

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАМЗАЕВ КОМИЛЖОН АМИРОВИЧ

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИНИ ПРОГНОЗЛАШДА КЛИНИК-МОРФОЛОГИК
ҚОНУНИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Хамзаев Комилжон Амирович

Болаларда сурункали буйрак касалликларининг
ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик
қонуниятларини баҳолаш..... 3

Хамзаев Комилжон Амирович

Оценка клинико-морфологических закономерностей
в прогнозе прогрессирования хронических болезней
почек у детей..... 29

Khamzaev Komiljon Amirovich

Assessment of clinical and morphological patterns in
the prognosis of progression of chronic kidney diseases
in children..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАМЗАЕВ КОМИЛЖОН АМИРОВИЧ

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИНИ ПРОГНОЗЛАШДА КЛИНИК-МОРФОЛОГИК
ҚОНУНИЯТЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.DSc/Tib72 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Шарипов Алишер Мирхамидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори

Цыгин Алексей Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда статистик маълумотларга кўра болалар ва катталар орасида сурункали буйрак касалликлари учраш даражаси ортиб бормоқда, ушбу хасталикнинг беморларнинг хаёт сифати ва ижтимоий фаоллигига таъсири долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...умумлаштирилганда юқумли бўлмаган касалликлар бутун дунёдаги ўлим сабабларини 74% ини ташкил қилади, 2019 йилда буйрак касалликлари ўлим сабаблари орасида биринчи ўринни эгаллади...»¹. Сурункали буйрак касаллиги юқумли бўлмаган касалликларнинг ёмон оқибатлар билан тугашига олиб келади, шу туфайли 2030 йилга келиб юқумли бўлмаган касалликлардан юз берадиган барвақт ўлимни учдан бирга камайтириш Бирлашган Миллатлар Ташкилотининг барқарор ривожланиш мақсадларига киритилган². Болаларга сурункали буйрак касаллигига эрта ташхис қўйиш касалликда буйракда бўладиган морфологик ўзгаришларни баҳолаш, даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш, сурункали касалликларини қайтмас босқичлари ривожланишини прогнозлаш ва олдини олиш долзарб илмий муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолаш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада биринчи ва иккинчи босқичдаги сурункали буйрак касалликлари бўлган болаларда нефротик ва нефритик синдромлар кечишининг клиник хусусиятларини баҳолаш, болаларда сурункали буйрак касалликларида нефротик ва нефритик синдромларининг морфологик белгиларининг хусусиятларини, болалардаги сурункали буйрак касалликларининг клиник кечиши ва буйракларнинг морфологик кўриниши ўртасидаги ўзаро боғлиқ қонуниятларни, бирламчи нефротик синдром ва нефритик синдром, IgA нефропатияни баҳолашда популяцион текширувлар, шунингдек касалликларнинг морфологик, молекуляр-генетик хусусиятларини, стероид резистент синдромдаги генетик мутациялар, иммун жавоб, подоцитлар цитоскелети ва нефрин ипларини кодлашни тартибга солувчи генларни баҳолашга қаратилган тадқиқотлар долзарб илмий муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни самарали ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи

¹ <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.

² <https://www.undp.org/sustainable-development-goals>

тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолашни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ 6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴.

Болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, European Society of Pediatric Nephrology (Буюк Британия), International Pediatric Nephrology Association (Чехия), International Society of Nephrology (АҚШ), Asian Pediatric Nephrology Association (Ҳиндистон); Korean Society of Pediatric Nephrology (Жанубий Корея), Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Белгия), All India Institute of Medical Sciences (Ҳиндистон), Great Ormond Street Hospital (Буюк Британия), Лестер Госпитали (Буюк Британия), Пекин Университети клиникаси (Хитой), Россия диализ жамияти (Россия), Болалар нефрологларининг ижодий уюшмаси (Россия), Болалар саломатлиги бўйича Миллий тиббий тадқиқот маркази (Россия), Академик Ю.Е. Вельтищев номидаги педиатрия ва болалар жарроҳлиги илмий-тадқиқот клиник институти (Россия) ҳамда Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, Болалар миллий тиббиёт маркази, Тошкент педиатрия тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

⁴Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <https://www.espn-online.org>; <https://www.theisn.org>; <https://aspna-online.org>; <https://kdigo.org>; https://kspn.org/register/2018_05/main.html; <http://www.nephro.ru>; <http://pediatriya.uz>; <https://clinic.tashpmi.uz>; <https://bmtm.uz>; <https://nczd.ru>; <https://www.aiims.edu/en.html>; <https://www.gosh.nhs.uk>; <https://pedklin.ru>; <http://pkufh.91health.net>; <https://www.leicestershospitals.nhs.uk>;

Болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: стероид резистент нефротик синдромда фокал-сегментар гломерулосклерозни аҳамияти очиб берилган (International Pediatric Nephrology Association, Чехия); стероид нефротик синдромли болаларда генетик мутацияларнинг ўрни ва аҳамияти баҳоланган (Great Ormond Street Hospital, Буюк Британия); нефротик синдромни даволашда такролимус дори воситасини самарадорлиги баҳоланган (All India Institute of Medical Sciences, Ҳиндистон); стероид резистент ва стероидга сезгир нефротик синдромларни даволашни тавсиялари ишлаб чиқилган (International Pediatric Nephrology Association, Чехия); болаларда гломерулонефритларни даволашни тавсиялари ишлаб чиқилган (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Белгия); IgA нефропатияда стероидларни, азатиоприн ва микофенолат мофетилни қўллашни самарадорлиги баҳоланган (Peking University, Хитой); IgA нефропатияни прогнозлашда ва даволашда Оксфорд MEST-C шкаласини қўллашни аҳамияти очиб берилган (Korean Society of Pediatric Nephrology, Жанубий Корея); сурункали буйрак касаллигида болалардаги генетик ўзгаришларни аҳамияти, нефротик синдромни даволашда микофенолат мофетилни таъсири исботланган (Болалар саломатлиги бўйича Миллий тиббий тадқиқот маркази, Россия); IgA нефропатияни прогнозлаш усулларини болалар учун қўллаш усуллари ишлаб чиқилган (International Society of Nephrology, АҚШ); кунлик рацион таркибидаги нутриентив ўзгаришларнинг моддалар алмашинуви касалликлари асоратлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлиги исботланган (University of Catania, Италия); ОАТР 2Б1 овқат қўшимчаларининг ичак ингибитори сифатидаги дори воситаси ўрнидаги вазифаси исботланган (University of Helsinki, Финляндия); овқат рацион таркибида ишлатиладиган биологик фаол қўшимчаларнинг биологик хавфсизлигини таъминлашга қаратилган ҳуқуқий меъёрий базаси ишлаб чиқилган (University of South Dakota State University, АҚШ); ош тузини организмда чиқариб ташлаш хусусиятлари очиб берилган; овқат қўшимчаларининг ортиқча истеъмол қилиниши натижасида юзага келадиган ортиқча тана вазни ва семириш аҳолининг меҳнат қобилиятини пасайтириши, сурункали касалликларнинг ривожланиши ҳамда эрта ўлимга олиб келиш ҳолатлари исботланган (Ewha Womans University (Жанубий Корея), University of Québec (Канада), National Institute of Nutrition (Ҳиндистон), National Institute of Health and Nutrition (Япония), Биринчи Москва давлат тиббиёт университети (Россия); (University of Oslo, Норвегия); болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолашни такомиллаштирилган (Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон).

Дунёда болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолаш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: стероид резистентликда беморлар қони ёки пешобда буйраклар зарарланишини маркерларини, буйрак биопсиясида фокал сегментар склерозни,

иммунофлюоресцент микроскопда иммун депозитларни, MEST-C шкаласини кўллашни аҳамиятини асослаш; болаларда сурункали буйрак касалликлари кечишининг морфологик вариантларига кўра патогенетик даволаш самарадорлик даражасини баҳолаш тартиби ишлаб чиқиш; узоқ муддатли катамнестик кузатув асосида болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланиши учун хавф омиллари ўрнини асослаш; касалликнинг кечиши ва оқибатларини назорат қилиш учун болаларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг клиник-морфологик мезонларини ишлаб чиқишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда сурункали буйрак касаллигини даволаш ва прогнозлашни такомиллаштириш бўйича халқаро болалар нефрологлари ассоциацияси томонидан стероид резистент ва стероидга сезгир нефротик синдромларни ташхислаш ва даволашни тавсиялари ишлаб чиқилган (Trautmann A., 2020; Trautmann A., 2022), аммо стероид резистент нефротик синдром ва IgA нефропатияни даволаш ва уларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини секинлаштириш бўйича ягона фикр ҳанузгача мавжуд эмас. Иммун ва аутоиммун, молекуляр генетик назариялар нефротик ва нефритик синдромлар патогенезини буйракларда фокал сегментар склероз, мембраноз жараёнлар, мезангиал ва эндокапилляр пролиферация, яримойлар, сегментар склероз, каналчалар атрофияси ва склерози, цитокинлар ва CD19 ва CD20 лимфоцитларни фаоллашуви, IgAни ўз ичига олган иммун комплекслар таъсирида буйраклар коптокчаларини нобуд бўлиши билан боғлайди (Xuhui Zhong, 2023; Sean J. Barbour, 2020). Фокал сегментар гломерулосклероз ва стероид резистент нефротик синдромда беморда генетик мутациялар мавжудлиги кўрсатилган (Matthias C. Braunisch, 2021). Нефротик ва нефритик синдромларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишида тизимли глюкокортикостероид, иммуносупрессантлар – циклофосфан, такролимус ва циклоспорин А, моноклонал антитана – ритуксимаб, каби режимларининг самарадорлиги кўрсатилган (See Cheng Yeo, 2019; Małgorzata M-Wasiak 2023; Agnes Trautmann, 2023; Shuichiro Fujinaga, 2023).

