

УДК: 616.61-002.1

РОЛЬ ЛИПОКАЛИНА-2, СВЯЗАННОГО С НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЖЕЛАТИНАЗОЙ (NGAL) В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ



Исмоилова Зиёда Актамовна

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистана, г. Ургенч

КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ ЎТКАЗГАН БОЛАЛАРДА ЎТКИР НЕФРОЛОГИК ПАТОЛОГИЯНИ РИВОЖЛАНИШИДА НЕЙТРОФИЛ ЖЕЛАТИНАЗА БИЛАН БОҒЛАНГАН ЛИПОКАЛИН-2 (NGAL) НИНГ ЎРНИ

Исмоилова Зиёда Актамовна

Тошкент тиббиёт академияси Ургенч филиали, Ўзбекистон Республикаси, Ургенч ш.

THE ROLE OF LIPOCALIN-2 ASSOCIATED WITH NEUTROPHIL GELATINASE (NGAL) IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE NEPHROLOGICAL PATHOLOGY IN CHILDREN WHO HAVE SURVIVED CORONAVIRUS INFECTION

Ismoilova Ziyoda Aktamovna

Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan. Urgench

e-mail: yusupovaumida360@gmail.com

Резюме. Хоразм вилоятида яшовчи COVID-19 ўтказган болаларда ўткир пиелонефрит ва ўткир тубулоинтерстициал нефритнинг кечии хусусиятлари ўрганилди. Сийдикдаги NGAL ни аниқлаш буйрак паренхимаси шикастланишини эрта аниқлаш, дифференциал таъхис сифатини яхшилаш ва сийдик тизимининг инфекцион-яллигланиш касалликлари билан оғриган беморларни даволаш тактикасини танлаш учун қулай ва инвазив бўлмаган усулдир.

Калит сўзлар. Сийдикдаги NGAL, ўткир пиелонефрит, ўткир интерстициал нефрит, COVID-19, болалар, Ингавирин.

Abstract. We studied the features of the course of acute pyelonephritis and acute tubulointerstitial nephritis on the background of Covid-19 in children living in the region. Khorezm in modern conditions constituting the general epidemiological situation, etiology and clinical manifestations of renal pathology in children. Determination of NGAL in urine is an accessible and noninvasive method for early detection of renal parenchyma affection, for improving the quality of differential diagnosis and choosing the tactics of management of patients with microbial-inflammatory diseases of the urinary system.

Key words. NGAL in urine, acute pyelonephritis, acute interstitial nephritis, COVID-19, children, Ingavirin

Актуальность. Все больше усилий предпринимается для выяснения конкретных механизмов внутренней патофизиологии почек после острой инфекции COVID-19. Определение этих механизмов может быть сложной задачей из-за этических ограничений, связанных с рутинной биопсией почки у детей, и отсутствия в настоящее время точных неинвазивных диагностических тестов [3,4].

Из-за неспецифичности клинической симптоматики большое значение в диагностике воспалительных заболеваний мочевыделительной системы имеют лабораторные и инструменталь-

ные методы исследования. При обследовании детей с подозрением на инфекцию мочевыводящих путей следует отдавать предпочтение малоинвазивным методам с высокой чувствительностью. Трудности дифференциальной диагностики инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрита вынуждают искать новые маркеры, которые помогут установить правильный диагноз и своевременно провести необходимую терапию. Разработка и поиск новых биомаркеров мочи для верификации бактериального воспаления в почечной ткани, которое в дальнейшем может привести к развитию тубулоинтерстициального фиброза, яв-

ляется важной задачей детской нефрологии. Недавно были предложены новые потенциальные биомаркеры бактериального воспаления, в том числе интерлейкины, ферменты, простагландины, липокалин-2, связанный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), и ряд других. А. Е. Еремеевой в нефрологическом отделении Детской клинической больницы № 9 имени Г. Н. Сперанского обследовано 30 детей с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы. Автор установил, что уровень NGAL в моче у детей с активным микробно-воспалительным процессом в почечной ткани был достоверно выше, чем у детей в группе с инфекцией мочевыводящих путей, а также в группе детей с острым пиелонефритом. Установлена корреляция умеренной силы ($r=0,72$; $p<0,05$) между уровнем экскреции NGAL и величиной лейкоцитоза, а также уровнем СРБ в крови ($r=0,67$; $p<0,05$). Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения значения повышенной экскреции NGAL как одного из диагностических маркеров поражения паренхимы почек [1-2].

Цель исследования - изучить клинико-диагностическую значимость определения липокалина-2, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), в моче детей с острой патологией почек, развившейся на фоне Covid-19.

Объект и предмет исследования. Мы обследовали 132 детей, в том числе 65 детей с ОП, из них 30 с ОП без анамнеза Covid-19 и 35 с ОП на фоне Covid-19, а также 67 пациентов с острым ТИН, из них 35 с ОТИН без анамнеза Covid-19. 19 и 32 года с ИНН против Covid-19, в возрасте от 4 до 18 лет. В зависимости от методов лечения пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 20 пациентов с ОП и 17 детей с

атин, переболевших Covid-19 в анамнезе, получавших традиционные методы лечения; 2-ю группу составили 15 пациентов с ОП и 15 пациентов с ОТИН, имевших в анамнезе Covid-19 и получавших комплексную терапию. Одним из компонентов базисной терапии было этиотропное лечение.

