

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БОЛАЛАРДА ЎТКИР БУЙРАК ШИКАСТЛАНИШИНИ
ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ****З. А. Исмоилова, З. Б. Тажиева, Н. Т. Ражабова**

Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали, Урганч, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: NGAL, COVID-19, ўткир пиелонефрит, ўткир тубулоинтерстициал нефрит, цитокин профили.
Ключевые слова: NGAL, COVID-19, острый пиелонефрит, острый тубулоинтерстициальный нефрит, цитокиновый профиль.
Key words: NGAL, COVID-19, acute pyelonephritis, acute tubulointerstitial nephritis, cytokine profile.

Тадқиқотларимиз натижасида COVID-19 фонида ривожланувчи ўткир буйрак патологияли болаларнинг пешобдаги нейтрофил желатиназа (NGAL) билан ассоциацияланган, липоколин-2 ни аниқлашнинг клиник ва ташхисловчи аҳамияти аниқланди. Ренал патологияни ривожланишида ФНО- α , γ -ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-6 ларнинг патогенетик роли баҳоланди ва COVID-19 фонида болалардаги буйракларнинг функционал ҳолат кўрсаткичлари билан ўзаро корреляцион алоқаси аниқланди.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**З. А. Исмоилова, З. Б. Тажиева, Н. Т. Ражабова**

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан

В результате наших исследований определена клинико-диагностическая ценность выявления липоколи-на-2, связанного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ), в моче детей с острой патологией почек, развивающейся на фоне COVID-19. Оценена патогенетическая роль ФНО- α , γ -ИНФ, ИЛ-4, ИЛ-6 в развитии патологии почек, а также установлена корреляция с показателями функционального состояния почек у детей на фоне COVID-19.

**COMPARATIVE ASSESMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN
ON THE BACKGROUND OF COVID-19****Z. A. Ismailova, Z. B. Tajiyeva, N. T. Rajabova**

Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan

As a result of our studies, we determined the clinical and diagnostic value of detecting lipocolin-2 associated neutrophil gelatinase (NGAL) in the urine of children with acute kidney injury developing on the background of COVID-19. The pathogenetic role of TNF- α , γ -INF, IL-4, IL-6 in the development of renal pathology was evaluated, and the correlation with the indicators of the functional state of kidneys in children against COVID-19 was established.

Долзарблиги. Коронавирус-2 оғир ўткир респиратор синдроми (SARS-CoV-2) буйракларни ҳам ўз ичига олган ҳолда, барча органларни шикастловчи бутун жаҳон соғлиқни саклашида янги муаммо бўлиб ҳисобланади. Мазкур инфекция фонидаги буйраклар ҳолати тўғрисидаги аксарият ҳисоботлар асосан катта ва кекса ёшлилар ўртасида ўтказилган бўлиб, болалар ўртасидаги бу каби тадқиқотлар яққа ҳолдагина учрайди [1,2]. Якуний босқичдаги буйрак касалликлари (ESRD), айниқса у коронавирус инфекцияси билан боғлиқ бўлса, ҳаёт учун хатарли ҳолат бўлиб ҳисобланади. Ҳозирги вақтда COVID-19 нинг бирламчи инфекцияси натижасида буйракларнинг бевосита ички шикастланишидан ЎБШ ва COVID-19 инфекциясидан кейин MIS-C дан болаларда БЎШ пайдо бўлишини дифференциацияси бўйича фаол тадқиқотлар олиб борилмоқда, бунда ушбу икки ҳолатнинг клиник ўзига хосликлари бир бирига мос келади [5,7]. Этиологик омил таъсири остида келгусида улар томонидан тажоввузкор цитокинларни ажралиб чиқиши, интерстицияда мавжуд бўлган, резидент макрофагларнинг стимули юзага келади.

Яллиғланиш ўчоғида иммун ҳужайралар, макрофаглар ва ҳужайралараро матриксада яллиғланиш медиаторларини бир вақтда ҳосил бўлиши ва ажралиб чиқиши юзага келади, бу эса битта якуний натижани ташкил этади, у барча экстрацеллюляр ўзаро таъсирларни шақклантиради. Фибробластлар стимулланган иммун ҳужайралар ва тажоввузкор цитокинлар, маҳаллий макрофаглар, ангиотензин-II ларни интерстицияда тўпланиши билан фаоллашади. Ушбу босқичда маҳаллий макрофаглар ёки тубуляр ҳужайраларнинг ўзи томонидан ҳосил қилинадиган ўсишнинг цитокинли омили муҳим аҳамиятга эга [3,4].