МДХ мамлакатларида болаларда нефротик ва нефритик синдромларни диагностикаси, даволашнинг ва уларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини прогнозлашни турли жиҳатлари бўйича бир қанча тадқиқотлар ўтказилган, стероид резистент ва стероидга сезгир нефротик синдромни даволаш бўйича янгиланган клиник тавсиялари пайдо бўлган, стероид резистент нефротик синдромда, доимий протеинурия ва гематурияларда генетик мутацияларнинг аҳамияти аниқланган (Цыгин А.Н., 2019). Сурункали буйрак касаллиги ривожланишида просклеротик биомаркерлар, цистатин С, эндотелийнинг дисфункцияси, плазминоген-1-АГ активатори ингибитори, матрикс металлопротеазалар ҳисса кўшиши тушунтирилган (Комарова О.В., 2016). Ҳозирги вақтда жамланган адабиёт маълумотларига кўра, нефротик ва нефритик синдромларда ҳамда уларнинг турли морфологик вариантлари ва кечишларида буйрак омон қолишини башорат қиладиган сурункали буйрак касаллигининг хавф омилларини

аниқловчи ягона ёндашув ишлаб чиқилмаган. Стероидлар ва турли иммуносупрессантлар ёрдамида нефритик ва нефротик синдромни даволашнинг турли тартибларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар, шунингдек, болаларда нефритик синдромни даволашнинг умумий тан олинган тактикалари тўлиқ ёритиб берилмаган.

Мамлакатимизда аҳолининг турли қатламлари орасида сурункали буйрак касалликларини самарали ташхислаш, даволашнинг замонавий технологияларни қўллаш ва олдини олиш борасида қатор муаллифлар илмий тадқиқотлар олиб боришган (Б.Т.Даминов, М.А.Сабиров, Ш.С.Абдуллаев, М.М.Каримов, Д.А.Эгамбердиева, А.Л.Аляви, К.М. Даминова, 2022), бироқ, болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолаш такомиллаштирилмаган.

Болаларда сурункали буйрак касаллигини эрта аниқлаш, даволаш ва унинг ривожланишини профилактика чора тадбирлари самарадорлигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар амалга оширилмаган. Сурункали буйрак касаллиги ривожланишини прогнозлаш учун қулай предикторларни ишлаб чиқиш, хавф омилларини, нефротик ва нефритик синдромда морфологик ўзгаришларни хусусиятларини, IgA нефропатияда ўзига хос клиник белгиларни ўрганиш, нефротик синдром ва IgA нефропатияда даволаш режимларини танлаш, касалликнинг ривожланиш даражаси, аниқланган морфологик ўзгаришларни прогностик аҳамиятини ўрганиш, беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш, даволаш чора-тадбирлари тактикасини такомиллаштириш замонавий тиббиётнинг амалий жиҳатдан энг муҳим ва долзарб муаммоси бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот режаси бўйича №01.980006703 «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларнинг диагностикаси, давоси ва профилактикаси» (2018-2022 йй.) илмий тадқиқот мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда сурункали буйрак касаллигининг ривожланиши ва кечишини қонуниятларини аниқловчи клиник ва морфологик предикторларни ўтказилган даволаш натижаларига боғлиқ равишда ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали буйрак касалликлари бўлган болаларда нефротик ва нефритик синдромлар кечишининг клиник хусусиятларини баҳолаш;

болаларда сурункали буйрак касалликларида нефротик ва нефритик синдромларининг морфологик белгиларининг хусусиятларини баҳолаш;

болалардаги сурункали буйрак касалликларининг клиник кечиши ва буйракларнинг морфологик кўриниши ўртасидаги ўзаро боғлиқ қонуниятларни баҳолаш;

болаларда сурункали буйрак касалликлари кечишининг морфологик вариантларига кўра, патогенетик даволаш самарадорлик даражасини баҳолаш;

узоқ муддатли катамнестик кузатув асосида болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланиши учун хавф омилларини баҳолаш;

касалликнинг кечиши ва оқибатларини назорат қилиш учун болаларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг клиник-морфологик мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий марказида 2010-2022 йилларда ва Болалар миллий тиббиёт марказида 2021-2022 йилларда даволанган 238 нафар сурункали буйрак касаллиги билан хасталанган бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор болаларнинг веноз қони ҳамда қон зардоби, морфологик текширув учун буйрак биоптати материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, иммунологик, морфологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали буйрак касаллигини нефротик ва нефритик синдромининг клиник ва морфологик вариантларида иммунодепрессант даволашда хасталикнинг ижобий башоратига тўсқинлик қилувчи стероидга резистент нефротик синдромли болалар сонининг юқорилигини (49%) буйрак биопсиясида фокал-сегментар гломерулосклероз ва мембраноз нефритнинг морфологик белгиларини мавжудлиги исботланган;

болаларда бирламчи гломерулопатиялар қўламида биопсияда IgA нефропатия ва минимал ўзгаришли касалликнинг устунлиги аниқланган ҳамда IgA нефропатиянинг 44% ва минимал ўзгаришли касалликнинг 34% ҳолатларида сурункали буйрак касаллигининг қайтмас босқичлари ривожланиши исботланган;

болаларда тез қайталовчи ва стероидга резистент нефротик синдромни преднизолон, микофенолат мофетил, такролимусдан иборат комбинацияланган иммуносупрессия билан даволашнинг юқори самара бериши, даволашнинг ишлаб чиқилган хавфсиз усулларида фойдаланиш болаларда сурункали буйрак касаллигини прогностлаш имкониятини яратиши исботланган;

IgA нефропатиянинг “яримойли”, мезангиал пролиферацияли ва эндокапилляр пролиферацияли шаклларида стероид даволаш фонида метилпреднизолон ва циклофосфан пулс-терапиялари, микофенолат мофетил билан даволашнинг энг юқори самарадорлиги ишончли равишда асосланган, фокал-сегментар гломерулосклероз ва С3-гломерулопатия морфологик белгилари бўлган болаларда эса қўлланиладиган иммуносупрессив даволаш тартибларидан қатъи назар энг кам самарадор бўлиши исботланган;

MEST шкаласи бўйича баҳолаш жараёнига башоратлаш мезонлари сифатида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги, артериал қон босими ва протеинурияни дастлабки кўрсаткичларини қўшилиши болаларда сурункали буйрак касаллигининг қайтмас босқичларининг ривожланиш хавфини сезиларли даражада камайишига олиб келганлиги, болаларда

стероидга резистент нефротик синдром, тез қайталанувчи нефротик синдром ва IgA нефропатияси комбинацияланган иммуносупрессив терапияга сезгир бўлганда 3, 6, 9 ва 12 йиллик ремиссияга эришиш сурункали буйрак касаллигининг ривожланиши учун ижобий натижани олдиндан белгилаб бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

соғлиқни сақлаш амалиётида нефротик ва нефритик синдромларда сурункали буйрак касаллигининг қайтмас босқичлари ривожланишини секинлаштириш учун ишлаб чиқилган клиник ва морфологик мезонлар асосланган;

тиббиёт муассасалари учун болаларда стероидга резистент нефротик синдром, тез қайталанувчи нефротик синдром ва IgA нефропатияда сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг ривожланишини сезиларли камайтирувчи стероид терапияси билан комбинацияланган иммуносупрессив даволанишни қўллаш тартиби асосланган;

нефротик ва нефритик синдромлар кечишида сурункали буйрак касаллигининг 3 - ва ундан юқори даражалари ривожланишини прогноз қилувчи клиник-морфологик предикторлари асосланган;

касалликнинг иммунологик, клиник ва морфологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда нефротик ва нефритик синдромлар учун ишлаб чиқилган нефропротектив ва иммуносупрессив давонинг индивидуал ёндашув усулларининг самарадорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, морфологик қонуниятларини баҳолашда клиник, биокимёвий, иммунологик, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда нефротик ва нефритик синдромларни прогноз қилишда морфологик текширишнинг натижасида ушбу синдромларда комбинацияланган иммуносупрессив терапияни қўллаш қўлами кенгайтирилиши сурункали буйрак касаллигининг қайтмас босқичлари ривожланишининг олдини олиши, IgA нефропатиянинг прогнозлашда MEST шкаласининг прогностик аҳамияти ишлаб чиқилиши, нефротик ва нефритик синдромларда сурункали буйрак касаллигининг салбий прогнозини белгиловчи клиник ва морфологик предикторларни аҳамияти аниқ белгилаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти морфологик текширишлар орқали болаларда нефротик ва нефритик синдромларни даволашга индивидуал

ёндашувни таклиф қилинганлиги, нефротик синдромнинг фокал-сегментар гломерулосклероз морфологик вариантыда преднизолон, микофенолат мофетил, такролимус дори воситаларидан иборат комбинациялашган давони тавсия этилганлиги, нефритик синдромнинг ва IgA нефропатиянинг протеинурия, гематурия, шиш, артериал гипертензия билан кечувчи шаклларида стероид даволаш фонида метилпреднизолон ва циклофосфан пулс-терапиялари, микофенолат мофетил билан даволашни тавсия этилганлиги, нефритик ва нефротик синдромли болаларни даволаш учун таклиф қилинган схемалар ёрдамида бемор болаларда клиник ҳолатни барқарорлаштирилиши, буйрак фаолияти кўрсаткичларига ижобий таъсир қилиши, касалликнинг ремиссия даврининг узайиши ва сурункали буйрак касаллиги қайтмас босқичларни ривожини олдини олиши, иқтисодий сарф-харажатларни қисқартирилиши, тез қайталанувчи нефротик синдромнинг минимал ўзгаришли морфологик шаклларида такролимус ва микофенолат мофетил препаратларини таъсири самарадорлиги, ушбу даволаш усулларини педиатрия амалиётида кенг қўллаш имконияти яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти эксперт кенгашининг 2023 йилдаги 28 майдаги 03/35 - сонли хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2023 йил 12 январдаги 03/54 -сонли хати юборилган):

биринчи илмий янгилик: сурункали буйрак касаллигини нефротик ва нефритик синдромининг клиник ва морфологик вариантларида иммуно-депрессант даволашда хасталикнинг ижобий башоратига тўсқинлик қилувчи стероидга резистент нефротик синдромли болалар сонининг юқорилигини (49%) буйрак биопсиясида фокал-сегментар гломерулосклероз ва мембраноз нефритнинг морфологик белгиларини мавжудлиги Самарқанд вилояти Болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 14.02.2022 йилдаги 21-сонли буйруқ ва Болалар миллий тиббиёт маркази бўйича 13.05.2022 йилдаги I-09/32-ich сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: - стероид резистент нефротик синдром ва тез қайталанувчи нефротик синдром ёки нефритик синдром мавжуд болаларда буйрак биопсиясида фокал сегментар гломерулосклероз, мембраноз нефрит ёки минимал ўзгаришларни аниқланиши, нефритик синдромда эса IgA нефропатия, фокал сегментар гломерулосклероз, минимал ўзгаришларни, мезангиопролифератив гломерулонефрит, С3-нефропатияни аниқланиши ушбу касалликларда таклиф этилган комплекс ёндашувдан фойдаланиш ва сурункали буйрак касалликларини ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилаш орқали уларда буйракларни омон қолиш муддатларини узайтириш имкониятини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: нефротик ва нефритик синдромларда бемор болаларни шифохонада қолиш муддати 21 кундан 17 кунгача қисқартиртилган, ҳар бир беморга 4 кун учун сарфланадиган 1 360 800 сўм, 60 нафар бемор ҳисобидан умумий 81 648 000

сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** нефритик ва нефротик синдромли болаларда ташхислаш ва даволашни яхшилаш, 1 нафар беморнинг 1 куни ҳисобига бюджет маблағларини 340 200 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: болаларда бирламчи гломерулопатиялар кўламида биопсияда IgA нефропатия ва минимал ўзгаришли касалликнинг устунлиги аниқланган ҳамда IgA нефропатиянинг 44% ва минимал ўзгаришли касалликнинг 34% ҳолатларида сурункали буйрак касаллигининг қайтмас босқичлари ривожланиши Самарқанд вилояти Болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 14.02.2022 йилдаги 21-сонли буйруқ ва Болалар миллий тиббиёт маркази бўйича 13.05.2022 йилдаги I-09/32-ich сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: - тез қайталанувчи нефротик синдромда биопсияда минимал ўзгаришларни аниқланиши патогенетик даво учун кальциневрин ингибиторини қўшиш орқали даволаш самарадорлигини оширади. Стероид резистент нефротик синдромда биопсияда фокал сегментар гломерулосклерозни аниқлашиши рецидив юз бермаган беморлар учун комбинирланган иммуносупрессив даво усулини қўлланилиши даволаш самарадорлигини оширади, нефритик синдромда биопсияда аниқланган IgA нефропатиянинг турларига мос патогенетик даволаш олиб борилиши сурункали буйрак касаллиги ривожланишини олдини олади, нефротик ва нефритик синдромларда таклиф этилган комбинирланган иммуносупрессив даволашдан фойдаланиш ижобий натижалар беради, даволаш сифатини яхшилади ва сурункали буйрак касаллигини қайтмас босқичларини ривожланиши секинлаштиради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: нефротик ва нефритик синдромларда бемор болаларни шифохонада қолиш муддати 21 кундан 17 кунгача қисқартиртилган, ҳар бир беморга 4 кун учун сарфланадиган 1 360 800 сўм, 60 нафар бемор ҳисобидан умумий 81 648 000 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** нефритик ва нефротик синдромли болаларда ташхислаш ва даволашни яхшилаш, 1 нафар беморнинг 1 куни ҳисобига бюджет маблағларини 340 200 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: болаларда тез қайталанувчи ва стероидга резистент нефротик синдромни преднизолон, микофенолат мофетил, такролимусдан иборат комбинацияланган иммуносупрессия билан даволашнинг юқори самара бериши, даволашнинг ишлаб чиқилган хавфсиз усулларида фойдаланиш болаларда сурункали буйрак касаллигини прогнозлаш имкониятини яратиши натижалари болаларда сурункали буйрак касаллигининг башоратлаш тартиби Самарқанд вилояти Болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 14.02.2022 йилдаги 21-сонли буйруқ ва Болалар миллий тиббиёт маркази бўйича 13.05.2022 йилдаги I-09/32-ich сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: - такролимус тез қайталанувчи нефротик синдромли болаларни даволашда ва стероид резистент нефротик синдром ҳолатларида ҳам самарадорликка эга бўлади, такролимусга сезгирлик мос равишда 66,7% ва 65,0% ни ташкил этиб, стероид

резистент ва тез қайталанувчи нефротик синдромли болаларда микофенолат мофетил ва такролимус комбинациясини қўлланилиши даволаш усули самарадорлигини 94,4% га оширади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: - нефротик ва нефритик синдромларда бемор болаларни шифохонада қолиш муддати 21 кундан 17 кунгача қисқарттирилган, ҳар бир беморга 4 кун учун сарфланадиган 1 360 800 сўм, 60 нафар бемор ҳисобидан умумий 81 648 000 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** нефритик ва нефротик синдромли болаларда ташхислаш ва даволашни яхшилаш, 1 нафар беморнинг 1 кунни ҳисобига бюджет маблағларини 340 200 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: IgA нефропатиянинг “яримойли”, мезангиал пролиферацияли ва эндокапилляр пролиферацияли шаклларида стероид даволаш фонида метилпреднизолон ва циклофосфан пулс-терапиялари, микофенолат мофетил билан даволашнинг энг юқори самарадорлиги ишончли равишда асосланган, фокал-сегментар гломерулосклероз ва С3-гломерулопатия морфологик белгилари бўлган болаларда эса қўлланиладиган иммуносупрессив даволаш тартибларидан қатъи назар энг кам самарадор бўлиши Самарқанд вилояти Болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 14.02.2022 йилдаги 21-сонли буйруқ ва Болалар миллий тиббиёт маркази бўйича 13.05.2022 йилдаги I-09/32-ich сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: - IgA нефропатиянинг “яримойли” шакли, мезангиал пролиферацияли ва эндокапилляр пролиферацияли шаклларида преднизолон қабул қилиши билан бирга метилпреднизолон ва циклофосфан пулс-терапиялари, микофенолат мофетил бирга қўллаш 56% болада сурункали буйрак касаллигини олдини олади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: - нефротик ва нефритик синдромларда бемор болаларни шифохонада қолиш муддати 21 кундан 17 кунгача қисқарттирилган, ҳар бир беморга 4 кун учун сарфланадиган 1 360 800 сўм, 60 нафар бемор ҳисобидан умумий 81 648 000 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** нефритик ва нефротик синдромли болаларда ташхислаш ва даволашни яхшилаш, 1 нафар беморнинг 1 кунни ҳисобига бюджет маблағларини 340 200 сўмга иқтисод қилиш имконини берган

бешинчи илмий янгилик: MEST шкаласи бўйича баҳолаш жараёнига башоратлаш мезонлари сифатида ҳисобланган коптокчалар фильтрацияси тезлиги, артериал қон босими ва протеинурияни дастлабки кўрсаткичларини қўшилиши болаларда сурункали буйрак касаллигининг қайтмас босқичларининг ривожланиш хавфини сезиларли даражада камайишига олиб келганлиги, болаларда стероидга резистент нефротик синдром, тез қайталанувчи нефротик синдром ва IgA нефропатияси комбинацияланган иммуносупрессив терапияга сезгир бўлганда 3, 6, 9 ва 12 йиллик ремиссияга эришиш сурункали буйрак касаллигининг ривожланиши учун ижобий натижани олдиндан белгилаб бериши тартиби Самарқанд вилояти Болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 14.02.2022 йилдаги 21-сонли буйруқ ва Болалар миллий тиббиёт маркази бўйича 13.05.2022 йилдаги I-09/32-ich

сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: - IgA нефропатияда MEST шкаласи бўйича баҳолаш жараёнида ўзгаришлар аниқланганда, беморда артериал гипертензия, протеинурия ва коптокчалар фильтрацияси тезлиги пасайиши кузатилса, ушбу белгилар касалликнинг салбий прогнозини предиктори бўлиб ҳисобланади. Болаларда нефритик ва нефротик синдромларда ўтказилган давога таъсирчанликни бўлиши ва беморда ремиссияга эришиш сурункали буйрак касаллигининг ижобий прогнозини белгилайди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: - нефротик ва нефритик синдромларда бемор болаларни шифохонада қолиш муддати 21 кундан 17 кунгача қисқартиртирилган, ҳар бир беморга 4 кун учун сарфланадиган 1 360 800 сўм, 60 нафар бемор ҳисобидан умумий 81 648 000 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** нефритик ва нефротик синдромли болаларда ташхислаш ва даволашни яхшилаш, 1 нафар беморнинг 1 куни ҳисобига бюджет маблағларини 340 200 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 12 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 182 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланиши ҳақида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича масаланинг ҳолати ҳақидаги долзарблиги таҳлил қилинган адабиётлар шарҳи берилган. Болаларда сурункали буйрак касалликларининг долзарблиги ва эпидемиологияси, этиологик тузилиши тўғрисида маълумотлар берилган. Болалардаги сурункали буйрак касалликларида морфологик ва иммуногистокимёвий кўрсаткичлар, уларнинг патогенетик даволаш тартибини аниқлашдаги, шунингдек, башоратлашдаги аҳамияти ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Буйрак биопсияси ва иммуногистохимёвий текширувнинг морфологик кўринишига қараб болаларда нефритик ва нефротик синдромни даволашнинг турли усуллари таққослаш келтирилган. Болаларда сурункали буйрак касалликлари ривожланишининг индивидуал хавфини белгиловчи мавжуд башоратловчи мезонлар батафсил таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобда 2010-2022 йилларда Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий маркази ва 2021-2022 йилларда Болалар миллий тиббиёт маркази нефрология бўлимида даволанган СБК нинг турли босқичларида буйрак шикастланишининг нозологик ташхиси қўйилган 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган 238 нафар болаларни истиқболли ва катамнестик ўрганишга асосланган тадқиқот лойиҳаси келтирилган. 238 нафар болаларнинг 146 нафарини бирламчи нефротик синдромли болалар ва 92 нафарини нефритик синдромли болалар ташкил этган. Илмий тадқиқот ТошПТИ «Шошилинич педиатрия, ҳалокатлар тиббиёти» кафедрасида олиб борилган, шу жумладан, клиник тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган Педиатрия илмий-амалий маркази ва Болалар миллий тиббиёт марказининг нефрология бўлимлари базасида олиб борилган. 238 беморлар болалардан 1 ёшдан 3 ёшгача бўлганлари 46 (19.3%) нафарни, 4 ёшдан 7 ёшгача бўлганлари 82 (34.5%) нафарни, 8 ёшдан 12 ёшгача бўлганлари 65 (27.3%) нафарни ва 13 ёшдан 18 ёшгача бўлганлари 45 (18.9%) нафарни ташкил этди. Беморлар орасида 4 ёшдан 7 ёшгача бўлган болалар (34,5%) кўпчиликни ташкил этди, улардан 49 (20,6%) нафари ўғил болалар, 33 (13,9%) нафари эса қиз болалар.

