I стадии — у 4 детей, II стадии — у 5, III стадии — у 2. Контрольную группу составили 26 условно здоровых детей. Группы существенно не различались по возрасту. От каждого ребенка, включенного в исследование, и родителя было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Диагноз гемолитико-уремического синдрома выставляли при наличии неиммунной гемолитической анемии (Кумбс-отрицательной), тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$ или снижение более чем на 25% от исходного) и острого повреждения почек (уровень креатинина в крови выше верхней границы возрастной нормы). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием bedside формулы Шварца.

Всем детям проведен полный перечень клинического, лабораторного и инструментального исследований. Специальные методы исследования включали определение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах (плазме, обогащенной тромбоцитами) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в острый период заболевания, перед выпиской и через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома [В.С. Кудрин и соавт., 1995]. Определение метаболита серотонина 5-ГИУК в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в острый период заболевания, перед выпиской и через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Исследуемые показатели имели нормальное распределение. Использовали параметрические методы статистики. Считали среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t -критерия Стьюдента. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Сравнение 3 групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела—Уоллиса. Направление и силу корреляции между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении показателей) и с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель,

характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Исследования в проспективной группе больных в зависимости от стадии заболевания выявили статистически значимое повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у всех детей с гемолитико-уремическим синдромом в период обострения заболевания, перед выпиской, а также сохраняющиеся высокие значения изучаемых показателей через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома по сравнению с данными контрольной группы ($p \leq 0,001$). Анализ содержания серотонина в тромбоцитах крови выявил достоверное его снижение у всех пациентов с гемолитико-уремическим синдромом во всех изучаемых периодах заболевания относительно контрольной группы ($p \leq 0,001$). При этом самые низкие значения данного показателя выявлены у пациентов в остром периоде заболевания (табл. 1).

Отношение 5-ГИУК/серотонин в плазме крови, отражающее активность метаболизма серотонина, в остром периоде заболевания было повышено, что может быть следствием участия метаболита серотонина, полученного из тромбоцитов в воспалении, а также усиленной продукции 5-ГИУК тучными клетками, способствующего миграции нейтрофилов в поврежденные участки эндотелия [19]. Наблюдающееся в последующем значительное снижение отношения 5-ГИУК/серотонин, возможно, связано с существенным повышением концентрации серотонина в плазме крови у детей с почечной патологией. Можно предположить, что активность фермента моноаминоксидазы, участвующего в метаболизме серотонина, сохраняется на низком уровне у детей с гемолитико-уремическим синдромом, даже в период ремиссии. Вместе с тем высока вероятность, что снижение фильтрационной способности почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом способствует накоплению 5-ГИУК в крови.

С целью определения прогностической значимости изучаемых показателей нами проведен анализ

уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах у детей с stec-гемолитико-уремическим синдромом, на фоне которого сформировалась хроническая болезнь почек. Установлено статистически значимое повышение содержания серотонина в плазме крови у детей с stec-гемолитико-уремическим синдромом, на фоне которого сформировалась хроническая болезнь почек, как в острый период повреждения почек, так и через год после перенесенного заболевания по сравнению с группой пациентов без хронической болезни почек. Напротив, содержание тромбоцитарного серотонина существенно снижалось во всех изучаемых периодах заболевания в обеих группах. Однако необходимо отметить, что через год наблюдения у пациентов с развившейся хронической болезнью почек сохранялись очень низкие концентрации серотонина в тромбоцитах в отличие от детей без хронической болезни почек ($p < 0,001$; табл. 2).

При определении содержания серотонина и его метаболита в плазме крови у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от стадии нами выявлено достоверное повышение его во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Это свидетельствует о продолжающейся активации тромбоцитов, повышенном высвобождении и нарушении захвата серотонина. По мере прогрессирования хронической болезни почек отмечалось повышение уровня серотонина в плазме крови. Сохраняющиеся высокие уровни серотонина в плазме крови можно рассматривать в качестве дополнительного маркера прогрессирования хронической болезни почек после перенесенного stec-гемолитико-уремическим синдромом у детей.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с хронической болезнью почек на фоне гемолитико-уремического синдрома наблюдаются изменения в серотонинергической системе в виде снижения концентрации серотонина в тромбоцитах и повышения в плазме крови, начиная с I стадии хронической болезни почек. Степень выраженности данных изменений зависит от стадии хронической болезни почек, с максимальной реализацией на V стадии (см. рисунок).