Бундан келиб чиқадики, бир қатор тадқиқотларда аниқланган тажоввузкор цитокинларни ушбу ҳужайраларни ажралиб чиқиши билан стимуляцияси тубулоинтерстициал бузилишларни ҳосил бўлишида тубуляр ҳужайраларнинг шикастланишида асосий феномен

бўлиб ҳисобланади ва уларни маҳаллий медиатор сифатида муҳим аҳамиятини белгилаб беради. Шундай қилиб, пешобда цитокинларни аниқланишда ПТИШни ўрганишни энг аниқ усули, зардобда аниқланишида эса у мураккаб ташҳислаш вазиятларида қўлланилади.

Касалхонага тушган барча COVID-19 ўтказган беморлардаги ренал функциялар устидан назорат олиб бориш керак, бунда нефротоксик воситаларни қўллаш ва гиповолемика каби буйраклар функциясини ёмонлаштирувчи механизмларни ривожланишини олдини олиш лозим.

Тадқиқот объекти ва текшириш усуллари. Тадқиқотимизда 2020-2023 йиллар давомида Хоразм вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази (ВБКТТМ) нинг нефрология бўлимида даволанган буйракларнинг тубулоинтерстициал шикастланиши бўлган ва Covid-19 ўтказган 132 нафар бемор болалар бўлди.

Беморлар икки гуруҳга тақсимланди, уларнинг ҳар бири эса ўз навбатида яна иккитадан кичик гуруҳларга ажратилди. Биринчи гуруҳга ўткир пиелонефритли болалар киритилган бўлиб (n=65), бу ерда 1-кичик гуруҳни анамнезида Covid-19 мавжуд бўлмаган 30 нафар болалар, 2-гуруҳни эса Covid-19 билан оғриган ЎПли 35 нафар болалар ташкил этди.

Иккинчи гуруҳга ўткир тубулоинтерстициал нефрит (n=67) билан оғриган беморлар киритилган бўлиб, шунингдек улар ҳам иккита кичик гуруҳларга тақсимланди. Барча беморларда патологик жараённинг ўткир кечиши ташҳисланди (100%).

Умумклиник – анамнез, қўрик, қон ва пешоб таҳлили, асбоб ускуналар ёрдамида ўтказиладиган–эксретор урография, буйракларнинг УТТ текширув, нефросцинтиграфия, артериал босимни ўлчаш, зардоб ва пешобдаги – ИЛ - 6, ИЛ – 4, ФНО-а, у-ИНФ цитокин профилларини текшириш, пешобдаги NGALни, қон ва пешобда креатининни биокимёвий текшириш, пешобдаги ТК ва аммиакни текшириш, ПЦР, пешобни микрофлорага ва антибиотикка сезувчанликка бактериологик текшириш, статистик тадқиқот усулларида фойдаланилди.

Тадқиқот натижалари. Бизлар нейтрофилли желатиназа (NGAL) ёки сидерокалин билан ассоциацияланган махсус нейтрофил гранулалар компонентларидан бири бўлган липокалин -2 даражасини ўргандик. Аниқландики, плазмали NGAL гломерулалар томонидан яхши филтрланади, аммо кейинчалик эндцитоз туфайли проксимал тубулаларда асосан реабсорбцияланади. Бунинг натижасида эса пешобда NGALнинг “буйракли” пули ўсади, у қон оқимида тушмайди, балки пешоб билан тўлиқ чиқариб юборилади. Проксимал тубуллар шикастланганда, тўпловчи каналчалар ва Генле ҳалқасининг кўтариливи бўғинида, NGAL ни кодловчи, мРНК ҳосил бўлиши ортади. Бактериал инфекцияларни бартараф этилиши ва шикастланган, айниқса эпителиал ҳужайраларнинг пролиферациясини фаоллашиши унинг асосий вазифаси бўлиб ҳисобланади. 2-гуруҳдаги болалар пешобида NGAL нинг даражаси қиёсий гуруҳдаги болаларга нисбатан ишончли равишда юқори бўлди (мос ҳолдаги 1 мг креатинга нисбатан 110,74±1,27 ва 65,66±0,64 нг; p<0,001 (1 жадвал).

Шундай қилиб, Covid-19 фонида ривожланган ЎПда болалар пешобидаги NGAL концентрацияси қиёсий гуруҳдаги болаларга нисбатан ишончли равишда юқори бўлди (p<0,001). Ушбу тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш натижасида аниқландики, пешобдаги NGAL концентрацияси буйраклар паренхимасининг шикастланиш даражаси билан бевосита корреляцияланади, бу коронавирус инфекцияси таъсир этганида болалардаги ренал тўқиманинг энг аҳамиятли шикастланишининг ривожланишини исботлайди.