Методы исследования. Уровень NGAL измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа (набор лабораторной медицины BioVendor) согласно инструкции производителя. Исследование проводили на автоматическом микропланшетном фотометре. Уровни NGAL в моче выражали в нанogramмах на 1 мл с пределом обнаружения $<0,1$ нг/мл. Для стандартизации показателя определяли уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче переводили в 1 мг креатинина.

Результаты исследования. Было обнаружено, что плазменный NGAL свободно фильтруется клубочками, но затем в значительной степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. По этой причине в моче преобладает «почечный» пул NGAL, синтезируемый в почках; этот пул NGAL не попадает в систему кровообращения, а полностью выводится с мочой.

Показано, что при повреждении проксимальных канальцев происходит быстрое увеличение синтеза NGAL-кодирующей мРНК в восходящем колоне петли Генле и в собирательных канальцах. Его основные функции — противодействие бактериальным инфекциям и стимуляция пролиферации поврежденных клеток, в первую очередь эпителиальных. Уровни NGAL в моче у детей 2-й группы были достоверно выше, чем в группе сравнения ($110,73 \pm 8,37$ и $65,66 \pm 3,54$ нг на 1 мг креатинина соответственно; $p<0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Показатели NGAL у пациентов с ОП в зависимости от наличия Covid-19

Показатели	В здоровых детей	До лечения	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=35)
NGAL, (нг / мл)	$4,2 \pm 1,8$	$65,66 \pm 3,54$, $p<0,001$	$110,73 \pm 8,37$, $p<0,001$

Примечание: p - статистическая разница между значениями до лечения и здоровыми детьми.

Таблица 2. Оценка NGAL у пациентов с ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

Показатели	У здоровых детей	До лечения	
		1 группа (n=35)	2 группа (n=32)
NGAL, (нг / мл)	$4,2 \pm 1,8$	$18,76 \pm 2,54$, $p<0,001$	$89,73 \pm 5,43$, $p<0,001$

Примечание: p — статистическая разница между детьми до лечения и здоровыми детьми

Таблица 3. Индекс NGAL в моче больных ОП в зависимости от применяемых методов лечения

Показатели	До лечения	После лечения	
		1 группа (n=17)	2 группа (n=15)
NGAL, (нг / мл)	$110,73 \pm 8,37$	$20,78 \pm 1,2$, $p_1<0,001$	$10,46 \pm 1,3$, $p_1<0,001$, $p_2<0,001$

Примечание: p1-достоверность различий между показателями до лечения и после терапии; p2-сравнение курсов комплексного и традиционного лечения

Таблица 4. Индекс NGAL мочи у пациентов с ОТИН в зависимости от применяемых методов лечения

Показатели	До лечения	После лечения	
		1 группа (n =17)	2 группа (n=15)
NGAL, (нг / мл)	89,73±5,43	16,78±4,2, P ₁ <0,001	7,46±1,3, P ₁ <0,001, P ₂ <0,001

Примечание: p1-достоверность различий между показателями до и после лечения больных ОТИН; p2-валидность при сравнении курсов комплексного и традиционного лечения больных ОТИН

Таким образом, концентрация NGAL в моче у детей с ОП, развившимся на фоне Covid-19, была достоверно выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). NGAL в моче напрямую коррелирует со степенью поражения почечной паренхимы, что доказывает развитие наиболее значительного поражения почечной ткани у детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

В группе детей с ОП установлена прямая корреляция средней силы ($r = 0,65$; $p < 0,05$) между уровнем экскреции NGAL и величиной лейкоцитоза, а также сильная прямая корреляция ($r = 0,75$; $p < 0,05$) между уровнем NGAL в моче и степенью поражения почечной паренхимы по результатам динамической нефросцинтиграфии не установлено.

Таким образом, повышение экскреции NGAL сочеталось только с наличием инфекции мочевыводящих путей и положительным посевом мочи, тогда как на фоне характерной для атин почечной паренхимы ишемии-реперфузии отмечалось менее выраженное увеличение NGAL в моче.

Таким образом, на фоне поражения проксимальных канальцев под влиянием коронавируса происходит ускоренный рост синтеза NGAL-образующей мРНК в восходящей части петли Генле и в собирательных канальцах. Его основная функция — устойчивость к бактериальным агентам и активация пролиферации пораженных клеток, особенно эпителиальных.

В то же время применение Ингавирина у детей привело к снижению уровня NGAL в моче в 11 раз, составив $10,46 \pm 1,3$ нг/мл, тогда как у детей 1-й группы этот показатель снизился лишь в 5 раз, до $20,0.78 \pm 1,2$ нг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

Высокая эффективность комбинированной терапии наблюдалась по динамике уровня цитокинов в сыворотке и моче у всех детей с ОП на фоне Covid-19.