СБК билан касалланган беморлар АҚШ Миллий буйрак жамғармаси (2002) нинг сурункали буйрак касаллиги бўйича клиник кўрсатмаларига мувофиқ сурункали буйрак касаллиги босқичларига мос келадиган гуруҳларга бўлинган. Нефропатиялар кечишининг патогенетик хусусиятлари ва нозологик ташхисларни ҳисобга олган ҳолда, СБК ли болалар иккита кичик гуруҳга бўлинган: нефротик синдромли (ССНС, СРНС ва ТҚНС) 146 нафар бола ва нефритик синдромли 92 нафар бола. Нефробиопсияга кўрсатмаларни ҳисобга олган ҳолда перкутан пункцион нефробиопсия болаларда ултратовуш текшируви ва диаметри 16-18G бўлган Quick-Core типдаги игналар билан биопсия қурилмаси ёрдамида амалга оширилган. Буйрак биопсиясининг морфологик текшируви Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган урология марказида, IPSUM Pathology лабораториясида (Тошкент, Ўзбекистон), Core Diagnostics Pvt Ltd лабораториясида (Gurgaon, Ҳиндистон) ва Илсан Пэк университети клиникасида (Жанубий Корея) бажарилган. Морфологик ташхисни аниқлаш, даволаш режасини белгилаш ва касалликнинг башоратлаш мақсадида буйрак биопсияси ўтказилган. Буйрак биопсиясини ўрганишда IgA нефропатиясини баҳолаш учун MEST шкаласидан фойдаланилган. Маълумотлар базасини статистик таҳлил қилиш SPSS (v20, IBM, Chicago, IL, USA) дастури ёрдамида амалга оширилган.

Диссертациянинг «**Болаларда сурункали буйрак касаллиги кечишининг клиник хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда

болалардаги нефритик ва нефротик синдромнинг клиник кўринишини қиёсий таҳлил натижалари келтирилган. Нефротик синдромнинг биринчи белгиларининг пайдо бўлиши вақти 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган ёш жихатидан турлича бўлган. Беморларнинг асосий қисмини (38,4%) 4 ёшдан 7 ёшгача бўлганлар ташкил этган. 1-3 ёшли болалар 27,4% ни, 8-12 ёшли болалар – 19,9% ни ва 13-18 ёшлилар - 14,4% ни ташкил этган. Беморларнинг жинси бўйича ўғил болалар 71,2% ни ва қиз болалар 28,8% ни ташкил этди. Нефротик синдром кечишининг клиник хусусиятларини ўрганиш стероид резистентлигининг пайдо бўлиши 25,4% ни ташкил этишини кўрсатди, шундан 19,2% и бирламчи ва 6,2% и иккиламчи резистентлик, тез қайталанувчи стероид сезгирлик 24% ни ташкил этди. Стероидга чидамли нефротик синдром ва стероидга сезгир тез қайталанувчи нефротик синдромнинг барча ҳолатлари даволаш қийин бўлган гуруҳга мансуб 72 (49,4%) болаларда учради (1-расм).



1-расм. Бирламчи нефротик синдромли кечиши бўйича бирламчи нефротик синдромли болаларнинг тақсимланиши

Тадқиқотнинг иккинчи гуруҳига 92 нафар нефритик синдромли бола киритилган. Нефритик синдром энг кўп 8-12 ёшда (36 бола, 39,1%), энг кам 1-3 ёшда (6 бола, 6,5%) кузатилди. Нефритик синдромнинг клиник кўриниши бўлган 92 боланинг 18 нафарида (19,6%) ўткир нефритик синдром, 64 нафарида (69,6%) сурункали нефритик синдром, 10 нафарида (10,1%) ўткир IgA васкулитли нефрит кузатилган. Сурункали нефритли болалардаги ўртача ифодаланган протеинурия (қунига 1000 - 2000 мг) 35,3% ҳолларда микрогематурия билан, 23,5% ҳолларда эса макрогематурия билан кузатилган. Макрогематурияли ўткир нефротик синдромли болаларнинг 29,6% ида ва микрогематурияли сурункали нефритли болаларнинг 33,3% ида аниқ протеинурия кузатилган. Нефритик синдромнинг клиник хусусиятларини ўрганиш протеинурияли асимптоматик микрогематурия (42,4%), макрогематурия ва протеинурияли буйрақларни ўткир зарарланиши (БЎЗ) ли ўткир нефритик синдром (20,4%), протеинурия билан макрогематурия ва 2-босқичли СБК (11,9%) каби турли хил кечишларни аниқлади, шунингдек, 100% болаларда артериал гипертензия кузатилди, 52% болаларда эса умумий

шиш, 55 нафар (59,8%) болаларда 1-босқич СБК, 12 нафарида (13,0%) 2-босқич СБК ва 12 нафарида (13%) буйрақларни ўткир шикастланиши белгилари кузатилган ва коптокчалар филтрацияси тезлиги (КФТ) камайган (1-жадвал).

1-жадвал

Нефритик синдромли болаларда КФТ

СБК босқичи	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	Болалар сони	%
1	>90	55	59,8%
2	89–60	13	14,1%
3	45-59	12	13,0%
БЎЗ, олигоурия билан	45-59	12	13,0%

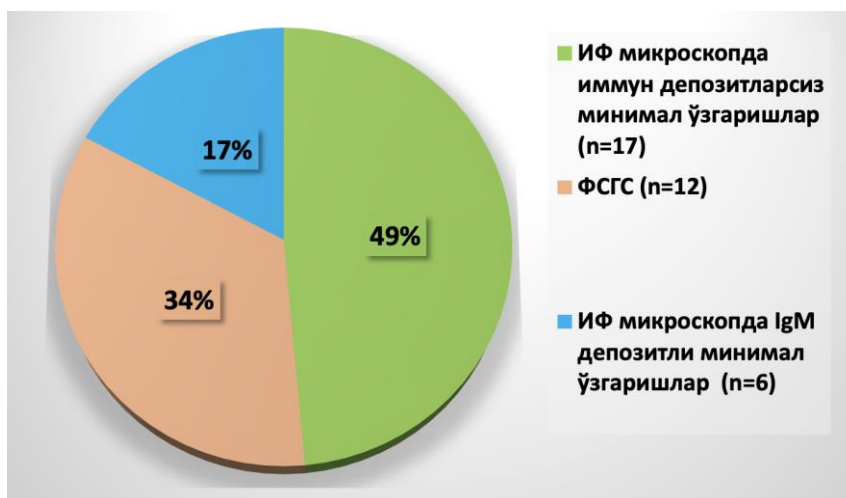
Диссертациянинг «Болалардаги сурункали буйрақ касалликларида клиник кўрсаткичларнинг ва морфологик манзаранинг корреляцияси» деб номланган тўртинчи бобда бирламчи нефротик синдром ва нефритик синдромли болаларда буйрақларнинг клиник кўрсаткичлари ва морфологик кўринишларининг корреляцияси амалга оширилган. 146 нафар нефротик синдромли болаларнинг 72 (49,3%) нафарида буйрақ биопсиясидан ўтказилди. СРНС билан касалланган болаларнинг буйрақ биопсиясининг морфологик манзарасини ўрганиш қуйидаги натижаларни кўрсатди: иммунофлюоресцент (ИФ) микроскопияда иммун депозитсиз коптокчаларнинг минимал ўзгаришлари 21 (56,8%) нафар, ФСГС 13 (35,1%) нафар, PLA2R билан ассоцирланган бирламчи мембраноз гломерулонефрит 3 (8,1%) нафар болада аниқланди (2-расм).



2-расм. СРНС билан касалланган 37 нафар боланинг нефробиопсияси натижалари

СРНС билан касалланган болаларнинг буйрақ биопсиясининг морфологик манзарасини ўрганиш қуйидаги натижаларни кўрсатди: ИФ микроскопияда иммун депозитсиз коптокчаларнинг минимал ўзгаришлари 17 (48,6%) нафар, ФСГС 12 (34,3%) нафар, ИФ микроскопияда IgM иммун депозитли коптокчаларнинг минимал ўзгаришлари 6 (17,1%) нафар болада аниқланди. ТҚНС ва СРНС ли болалардаги нефробиопсия натижалари ИФ

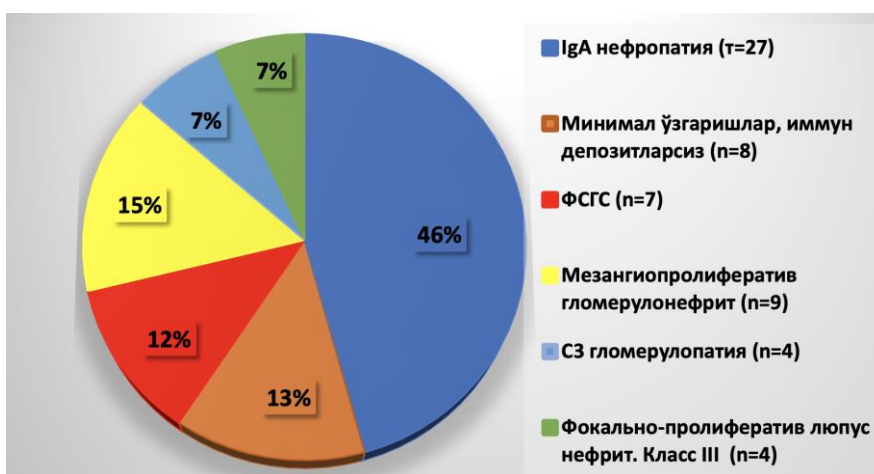
микроскопияда ҳар иккала клиник вариантларда ҳам иммун депозитсиз минимал ўзгаришлар (48,6% ва 56,8%), шунингдек, ФСГС (34,3% ва 35,1%) устунлик қилди (3-расм).