Таблица 1. Концентрация серотонина в плазме крови, тромбоцитах и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови в зависимости от периода заболевания у детей со stec-гемолитико-уремическим синдромом

Table 1. The concentration of serotonin in blood plasma, platelets and its metabolite 5-HIAA in blood plasma, depending on the period of the disease in children with stec-hemolytic-uremic syndrome

Показатель	Контроль (n=26)	Острый период (n=31)	При выписке (n=31)	Ч/з 1 год (n=31)	p
Серотонин в плазме, пмоль/мл	27 [17; 45]	109 [42; 230]	501 [238; 700]	1129 [586; 1776]	<0,001
Серотонин в тромбоцитах, пмоль/мл	244 [211; 307]	3 [3; 6]	9 [4; 27]	38 [9; 142]	
5-ГИУК в плазме, пмоль/мл	11 [6; 17]	587 [208; 1816]	64 [22; 106]	51 [32; 62]	
5-ГИУК/5-НТ	1,28 [0,82; 2]	5,2 [0,86; 17,3]	0,15 [0,08; 0,33]	0,04 [0,02; 0,1]	

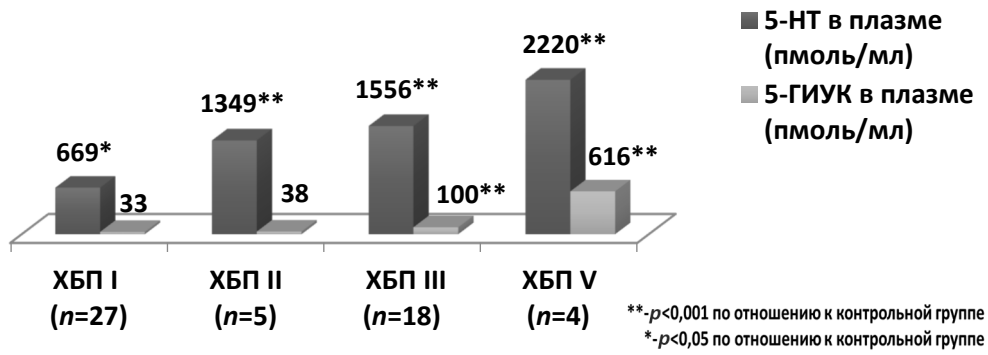


Рисунок. Содержание серотонина и его метаболита в плазме крови у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) в период ремиссии.

5-НТ — 5-гидрокситриптамин, или серотонин; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Figur. The content of serotonin and its metabolite in blood plasma in patients with various stages of chronic kidney disease during remission.

Нами была проведена оценка прогностической значимости отношения 5-ГИУК/серотонин в плазме крови у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома при выписке для определения вероятности развития хронической болезни почек с помощью метода ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой составила $0,934 \pm 0,036$ с 95% доверительным интервалом 0,864–1,000. Пороговое значение отношения 5-ГИУК/серотонин в точке отсечения (cut-off) составило 0,099. При уровне данного показателя ниже указанного значения или равном ему прогнозируется высокий риск развития хронической болезни почек у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома. Чувствительность и специфичность метода прогнозирования развития хронической болезни почек, исходя из отношения 5-ГИУК/серотонин в точке отсечения, составили 100,0 и 84,8% соответственно.

С целью оценки клинического значения изменений концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом проведен корреляционный анализ взаимосвязи указанных показателей со скоростью клубочковой фильтрации. Были выявлены статистически значимая обратная корреляция

между уровнем 5-ГИУК в плазме крови и скоростью клубочковой фильтрации у детей ($rs = -0,53$; $p < 0,05$) и прямая корреляция между скоростью клубочковой фильтрации у детей с гемолитико-уремическим синдромом и уровнем серотонина как в плазме крови ($rs = 0,374$; $p = 0,07$), так и в тромбоцитах ($rs = 0,55$; $p < 0,05$). Следует также отметить прямую корреляцию между уровнем 5-ГИУК в плазме крови и креатинином крови ($rs = 0,78$; $p < 0,05$). Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость концентрации креатинина в сыворотке крови от содержания 5-ГИУК. Так, зависимость содержания креатинина в сыворотке крови от концентрации 5-ГИУК описывается следующим уравнением регрессии (1):

$$Y_{\text{Креатинин}} = 1,844 \times X_{5\text{-ГИУК}} + 121,349,$$

где $Y_{\text{Креатинин}}$ — содержание креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), $X_{5\text{-ГИУК}}$ — содержание 5-ГИУК в плазме крови (пмоль/мл). Исходя из значения коэффициента регрессии увеличение концентрации 5-ГИУК на 1 пмоль/мл должно сопровождаться увеличением уровня креатинина на 1,84 мкмоль/д. Полученная модель объясняет 51,3% наблюдаемой дисперсии концентрации креатинина в сыворотке крови.