NGAL экскрециясининг ортиши фақат пешобни мусбат экмалари ва сийдик йўлларида инфекциянинг мавжудлиги билан бирга келади, бунда ишемия фонидаги – ЎТИНга хос бўлган буйраклар паренхимасидаги реперфузияда пешоб таркибида NGALнинг кам даражада намоён бўлган ортиши қайд этилди. COVID-19 нинг клиник оғир белгиларида С-реактив

1 жадвал.

Covid-19 нинг мавжудлигига боғлиқ ҳолда ЎПли беморларда NGAL нинг кўрсаткичлари.

Кўрсаткич	Соғломларда (n=20)	Даволашгача	
		1 гуруҳ (n=30)	2 гуруҳ (n=35)
NGAL, (нг/мл)	4,2±1,8	65,66±0,64 p<0,001	110,74±1,27 p<0,001

Изоҳ: p – даволашгача ва соғлом болалардаги кўрсаткичлари ўртасидаги статистик фарқлар.

оксигенинг (CRP) аҳамиятли ортиши ва гуруҳда тромбоцитлар миқдорини пасайиши қайд этилади, у цитокинли довул жараёнини ривожланишига олиб келади. Бу ҳолат интерлейкин -6 (IL-6), саратон α нинг некротизация омили (TNF- α), у-ИНФ ва яллиғланишга қарши цитокин (ИЛ-4) каби яллиғланиш олди медиаторларини ортишига олиб келади, бу эса подоцитларни бузилиши, апоптоз ва гломеруляр фиброзга олиб келади

Тажоввузкор цитокинлар ФНО-а ва у-ИНФларни қондаги концентрациясини ишончли ортишини бизлар фаол ўПли болаларда қайд этдик. Бунда 2 кичик гуруҳдаги беморлар қон зардобиди мос ҳолда ИЛ-4 олти мартадан кўпроққа, ФНО-а ўн бир мартадан кўпроққа ва у-ИНФ саккиз мартадан кўпроққа ошган даражада бўлди. ИЛ-6 нинг ўртача белгиси 7 мартага ошди ($p \leq 0,001$). Қондаги ИЛ-6 нинг энг юқори даражаси Covid-19 фонидаги ўПда 39,9 марта қайд этилди ($p \leq 0,001$).

Бизлар аниқладикки, қон зардобидидаги цитокин профилдининг бузилишлари касаллик тарихида Covid-19 га эга бўлган беморларда янада яққолроқ намоён бўлди, бу буйракларнинг яллиғланиши, қон томирларининг юқори даражадаги ўтказувчанлиги, суюқликни йўқотилиши, қорин ичи гипертензияси ва кейинчалик юзага келадиган шок туфайли юзага келадиган ўткир буйрак патологияларида цитокинли хужумнинг мавжудлиги билан боғлиқдир.

Олинган маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, фаол жараён пешобдаги ИЛ-4, ФНО-а ва у – ИНФ ларнинг аҳамиятли ошган концентрацияси билан бирга кузатилади. 1-кичик гуруҳ беморларидаги кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда ФНО-а тўрт мартага, у - ИНФ эса ўн бир мартага ошди, бунда 2 –кичик гуруҳ беморларида ушбу кўрсаткичлар 7 ва 15 мартага ошди ҳамда мос ҳолда $83,4 \pm 2,66$ ва $205,25 \pm 3,32$ пг/мл ($p \leq 0,001$) ни ташкил этди. Мазкур фонда ИЛ-4 нинг ортиши олти мартадан кўпроқни ($38,8 \pm 1,33$ пг/мл ($p \leq 0,001$)) ташкил этди.

Демак, таҳлил натижалари ИЛ-бни тубулоинтерстициал шикастланишининг ривожланишидаги тажоввузкор омил сифатидаги сезиларли ролини кўрсатади, унинг пешобдаги даражаси биринчи кичик гуруҳдаги болаларда 31,2 мартага ва 2-кичик гуруҳдаги беморларда эса 38,5 мартага юқори бўлди. ГИТнинг камроқ намоён бўлган шикастланишларида ИЛ-6 нинг янада аҳамиятли даражаси тубулоинтерстициал шикастланишларни ўсиб бориш чегараси бўйича унинг кўрсаткичларини пасайиши SARS-COV-2 вирусининг мавжудлиги сабабли, каналчалар функцияси шикастланганда пешоб билан цитокинлар экскрециясини ортишини кўрсатади, бу эса проксимал тубулнинг шикастланишига олиб келади. Бизлар 1-кичик гуруҳ беморларида яллиғланишга қарши ИЛ-4 даражасини соғлом болалардаги белгиларга ($5,73 \pm 2,48$ пг/мл), нисбатан солиштирилганда беш мартадан кўпроққа ортанлигини ($28,90 \pm 1,27$ пг/мл, ($p \leq 0,001$)) аниқладик, бу ФНО-а ва у-ИНФ даражаларини ортиши (деярли тўққиз ва етти марта) билан бирга кузатилди. ўПнинг фаол фазасидаги бир хилдаги кўрсаткичлар билан қиёсланганда, статистик ишончли фарқлар фақат ФНО-а бўйича аниқланди. ўТИНда унинг концентрацияси янада юқори даражаси билан фарқланди.