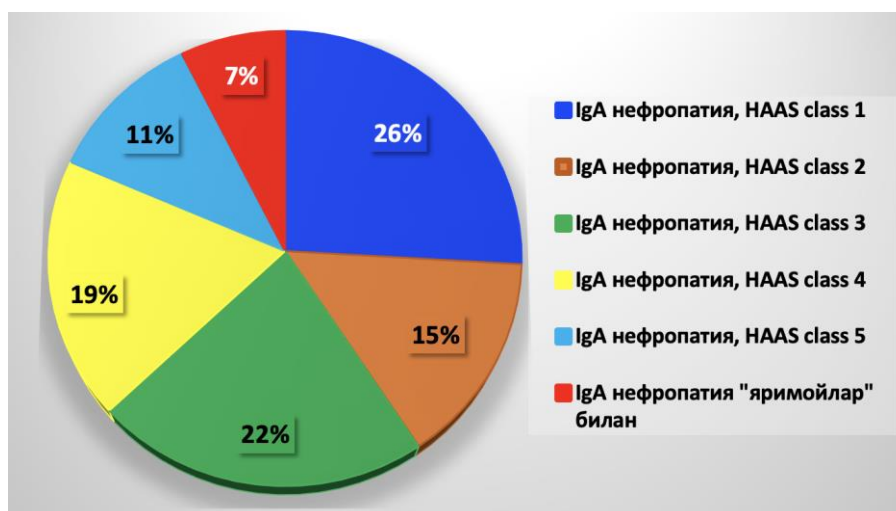
3-расм. ТҚНС билан касалланган 35 нафар боланинг нефробиопсияси натижалари

Нефротик синдромли 92 боладан 59 тасида нефробиопсия ўтказилди, бунда нефритик синдромли болалар орасида турли тоифадаги IgA нефропатияси устунлик қилди (4- ва 5-расмлар).

Буйрак биопсиясини морфологик текшириш натижаларини ўрганиш ва болаларда бирламчи нефротик синдромнинг клиник кўриниши таққослаш шуни кўрсатдики, ИФ микроскопияда стероид резистентли иммун депозитсиз минимал ўзгаришлар 56,7% ҳолларда кузатилди. ФСГС ва мембраноз нефрит ҳам клиник жиҳатдан стероид резистентлиги билан тавсифланди. Нефротик синдром тез қайталанувчи болаларда биопсиясида ҳам минимал ўзгаришлар ва ФСГС ларнинг биопсия ҳолатлари кўп учради (4- ва 5-расмлар).



4-расм. Нефритик синдромли 59 нафар боланинг нефробиопсияси натижалари



5-расм. Биопсиядаги IgA нефропатия турлари

Буйрак дисфункцияси сурункали нефритнинг IgA нефропатия сифатидаги морфологик варианты кўринишида кўпроқ учради. Ўткир ёки сурункали нефритик синдромнинг клиник кўриниши бўлган бемор болаларда ҳатто бир хил ёш тоифасида ҳам сезиларли даражада фарқ қилмасда, буйрак биопсиясини ўрганиш кенг кўламли турли натижалар бериши аниқланди.

Нефритик синдромли болаларда асосий морфологик белги IgA нефропатиясининг турли синфлари (45,8%), шунингдек коптокчаларнинг иммун депозитларсиз минимал ўзгариши (13,6%) ва ФСГС (11,9%) эканлиги аниқланди. Бу, айниқса, СБК оғир даражаларининг ривожланиш хавфи юқори бўлган IgA нефропатиясида яққол намоён бўлади. Тадқиқотимиз жараёнида IgA нефропатияси билан касалланган болаларда унинг клиник кўриниши бир хил бўлишига қарамай, буйракларнинг микроскопик тасвири нефритнинг бошқа морфологик вариантларига қараганда аниқ ўзгаришлар билан пайдо бўлганлигини аниқладик.

Диссертациянинг «**Болалар сурункали буйрак касалликларининг морфологик вариантларига қараб патогенетик даволашнинг самарадорлиги**» мавзусидаги бешинчи бобда клиник ва морфологик кўрсаткичларга кўра, болаларда сурункали буйрак касалликларида иммуносупрессив дори воситалари билан даволаш натижалари таҳлил қилинган. Циклофосфан ТҚНС ва СРНС ларда ремиссияга эришишда камроқ самарадорликни кўрсатди (мос равишда 28% ва 25%). ТҚНС ни даволашда Циклоспорин А самарадорлиги 65,0% ни, СРНС ҳолатларида эса 55,6% ни ташкил этди. Микофенолат мофетил ТҚНС ни даволашда яхши самарадорликни кўрсатди (сезгирлик 62,1% ҳолатда), аммо унинг СРНС даги самарадорлиги 24,1%ни ташкил этди. Такролимус ТҚНСли болаларни даволашда ҳам ва СРНС ҳолатларида ҳам самарадорликка эга бўлган, такролимусга сезгирлик мос равишда 66,7% ва 65,0% ни ташкил этган. Рецидивли болаларда микофенолат мофетил ва такролимус комбинацияси

ишлатилди, бу даволаш режимининг самарадорлиги энг юқори бўлган – 94,4% (2-жадвал).

12 йиллик кузатув якунигача буйракларнинг морфологик кўринишига кўра, ТҚНС ли 35 болада СБК ривожланиш тезлигини ўрганиш натижалари даволаш натижасида IgM депозитли минимал ўзгаришлар бўлган болаларда СБК нинг 3-, 4- ва 5- босқичлари ривожланиши ҳолатлари қайд этилмаганлигини кўрсатди. СБК нинг 3-, 4- ва 5- босқичлари иммун депозитсиз минимал ўзгаришларли ТҚНС билан касалланган 29,4% болалар ва ФСГС билан касалланган 58,3% болаларда ривожланган. Кузатувнинг 6-йилининг охирига келиб, 4 нафар (11,4%) болада 3-босқич СБК кузатилди.

2-жадвал.

Болаларда ТҚНС ва СРНС ларни даволашда иммуносупрессив дори воситаларининг самарадорлиги

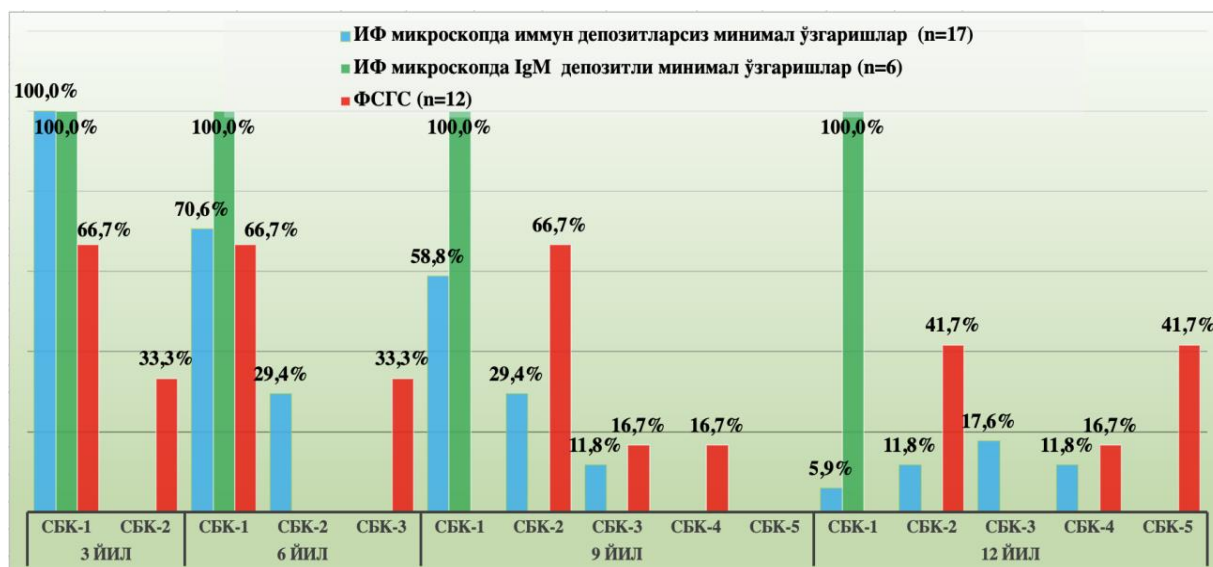
Доривоситаси	ТҚНС, 35 бола		СРНС, 37 бола		ИИ	p
	N	%	N	%		
Циклофосфан	25	100,0%	12	100,0%	5,47	<0,08
Сезгирлиги мавжуд	7	28,0%	3	25,0%	2,95	<0,03
Циклофосфанда рецидивлар сони	18	72,0%	9	75,0%	4,61	<0,06
Циклоспорин А	20	100,0%	18	100,0%	4,27	<0,06
Сезгирлиги мавжуд	13	65,0%	10	55,6%	3,57	<0,05
Циклоспорине А да рецидивлар сони	7	35,0%	8	44,4%	2,38	<0,03
Микофенолатмофетил	29	100,0%	29	100,0%	5,10	<0,06
Сезгирлиги мавжуд	18	62,1%	7	24,1%	4,82	<0,06
Микофенолатмофетилда рецидивлар сони	11	37,9%	22	75,9%	2,56	<0,03
Такролимус	18	100,0%	20	100,0%	3,82	<0,001
Сезгирлиги мавжуд	12	66,7%	13	65,0%	3,14	<0,03
Такролимусда рецидивлар сони	6	33,3%	7	35,0%	2,18	<0,03
Такролимус + Микофенолатамофетил	18	100,0%	14	100,0%	4,16	<0,003
Сезгирлиги мавжуд	17	94,4%	12	85,7%	4,13	<0,001
Такролимус + Микофенолатамофетилда рецидивлар сони	1	5,6%	2	14,3%	0,76	<0,003

Тадқиқотнинг 9-йилида 4 нафар (11,4%) болаларда СБК нинг 3- босқичи, 2 нафар (5,7%) болаларда эса СБК нинг 4- босқичи ривожланди. Кузатувнинг 12-йилига келиб, 12 нафар (34,3%) болага буйрак етишмовчилиги кўриниши билан СБК нинг қайтмас босқичи ташхиси қўйилди ва буйрак етишмовчилиги ривожланмаган 65,7% ҳолларда даволашнинг ижобий натижаларига эришилди (6-расм).