Таблица 2. Концентрация серотонина в плазме крови и тромбоцитах в зависимости от наличия хронической болезни почек (ХБП) в изучаемых группах детей со стеч-гемолитико-уремическим синдромом

Table 2. Serotonin concentration in blood plasma and platelets depending on the presence of chronic kidney disease in the studied groups of children with stec-hemolytic-uremic syndrome

Показатель	Период исследования	Группа больных				
		без ХБП	n	с ХБП	n	p
Серотонин в плазме, пмоль/мл	Острый	68 [41; 177]	20	1277 [770; 1784]	11	<0,001
	При выписке	492 [391; 722]	20	288 [48; 909]	11	
	Через 1 год	445 [256; 634]	20	1586 [930; 2422]	11	
Серотонин в тромбоцитах, пмоль/мл	Острый	3 [3; 6]	20	9 [7; 11]	11	0,004
	При выписке	35 [19; 50]	20	8,9 [6,6; 11,1]	11	
	Через 1 год	157 [142; 179]	20	19,2 [7,7; 8,6]	11	

Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость скорости клубочковой фильтрации в период ремиссии от отношения 5-ГИУК/серотонин в плазме крови с помощью следующего уравнения регрессии (2):

$$Y_{\text{СКФ в ремиссию}} = -5,414 \times X_{5\text{-ГИУК}/5\text{-НТ}} + 168,06,$$

где $Y_{\text{СКФ в ремиссию}}$ — скорость клубочковой фильтрации в период ремиссии (мл/мин/1,73 м²), $X_{5\text{-ГИУК}/5\text{-НТ}}$ — отношение 5-ГИУК/серотонин в плазме крови в острый период гемолитико-уремического синдрома. При увеличении отношения 5-ГИУК/серотонин в остром периоде заболевания на 1 следует ожидать уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 5,414 мл/мин/1,73 м² через 1 год после выписки. Полученная модель объясняет 71,3% дисперсии скорости клубочковой фильтрации у детей с гемолитико-уремическим синдромом через 1 год после выписки.

Обсуждение

Внутрисосудистая активация тромбоцитов — основная причина тромбоцитопении у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, она сохраняется в течение нескольких недель после начала заболевания. При этом продолжают циркулировать тромбоциты с низким содержанием серотонина, что обуславливает высокие уровни серотонина в плазме крови у пациентов и снижение содержания серотонина в тромбоцитах у детей с гемолитико-уремическим синдромом по сравнению с контрольной группой. Высокое содержание серотонина в плазме крови, которое наблюдалось у наших пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, вероятно, связано с продолжающейся активацией тромбоцитов, что может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие серотонина на почки. Кроме того, повышение концентрации серотонина в плазме крови может быть связано как со снижением активности ферментов гидролиза серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, так и с нарушением захвата серотонина в тромбоцитах в связи с дефектом мембранного переносчика серотонина (SERT) и нарушением метаболизма серо-

тонина поврежденными эндотелиальными клетками [20–22]. Повышение концентрации основного метаболита серотонина 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом свидетельствует о его активности и может быть следствием усиленного распада высоких концентраций серотонина под действием моноаминоксидазы, с одной стороны, и снижением скорости клубочковой фильтрации, с другой. Нарушение метаболизма серотонина, возможно, связано с повреждением эндотелиальной выстилки, которое наблюдается у детей с гемолитико-уремическим синдромом. Необходимо дальнейшее изучение дисфункции эндотелия, дефектов поглощения и высвобождения тромбоцитарного и свободного серотонина у детей с гемолитико-уремическим синдромом [23, 24].

Выводы

1. Изменения содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом носят разнонаправленный характер и зависят от периода заболевания. Выявлено повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у всех детей с гемолитико-уремическим синдромом, максимальное увеличение содержания серотонина обнаружено у больных через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома ($p \leq 0,001$). Анализ содержания серотонина в тромбоцитах крови выявил достоверное его снижение у всех пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, при этом самые низкие значения данного показателя констатированы у пациентов в остром периоде заболевания.

2. Установлено, что отношение 5-ГИУК/серотонин, отражающее активность метаболизма серотонина, значительно снижено у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом. При отношении 5-ГИУК/серотонин 0,099 или ниже у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома прогнозируется развитие хронической болезни почек.

3. Сохраняющиеся высокие концентрации в плазме крови серотонина и его метаболита 5-ГИУК служат предикторами прогрессирования почечной патологии при гемолитико-уремическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026
2. Lee H., Kang E., Kang H.G., Kim Y.H., Kim J.S., Kim H.J. et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Intern Med*. 2020;35(1):25–40. DOI: 10.3904/kjim.2019.388
3. Булатов В.П., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Эмирова Х.М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016; 144. [Bulatov V.P., Makarova T.P., Samojlova N.V., Emirova H.M. Hemolytic-uremic syndrome in children. Kazan: Meditsina, 2016; 144. (in Russ.)]
4. Eddahibi S., Adnot S. The serotonin pathway in pulmonary hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006; 99(6): 621–625
5. Dziegiel P., Suder E., Surowiak P., Jethon Z., Rabczyński J., Januszewska L. et al. Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat. *J Pineal Res* 2002; 33(2): 95–100. DOI: 10.1034/j.1600-079x.2002.02902.x
6. Kobayashi S., Satoh M., Namikoshi T., Haruna Y., Fujimoto S., Arakawa S. et al. Blockade of serotonin 2A receptor improves