Так, у детей 2-й группы на фоне применения Ингавирина наблюдалось достоверное снижение NGAL у детей в 12 раз и составило $7,46 \pm 1,3$ нг/мл ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), тогда как при традиционном лечении отмечено снижение лишь в 5 раз ($16,78 \pm 4,2$; $p_1 < 0,001$) (табл. 4).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что метод комбинированного применения препарата «Ингавирин» в комплексном лечении больных 2 группы приводит к стойкой и полной коррекции уровня NGAL в моче, наблюдаемого при атине на фоне Covid-19 у детей.

Выводы. В нашем исследовании мы определили, что уровень NGAL в моче зависит от степени поражения почечной паренхимы. Установлена положительная корреляция между экскрецией NGAL и такими показателями острой фазы, как уровень лейкоцитоза у детей с острым пиелонефритом и острым тубулоинтерстициальным нефритом на фоне Covid-19, что позволяет использовать уровень экскреции NGAL в качестве маркера острого заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения значения повышенной экскреции NGAL как одного из диагностических маркеров поражения паренхимы почек. Предложенный метод комбинированного лечения (и «Ингавирин») приводит к более быстрому восстановлению фильтрационно-реабсорбционной, аммониацидогенетической и осморегуляторной функций почек и способствует нормализации NGAL в моче.

Литература:

1. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Орехова С.Б. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, связанного с нейтрофильной желатиназой, в моче детей с микробными воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;6:60-65.
2. Ёылмаз А., Шевкетоглу Э., Гедикбаши А. и др. Раннее прогнозирование инфекции мочевыводящих путей с помощью липокалина, связанного с желатиназой нейтрофилов мочи. Педиатр Нефрол 2009; 24:12:e2387-92.
3. Ким Б.Х., Ю Н., Ким Х.Р. и др. Оценка оптимального значения липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой, в качестве скринингового биомаркера инфекций мочевыводящих путей у детей. Энн Лаб Мед 2014; 34: e354-359.
4. Караванаки К., Халиотис Ф.А., Халиотис Ф.А. Сцинтиграфию с DMSA при фебрильных инфекциях мочевыводящих путей можно не проводить у детей с низким уровнем прокальцитонина. Инфекционные болезни в клинической практике 2007; 15:6:e377-381.
5. Дун Ю, Мо Х, Ху Ю, Ци Х, Цзян Ф, Цзян Цз и др. Эпидемиология COVID-19 среди детей в Китае. Педиатрия. 2020;145(6): Лу Х, Чжан Л., Ду Х., Чжан Дж., Ли Ю., Цюй Дж. и др. Инфекция SARS-CoV-2 у детей. Н англ. Дж Мед. 2020;382(17):1663-5.

7. Сюй Ю, Ли Х, Чжу Б, Лян Х, Фанг С, Гун Ю и др. Характеристики педиатрического SARS-CoV-2 инфекции и потенциальные доказательства стойкого выделения вируса с фекалиями. *Нэт Мед.* 2020;26(4):502-5
8. Годфред-Катон, С.; Брайант, Б.; Люнг, Дж.; Ос-тер, Мэн; Конклин, Л.; Абрамс, Дж.; Рогуски, К.; Уоллес, Б.; Преццато, Э.; Куманс, Э.Х. и др. Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, у детей — США, март — июль 2020 г. *MMWR Morb.Mortal . Еженедельно. Республика* 2020, 69, 1074–1080. [Перекрестная ссылка] [PubMed]
9. Гонсалес-Дамбраускас, С.; Васкес- Ойос, П.; Кампорези, А.; Диас-Рубио, Ф.; Пиньерес-Олав, Бельгия; Фернандес-Сармьенто, Дж.; Герц, С.; Харвейн-Гидански, И.; Пьеробони, П.; Шеин, СЛ; и другие. Детская неотложная помощь и COVID-19. *Педиатрия* 2020, 146, e20201766. [Перекрестная ссылка] [PubMed]
10. Мишра Дж., Ма К., Прада А. и др. Идентификация липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой, как нового раннего биомаркера мочи при ишемическом повреждении почек. *Clin J Am Soc Nephrol* 2003; 14: e 2534–2543.
11. Коровина Н . А . Пиелонефрит . Диагностика и лечение нефропатий у детей. Под ред. М.С. Игна-

товой, Н.А. Коровиной. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 164–199. (Коровина Н.А. Пиелонефрит. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М.С. Игнатова, Н.А. Коровина (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа 2007; 164–199.)

РОЛЬ ЛИПОКАЛИНА-2, СВЯЗАННОГО С НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЖЕЛАТИНАЗОЙ (NGAL) В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Исмоилова З.А.

Резюме. Изучены особенности течения острого пиелонефрита и острого тубулоинтерстициального нефрита на фоне Covid-19 у детей, проживающих в регионе Хорезм в современных условиях, составляющих общую эпидемиологическую ситуацию, этиологию и клинические проявления патологии почек у детей. Определение NGAL в моче — доступный и неинвазивный метод раннего выявления поражения паренхимы почек, повышения качества дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения больных с микро-но-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы.

Ключевые слова: NGAL в моче, острый пиелонефрит, острый интерстициальный нефрит, COVID-19, дети, Ингавирин.