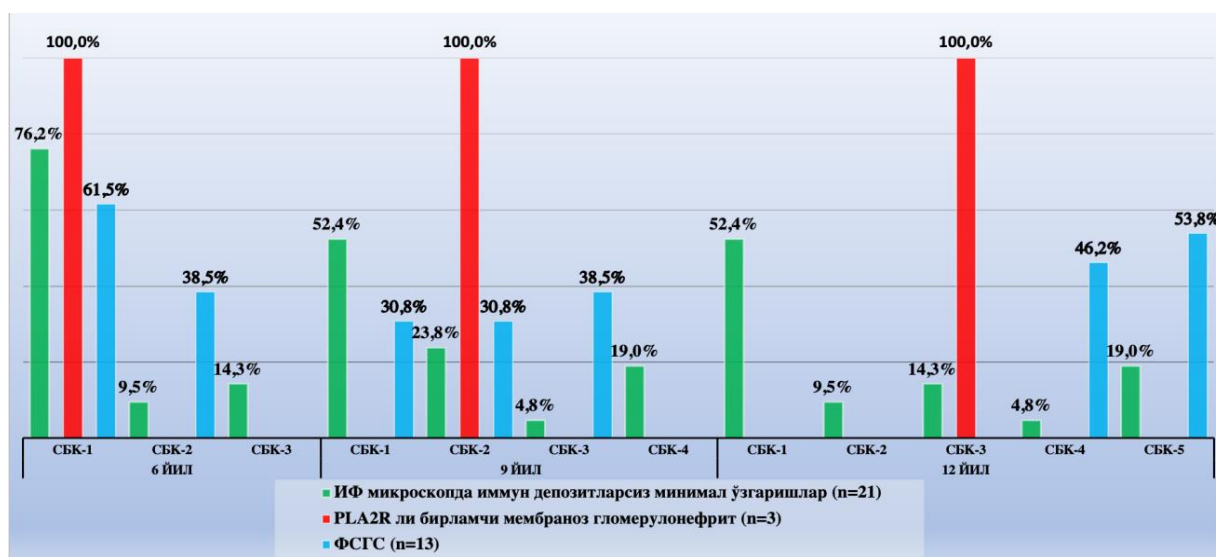
СРНСда СБК нинг қайтмас босқичларининг бошланиш тезлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, кузатувнинг 6-йилига келиб 3 нафар (14,3%) болада

(минимал ўзгаришларли 3 нафар болада) СБК нинг 3-босқичи ривожланди. Кузатувнинг 9-йилига келиб, 10 нафар (27%) болада СБКнинг 3- ва 4-босқичи ривожланди ва кузатувнинг 12-йилига келиб 24 нафар (64,9%) болаларда СБК нинг 3-, 4- ва 5-босқичлари кузатилди.

СРНС оқибати билан буйрак морфологик кўринишларидаги муносабатлар ўрганиш 12 йиллик кузатув СКД қайтмас босқичлари 38,1% иммун депозитсиз минимал ўзгаришли, 100% PLA2R ли бирламчи мембраноз гломерулонефрит ва ФСГС ли болаларда ривожланди. Даволаш самарадорлигини акс эттирган ҳолда 35,1% ҳолатларда СРНС касалликнинг 12 йил давомида СБК нинг 1- ва 2- босқичда кечиши сақланиб қолди (7-расм).



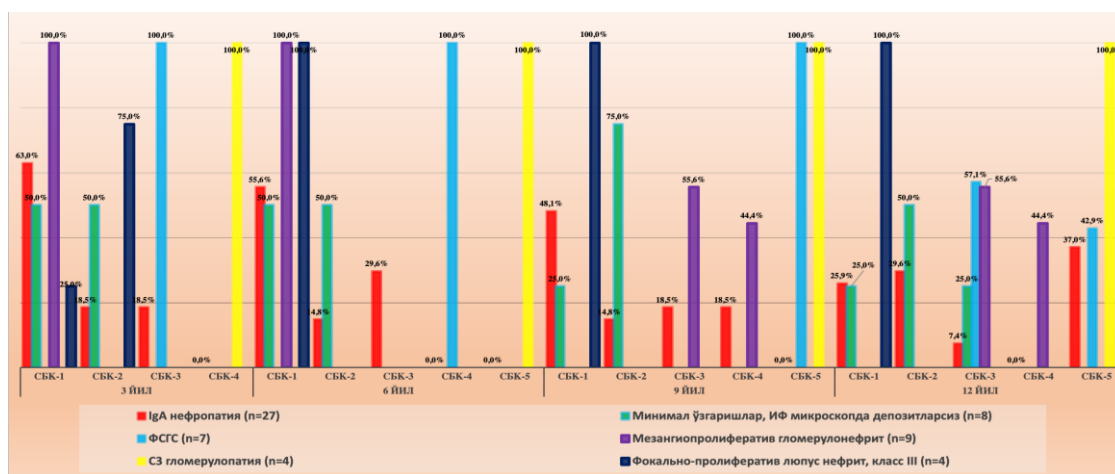
6-расм. ТҚНС билан касалланган 35 болада СБК нинг ривожланиш тезлиги



7-расм. СРНС билан касалланган 35 болада СБК нинг ривожланиш тезлиги

Биопсиядаги минимал ўзгаришлар болаларда НС нинг морфологик яхши сифатли варианты бўлишига қарамасдан, СРНС ва ТҚНС ларнинг морфологик вариантларига кўра патогенетик даволаш самарадорлигини ўрганиш шуни кўрсатдики, минимал ўзгаришлар морфологик варианты билан СБК нинг қайтмас босқичлари бўлган болаларнинг учраш частотаси 6-9 йиллик кузатув жараёнида ортди. Ушбу вазият маълум вақт ичида минимал ўзгаришларнинг ФСГС га айланиши мумкинлигини тасдиқлайди.

Морфологик кўрсаткичларига кўра нефритик синдромда буйрак омон қолиш ўрганиш, МЗПГН ли, ФСГС ли ва СЗ нефропатияли болаларнинг 100% ида, IgA ли болаларнинг 44% ида СБК нинг қайтмас босқичлари ривожланганлигини кўрсатди. Люпус нефритида СБК нинг қайтмас босқичлари ҳолатлари кузатилмаган (8-расм).



8-расм. Морфологик кўрсаткичларга кўра нефритик синдромда буйракнинг омон қолиши.

Диссертациянинг «Болаларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг клиник ва морфологик предикторларининг ривожланиши» деб номланган олтинчи бобида нефротик ва нефритик синдромларда СБК ривожланишини башорат қила оладиган турли хил предикторларнинг аҳамияти таҳлил қилинди. Касалликнинг бошланишида ва кузатув даврида СРНС да сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг предикторлари ўрганиш коптокчалар минимал ўзгаришли ҳолатларида стероид ва иммуносупрессив даволашга сезувчанлик касб этиб муҳим прогностик аҳамиятга эга бўлди, шунингдек, қон креатинин миқдори ($\chi^2 = 17,6, p < 0,0001$) ва КФТ ($\chi^2 = 25,5, p < 0,0001$) аҳамиятли эканлигини кўрсатди. СРНС ли 27% болаларда ($\chi^2 = 4,5, p = 0,03$) иммун депозитларсиз минимал ўзгаришлар негизда буйрак биопсияси тасвири билан 1-2 та тўлиқ склерозли ёки сегментли склерозли коптокчалаар аниқланди, морфологик жиҳатдан бу буйрак кўринишлари меъёрий, ФСГС лардан шубҳа бор деб ҳисобланган, яъни ФСГС ларнинг фокал табиатини ҳисобга олган ҳолда буйрак тўқималарининг намунасида меъёрий коптокчалар бўлиши мумкин. Биопсия натижалари тўлиқ, қисман ремиссия ва

ремиссия бўлмаганла ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади ($P \leq 0,33$), аммо касалликнинг доимий ремиссияси ва ремиссияси ўртасида таққослаганда, биопсия пайтида минимал ўзгаришлар доимий ремиссия билан сезиларли даражада боғлиқ бўлди ($P \leq 0,001$). Даволашга жавоб касалликнинг ривожланишини предиктори сифатида аниқланганда, циклоспорин ва такролимусга жавоб частотасида сезиларли фарқ аниқланди (шанслар нисбати [ШН]; 95% ишонч оралиғи [ИИ] = 0,34; 0,08-1,4; $P \leq 0,14$). Такролимус ва циклоспорин А дан фойдаланиш доимий ва қисман ремиссия билан ишончли даражада боғлиқ эканлигини кўрсатди ($P < 0,0001$). Қарам ўзгарувчи сифатида тўлиқ ремиссиянинг регрессион таҳлили бошқа омиллардан фарқли ўлароқ минимал ўзгаришлардаги биопсияларда ва такролимусдан фойдаланишда доимий ремиссия сезиларли даражада башорат қилинганлигини кўрсатди (3-жадвал).

3-жадвал

Доимий ремиссия предикторларини аниқлашнинг логистик регрессияси

	ШН	95% ИИ	P
СРНС	0.38	0.1-1.4	≤ 0.15
Биопсияда минимал ўзгаришлар	6.16	1.6-23.3	≤ 0.007
Такролимус билан даволаш	15.5	2.07-116.4	≤ 0.008
Даволаниш давомийлиги	1.68	0.94-2.99	≤ 0.08

Бир омилли таҳлилга кўра, АПФ ингибиторларини (ШН 3,96, 95% ИИ 1,69– 9,29) қабул қилиш ва такролимус (ШН 2,54, 95% ИИ 1,20 - 5,35) билан даволаш протеинуриянинг тўлиқ ёки қисман ремиссияси эҳтимolini оширган. Ремиссия йўқлиги билан солиштирганда, тўлиқ ремиссия СБК нинг 3-, 4- ва 5- босқичларининг ривожланиш хавфини 90% га камайтириш билан боғлиқ бўлди (ОШ 0,10, 95% ИИ 0,01–0,79, $p \leq 0,03$) (4-жадвал).

4-жадвал.

Стероидга резистент нефротик синдромли болаларда СБК башоратининг клиник ва терапевтик предикторлари

Кўрсаткич	Тўлиқ ва қисман ремиссия предикторлари		СБК 5-босқичи хавф омиллари	
	RR [ИИ 95%:]	P	RR [ИИ 95%:]	p
хКФТ	1.00 [0.99-1.01]	≤ 0.23	-	-
Протеинурия	1.00 [1.00]	≤ 0.99	1.00 [1.00]	$\leq 0,3$
Такролимус билан даволаш	2.54 [1.20- 5.35]	≤ 0.01	0.35 [0.05- 2.66]	$\leq 0,31$
Тўлиқ ремиссия	0.09 [0.01- 0.68]	≤ 0.02	-	-
Қисман ремиссия	-	-	0.14 [0.03- 0.62]	$\leq 0,01$
иАПФ қўллаш	3.96 [1.69- 9.29]	≤ 0.0016	0.23 [0.07- 0.79]	$\leq 0,02$

Тадқиқот даврида болаларнинг нефротик синдроми бўлган 146 нафар боладан 36 нафарида (24,6%) СБК 3-, 4- ва 5- босқичини ривожланди. Каплан Мейер диаграммаси бўйича ремиссия ҳолатига қараб, СБК нинг 3-, 4- ва 5- босқичларининг ривожланиш хавфи баҳоланди. Бу кўрсаткич ремиссиясиз гуруҳга нисбатан тўлиқ ремиссияда буйракнинг яхшироқ омон қолиши билан боғлиқлигидан далолат беради ($p < 0,003$).