- glomerular endothelial function in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12 (2): 119–125. DOI: 10.1007/s10157-007-0011-8
7. Лычкова А.Э., Хощенко Ю.А., Осипов П.Г., Фентисов В.В. Влияние серотонина на структурно-функциональное состояние почек: Обзор литературы и собственные данные. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация* 2016; 12 (233): 22–26. [Lychkova A.E., Hoshchenko Yu.A., Osipov P.G., Fentisov V.V. The effect of serotonin on the structural and functional state of the kidneys: A review of the literature and own data. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmaciya* 2016; 12 (233): 22–26. (in Russ.)]
 8. Jones S., Jones S., Phillips A.O. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implications for diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59(5): 1739–1749. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590051739.x
 9. Hamasaki Y., Doi K., Maeda-Mamiya R., Ogasawara E., Katagiri D., Tanaka T. et al. A 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, sarpogrelate, reduces renal tubulointerstitial fibrosis by suppressing PAI-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(12): F1796–803. DOI: 10.1152/ajprenal.00151.2013
 10. Fong J., Kaplan B. Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: Evidence for platelet 'exhaustion'. *Blood* 1982; 60: 564–569
 11. Pareti F., Capitanio A., Mannucci L., Ponticelli C., Mannucci P. Acquired dysfunction due to the circulation of 'exhausted' platelets. *Am J Med* 1980; 69: 235–239
 12. Edefonti A., Bettinelli A., Mondonico P., Appiani A., Picca M., Cossu M. et al. Intraplatelet serotonin in children with the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1985; 23: 207–211
 13. Walters M.D., Levin M., Smith C., Nokes T.J., Hardisty R.M., Dillon M.J., Barratt T.M. Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33(1): 107–115. DOI: 10.1038/ki.1988.17
 14. Лычкова А.Э. Механизмы развития серотонинергического синдрома. *Успехи физиологических наук* 2009; 40(2): 47–71. [Lychkova A.E. Mechanisms of development of serotonergic syndrome. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2009; 40(2): 47–71. (in Russ.)]
 15. Elghozi J.L., Laude D. Le. 5-HIAA: perspectives in nephrology. *C R Seances Soc Biol Fil* 1989; 183(1): 8–25. French
 16. Lee H.S., Kim S.M., Jang J.H., Park H.D., Lee S.Y. Serum 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Ratio of 5-Hydroxyindoleacetic Acid to Serotonin as Metabolomics Indicators for Acute Oxidative Stress and Inflammation in Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(6): 895. DOI: 10.3390/antiox10060895
 17. Pawlak D., Domaniewski T., Znorko B., Oksztulska-Kolanek E., Lipowicz P., Doroszko M. et al. The impact of peripheral serotonin on leptin-brain serotonin axis, bone metabolism and strength in growing rats with experimental chronic kidney disease. *Bone* 2017; 105: 1–10. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.004
 18. Sebeková K., Raucinová M., Džurík R. Serotonin metabolism in patients with decreased renal function. *Nephron* 1989; 53(3): 229–232. DOI: 10.1159/000185749
 19. Lichtman A. Platelets and mast cells say “HIAA” to welcome in neutrophils. *Sci Immunol* 2022; 7(70): eabq1730. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq1730
 20. Lood C., Tydén H., Gullstrand B., Klint C., Wenglén C., Nilsson C.T. et al. Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015; 10(4): 125–109. DOI: 10.1371/journal.pone.0125109
 21. Parbtani A., Frampton G., Yewdall V., Kasai N., Cameron J.S. Platelet and plasma serotonin in glomerulonephritis. III: The nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1980; 14(4): 164–172
 22. Mindubayeva F., Niyazova Y., Nigmatullina R., Kabiyeva S., Salikhova Y. The system of serotonin and its metabolism in platelets in children with congenital heart defects of an early age. *Georgian Med News* 2020; 298: 42–46
 23. Adaway J.E., Dobson R., Walsh J., Cuthbertson D.J., Monaghan P.J., Trainer P.J. et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(5): 554–560. DOI: 10.1177/0004563215613109
 24. Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Кудрин В.С., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С., Маратов Д.И. и др. Показатели уровня серотонина, катехоламинов и их метаболитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей. *Практическая медицина* 2022; 20(2): 92–97. [Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Kudrin V.S., Davliyeva L.A., Melnikova Yu.S., Marapov D.I. et al. Indicators of the level of serotonin, catecholamines and their metabolites in hemolytic-uremic syndrome in children. *Prakticheskaya meditsina* 2022; 20(2): 92–97. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.