Бундан келиб чиқадики, зардобда ҳам, пешобда ҳам ўТИНли болаларда ўрганилаётган цитокинлар ортади. Демак, 1- кичик гуруҳ беморларида ФНО-а даражаси (ўПда тўрт марта) саккиз мартагача, у-ИНФ да эса ўн мартагача назорат гуруҳ кўрсаткичларидан юқори бўлган бўлса, бу вақтда 2- кичик гуруҳ болаларида уларнинг даражасини белгилари соғлом болаларга нисбатан мос ҳолда 12 ва 14 мартага юқори бўлди.

Шуни таъкидлаб ўтиш лозимки, ИЛ-4 нинг концентрацияси назорат белгилари билан солиштирилганда (ўПда деярли уч марта) 1-кичик гуруҳ болаларида деярли етти марта юқори бўлган бўлса, бу вақтда 2-кичик гуруҳ болаларида эса бу кўрсаткич 10 мартага юқори бўлди. ИЛ-6 нинг пешобдаги концентрацияси Covid-19 фонидаги болаларда 60 мартага юқори бўлди. ($P < 0,001$). Бу лимфоцитлар хемотаксисининг аҳамиятли омили сифатида ўрганилаётган цитокиннинг ўзига хосликлари билан тушунтирилади, чунки улар Covid-19 фонидаги ўТИНни ривожланишида ренал интерстицида тўпланадиган ўта муҳим хужайралардир

Хулоса. Covid-19 ни бошидан ўтказган беморларда тубуляр функциянинг (скрининг тнекширишлар) латент шикастланишини кечишини назорат қилиш учун пешобда цитокинлар (ИЛ-6, у-ИНФ, ФНО-а, ИЛ-4) даражасини ўрганиш зарур, унинг асосида эса буйракларнинг тубулоинтерстициал тўқимасидаги пролифератив ўзгаришлари даражасини аниқлаш

ва жараённи сурункалилашиши бўйича хавф гурухларини шакллантириш мумкин. Covid-19 нинг ўпка белгилари бўлган болаларда касалликларни эрта ташхислаш ва уларни шикастланишини даволашда буйракларнинг парциал функцияларини назорат қилиш тавсия этилади. Касалликнинг фаол фазасидаги пешоб синдромини алоҳидалаш билан латент ренал патологияли беморларни аниқлаш мақсадида узок вақт мониторинг олиб бориш зарур.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмоилова З.А., Гаппарова Г.Н. Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: наблюдательное когортное ретроспективное клиническое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023;30(3):25-33. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>
2. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И., Тажиева З.Б. (2023). Клиническая характеристика и методы лабораторно-инструментального обследования у детей с острой нефрологической патологией на фоне covid-19. International bulletin of medical sciences and clinical research, 3(5), 242–248. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7983867>
3. Исмоилова З.А., & Ахмеджанова Н.А (2023). Клинико-иммунологические особенности развития острой ренальной патологии у детей на фоне covid-19. Евразийский журнал академических исследований, 3(12), 72–80. <https://in-academy.uz/index.php/ejar/article/view/24185>
4. Godfred-Cato, S.; Bryant, B.; Leung, J.; Oster, M.E.; Conklin, L.; Abrams, J.; Roguski, K.; Wallace, B.; Prezzato, E.; Koumans, E.H.; et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. MMWR Morb.Mortal. Wkly. Rep. 2020, 69, 1074–1080. [CrossRef] [PubMed]
5. Ismoilova Z.A., & Ahmedjanova N.I. (2023). The role of lipocalin-2 associated with neutrophil gelatinase (ngal) in the development of acute nephrological pathology in children against the background of covid-19. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 3(06), 151–156. <https://doi.org/10.55640/eijmrms-03-06-31>
6. Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M., Marks S.D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. Lancet Child Adolesc. Health. 2020; 4(8): e28-e29. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30178-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4)
7. Uber A.M., Sutherland S.M. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. Pediatr. Nephrol. 2020; 35(2): 213- 220. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4128-7>
8. Wu H.H.L., Shenoy M., Kalra P.A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. Children (Basel). 2021; 9(1): 3. <https://doi.org/10.3390/children9010003>