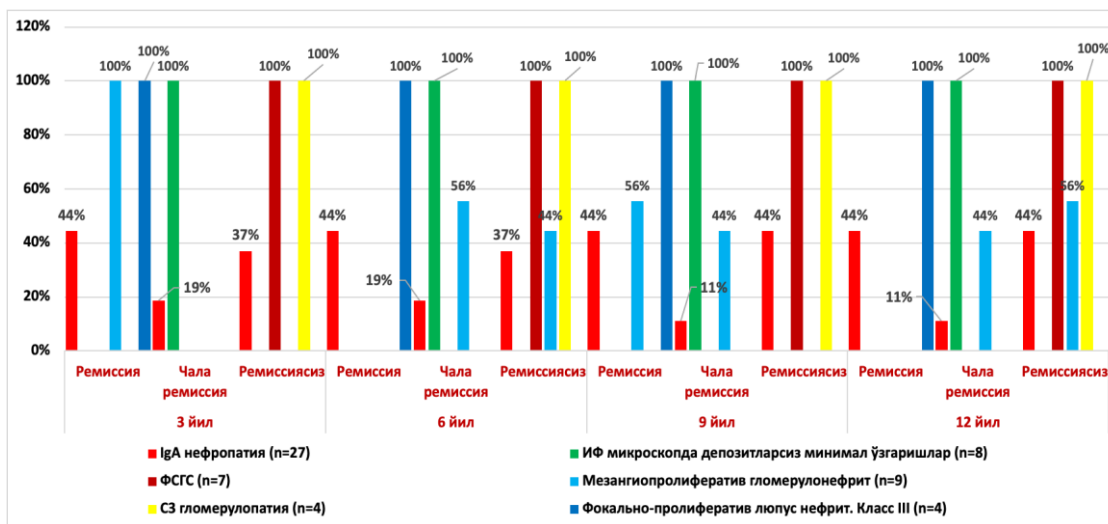
Нефротик синдромда СБК ривожланишининг морфологик мезонларини ўрганиш яққол корреляцион боғлиқликни кўрсатиб, СРНС даги минимал ўзгаришлар 56,8% ва ФСГС 35,1%, ТҚНС да эса мос равишда 48,6% ва 34,3% да ҳолатларда учради. СРНС билан болалар даволаш натижалари шуни кўрсатдики, минимал ўзгаришли 52,9% болалар ва ФСГС ли 100% болаларда, ТҚНС даволашда, минимал ўзгаришли 29,4% болалар ва ФСГС ли 58,3% болаларда СБК нинг қайтмас босқичлари ривожланди (5-жадвал).

5-жадвал.

Нефротик синдромда буйракларнинг морфологик манзараси ва касаллик оқибати корреляцияси

	Морфология	СБК 3-4-5 босқичи	Корреляция	P
СРНС	Минимал ўзгаришлар (n=21)	53%	0,807	$\leq 0,08$
	ФСГС (n=13)	100%		
	PLA2R билан боғлиқ бирламчи мембраноз гломерулонефрит	66%		
ТҚНС	Минимал ўзгаришлар (n=17)	29%	0,756	$\leq 0,02$
	ФСГС (n=12)	58%		
	ИФ микроскопда IgM иммун депозитлари мавжуд минимал ўзгаришлар (n=6)	33%		

Буйрак биопсияси ўтказилган нефритик синдромли 59 та бемор болада касаллик кечишини ўрганиш шуни кўрсатдики, 12 йиллик кузатув давомида ФСГС ва С3 нефропатияли беморларнинг 100% ида касаллик ремиссияси кузатилмади, буйракда минимал ўзгаришлар аниқланган барчасида (100%) протеинурия ва гематурияни чала ремиссияси кузатилди. Клиник-лаборатор ремиссия люпус нефритли барча беморларда (100%) ва 44% IgA нефропатияли беморларда патогенетик даво ўтказиш орқали сақлаб турилди (9-расм).



9-расм. Нефритик синдромли болаларда буйракнинг омон қолишига таъсир қилувчи иммуносупрессив даволаш натижалари

Нефритик синдромда мезангиал гиперцеллюларлик, сегментар склероз/адгезия ва каналчалар атрофияси/интерстициал фиброз (MEST қисмлари) клиник маълумотлар билан мувофиқлаштирилиб, уларнинг юқори баллари ҳКФТ билан боғлиқ бўлди. Кузатувдан сўнг ҳКФТ нинг энг кўп пасайиши клиник ва морфологик хавф омиллари (артериал гипертензия, протеинурия, сегментар гломерулосклероз ва каналчалар атрофияси/интерстициал фиброз) бўлган беморларда аниқланди. Салбий башорат мустақил омиллар, яъни кичик ёш, ўртача қон босимининг ошиши, ҳКФТ нинг пасайиши, гематурия, каналчалар атрофияси ва интерстициал фибрознинг камайиши (50%) ва ҳар қандай ярим ойнинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлди.

ХУЛОСАЛАР

«Болаларда сурункали буйрак касалликларининг ривожланишини прогнозлашда клиник-морфологик қонуниятларини баҳолаш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Нефротик синдром кечишининг клиник хусусиятларини таҳлил қилиш болаларда, айниқса бирламчи генезли (19,2%) стероид резистентликнинг нисбатан юқори даражасини кўрсатди ва фақат 6,2% ҳоллардагина стероидларга иккиламчи резистентликнинг қайд этилди (умумий 25,4% ҳолатларда). Нефротик синдромли беморлар тоифасида тез қайталанишнинг кўп учраши билан бир қаторда (24% ҳолларда), стероид сезгирлигига қарамасдан, кечишнинг стероидга резистент варианты кузатилган беморларнинг тоифаси даволаш қийин бўлган гуруҳга тегишли нефротик синдромли болалар гуруҳини ташкил этди.

2. Нефритик синдромнинг клиник хусусиятларини ўрганиш нефритик синдромнинг диагностикаси, даволаш ва прогностидаги қийинчиликларни ақс эттирувчи турли хилдаги клиник вариантларини аниқлади. Кўпинча бизнинг тадқиқотимизда протеинурия билан симптомсиз микрогематурия (42,4%), сўнгра макрогематурияли ўткир нефритик синдром ва БЎЗли протеинурия (20,4%), протеинурияли макрогематурия ва СБК нинг 2-босқичи (11,9%) аниқланди ва бу сурункали буйрак касалликларининг кўпаётганлигини тасдиқлайди.

3. Нефритик синдромли болаларда морфологик хусусият сифатида асосан IgA нефропатиянинг турли синфлари (45,8%), камдан-кам ҳолларда иммун депозитларсиз коптокчаларнинг минимал ўзгаришлари (13,6%) ва ФСГС (11,9%) аниқланди. Нефритик синдромда клиник кўрсаткичлар ва морфологик кўринишнинг ишончли мутаносиблиги аниқланди (мос равишда $r=0,97$ ва $r=0,90$, $r=0.89$).

4. Морфологик маълумотларни таҳлил қилиш нефротик синдромли болаларда иммун депозитларсиз коптокчалардаги минимал ўзгаришлар аниқланганлигини кўрсатди (45,9% ҳолатларда стероидрезистент ва 48,6% - тез қайталанувчи вариантлар). Шу билан бир қаторда, иммун депозитларсиз ФСГС нинг морфологик белгиларини аниқлашнинг юқори частотаси тасдиқланди (мос равишда 35,1% ва 34,3%), бу нефротик синдромнинг торпид кечишини ва унинг кечишининг салбий башоратини ақс эттиради.

5. Даволашга чидамли ва тез қайталанувчи нефротик синдромли болалар гуруҳларида иммуносупрессив дориларнинг терапевтик режимларининг қиёсий таҳлили такролимуснинг микофенолат мофетил (86-94%) билан комбинациясининг энг юқори самарадорлигини кўрсатди. Ушбу гуруҳдаги паст сезувчанлик циклофосфамид препаратини кўллаш билан белгиланади (мос равишда 28% ва 25% ҳолларда). Циклоспорин А, микофенолат мофетил ва такролимус билан монотерапия ўртача сезувчанлик даражасини (62-67%) кўрсатди, бу комбинацияланган терапия самарадорлигидан сезиларли даражада паст ($p>0,001$).

6. Нефритик синдром учун даволашни кўллаш бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари яримойли, мезангиал ва эндокапиляр пролиферацияли IgA нефропатия ҳолатларида иммуносупрессив дорилар (циклофосфамид билан пульс терапия ва микофенолат мофетил билан стероид терапия фониди) билан даволашнинг энг юқори самарадорлигини ақс эттирди. Иммуносупрессив дориларни кўллашга нисбатан энг паст сезгирлик ФСГС ва С3 гломерулопатиясининг морфологик белгилари бўлган нефритик синдромли болалар гуруҳида топилди.

7. Узоқ муддатли кузатув асосида сурункали буйрак касаллиги ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш шуни кўрсатдики, IgA нефропатияси, протеинурия ва артериал гипертензия синдроми бўлган болаларда гломеруларларнинг яримой, сегментар гломерулосклероз, мезангиал гиперхужайралик, каналчалари атрофияси билан аниқланиши, буйрак биопсиясида интерстициал фиброз 6 йиллик комбинацияланган

терапиянинг охирида 3 ёки ундан ортиқ даражали СБК ривожланиши учун ишончли прогноз мезонлари бўлди. Минимал ўзгаришлар билан нефротик синдромда, ФСГС ва мембраноз нефритнинг морфологик белгилари аниқланганда тез қайталанишлар ва тўлиқ бўлмаган ремиссия СБК ривожланиши учун ёмон прогнознинг ишончли мезонлари эди.

8. СРНС 12 ёшгача бўлган беморларнинг деярли ярмида буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ бўлди. Бирламчи СРНС бўлган болаларда 6 йил, 9 йил ва 12 йиллик буйрак омон қолиш терапиянинг самарадорлиги билан белгиланади. Нефротик синдромнинг фаол босқичини сақланиб турган ҳолда, 6 йиллик буйрак омон қолиш СРНС бўлган болаларнинг 70 фоизида ва ФСГС билан касалланган болаларнинг 70 фоизида, 9 ёшли болаларда - касалликнинг иккала вариантыда фақат 50% ҳолларда аниқланади. IgA нефропатияси бўлган касал болаларни даволаш натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, 27 боланинг 23 фоизи ўртача 7,7 йилдан сўнг СБК 3-босқичи ривожланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХАМЗАЕВ КОМИЛЖОН АМИРОВИЧ

**ОЦЕНКА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ
В ПРОГНОЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ-2023

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2020.2.DSc/Tib72.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Шарипов Алишер Мирхамидович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алиев Ахмаджон Лутфуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Цыгин Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, ул. Багишамол, д. 223. Тел. /факс (99871) 262-33-14, e-mail: @tashpmi.uz).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за No__) (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, д. 223. Тел. /факс (99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 г.

(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 г.)

А. В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

Т.А.Набиев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук

Д. И. Ахмедова

Председатель Научного семинара при научном
совете по присуждению учёной степени,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность проблемы и востребованность темы диссертации. В последние годы, согласно статистике, во всём мире растет частота хронических заболеваний почек среди детей и взрослых, и влияние этого заболевания на качество жизни и социальную активность остается одной из актуальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...при обобщении на долю неинфекционных заболеваний приходится 74% причин смерти во всем мире, при этом заболевание почек занимает первое место среди причин смерти в 2019 году...»¹. Хроническая болезнь почек приводит к тяжелым последствиям неинфекционных заболеваний, таким образом, сокращение преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний на треть к 2030 году включено в цели устойчивого развития Организации Объединенных Наций². Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей, оценка морфологических изменений, происходящих в почках при заболевании, разработка эффективных методов лечения, прогнозирование и профилактика развития необратимых стадий хронического заболевания остаются одной из актуальных научных проблем.

Во всем мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по оценке клиничко-морфологических закономерностей в прогнозировании развития хронической болезни почек у детей. В связи с этим особое научное и практическое значение приобретают исследования, направленные на оценку клинических особенностей течения нефротического и нефритического синдромов у детей с хроническими болезнями почек первой и второй стадии, изучение особенностей морфологических признаков нефротического и нефритического синдромов при хронических болезнях почек у детей, закономерностей взаимосвязи клинического течения и морфологических проявлений почек хронических болезней почек у детей, популяционные обследования при оценке заболеваний IgA-нефропатии первичного нефротического синдрома и нефритического синдрома, а также морфологические, молекулярно-генетические особенности генетических мутаций при стероиднорезистентном синдроме, иммунном ответе, оценку генов, кодирующих цитоскелет подоцитов и нити нефрина.

В нашей стране развитие медицинской сферы сопровождается реализацией определенных мер, направленных на адаптацию медицинской системы в соответствии с требованиями мировых стандартов, в том числе на повышение качества эффективной диагностики, профилактики и лечения соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы, с целью повышения уровня медицинских услуг на новый уровень обозначены следующие задачи: «...повышение качества оказания

¹<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.

²<https://www.undp.org/sustainable-development-goals>

квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной помощи...»³. Исходя из этих задач, целесообразно проводить исследования, в том числе по совершенствованию оценки клиничко-морфологических закономерностей в прогнозировании развития хронических болезней почек у детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан, № ПП-4847 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения» от 2 октября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Ряд научных исследований, направленных на совершенствование оценки клиничко-морфологических закономерностей в прогнозировании развития хронических болезней почек у детей, проводится ведущими мировыми научными центрами и высшими учебными заведениями, в том числе European Society of Pediatric Nephrology (ESPN, Великобритания), International Pediatric Nephrology Association (Чехия), International Society of Nephrology (ISN, США), Asian Pediatric Nephrology Association (ASPNA, Индия); Korean Society of Pediatric Nephrology (Южная Корея), Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Бельгия), All India Institute of Medical Sciences (Индия), Great Ormond Street Hospital (Великобритания), госпиталь Лестера (Великобритания), клиника Пекинского университета (Китай), Российское общество диализа (Россия), Творческое объединение детских нефрологов (Россия), Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (Россия), Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е.Вельтищева (Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Национальный детский медицинский центр, Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан).

³Указ Президента Республики Узбекистан, от 28.01.2022 г. № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы».

⁴Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <https://www.espn-online.org>; <https://www.theisn.org>; <https://aspna-online.org>; <https://kdigo.org>; https://kspn.org/register/2018_05/main.html; <http://www.nephro.ru>; <http://pediatriya.uz>; <https://clinic.tashpmi.uz>; <https://bmtm.uz>; <https://nczd.ru>; <https://www.aiims.edu/en.html>; <https://www.gosh.nhs.uk>; <https://pedklin.ru>; <http://pkufh.91health.net>; <https://www.leicestershospitals.nhs.uk>;

В результате проведенных научных исследований по оценке клинико-морфологических закономерностей в прогнозировании развития хронических болезней почек у детей был получен ряд результатов, в том числе следующие: выявлено значение фокально-сегментарного гломерулосклероза при стероиднорезистентном нефротическом синдроме (International Pediatric Nephrology Association, Чехия), оценена значимость и место генетических мутаций при стероидно-нефротическом синдроме у детей (Great Ormond Street Hospital, Великобритания); оценена эффективность лекарственного средства такролимус при лечении нефротического синдрома (All India Institute of Medical Sciences, Индия); разработаны лечебные рекомендации при стероиднорезистентном и стероидночувствительном нефротическом синдроме (International Pediatric Nephrology Association, Чехия); разработаны лечебные рекомендации при гломерулонефрите у детей (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Бельгия); оценена эффективность использования стероидов, азатиоприна и микофенолата мофетила при IgA-нефропатии (University of Peking, Китай); выявлена важность использования Оксфордской шкалы MEST-C в прогнозировании и лечении IgA-нефропатии (Korean Society of Pediatric Nephrology, Южная Корея); доказана важность генетических изменений у детей при хронической болезни почек, влияние микофенолата мофетила при лечении нефротического синдрома (Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Россия); разработаны методы прогнозирования IgA-нефропатии у детей (International Society of Nephrology, США); доказана корреляционная связь между нутриентивными изменениями суточного рациона и осложнениями метаболических заболеваний (University of Catania, Италия); доказана лекарственно-заместительная роль пищевых добавок ОАТР 2Б1 в качестве кишечного ингибитора (University of Helsinki, Финляндия); разработана правовая нормативная база, направленная на обеспечение биобезопасности биологически активных добавок, используемых в составе рационов питания (University of South Dakota State University, США); раскрыты особенности выведения поваренной соли из организма; доказано, что избыточная масса тела и ожирение, вызванные чрезмерным потреблением пищевых добавок, снижают трудоспособность населения, способствуют развитию хронических заболеваний и приводят к преждевременной смерти (Ewha Womans University, Южная Корея), University of Québec (Канада), National Institute of Nutrition (Индия), National Institute of Health and Nutrition (Япония), Первый Московский государственный медицинский университет (Россия); (University of Oslo, Норвегия); усовершенствована оценка клинико-морфологических закономерностей в прогнозировании прогрессирования хронических болезней почек у детей (Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан).

В мире ведутся исследования по ряду приоритетных направлений по оценке клинико-морфологических закономерностей в прогнозировании прогрессирования хронических болезней почек у детей, в том числе: обоснование значимости маркеров поражения почек в крови или моче

больных при стероиднорезистентности, фокально-сегментарном склерозе при биопсии почек, иммунных депозитов при иммунофлюоресцентной микроскопии, применения шкалы MEST-C; разработка процедуры оценки уровня эффективности патогенетического лечения хронических болезней почек у детей по морфологическим вариантам течения; обоснование роли факторов риска развития хронических болезней почек у детей на основе длительного катамнестического наблюдения; совершенствование разработки клинико-морфологических критериев развития хронических болезней почек у детей с целью контроля течения и последствий заболевания.

Степень изученности проблемы. Получен ряд научных результатов, направленных на улучшение лечения и прогнозирования хронической болезни почек во всем мире, в том числе разработаны рекомендации Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению стероиднорезистентных и стероидночувствительных нефротических синдромов (Trautmann A., 2020; Trautmann A., 2022), но до сих пор не существует единого мнения о лечении стероиднорезистентного нефротического синдрома и IgA нефропатии и замедления прогрессирования хронической болезни почек. Иммунные и аутоиммунные, молекулярно-генетические теории определяют патогенез нефротических и нефритических синдромов, включая фокально-сегментарный склероз в почках, мембранозные процессы, мезангиальную и эндокапиллярную пролиферацию, полулунный, сегментарный склероз, атрофию и склероз канальцев, активацию цитокинов и лимфоцитов CD19 и CD20, гибель клубочков почек под действием иммунных комплексов, содержащих IgA (Xuhui Zhong, 2023; Sean J. Barbour, 2020). Показано наличие генетических мутаций у больных при фокальном сегментарном гломерулосклерозе и стероиднорезистентном нефротическом синдроме (Matthias C. Braunisch, 2021). Показана эффективность таких режимов, как системный глюкокортикостероид, иммунодепрессанты – циклофосфан, такролимус и циклоспорин А, моноклональное антитело – ритуксимаб при развитии нефротического и нефритического синдромов хронической болезни почек (See Cheng Yeo, 2019; Małgorzata M-Wasiak 2023; Agnes Trautmann, 2023; Shuichiro Fujinaga, 2023). В странах СНГ проведено несколько исследований по различным аспектам диагностики, лечения нефротических и нефритических синдромов у детей и прогнозирования прогрессирования у них хронической болезни почек, появились обновленные клинические рекомендации по лечению стероиднорезистентного и стероидночувствительного нефротического синдрома, установлено значение генетических мутаций при стероиднорезистентном нефротическом синдроме, стойкой протеинурии и гематурии (Цыгин А.Н., 2019). Объясняется, что в развитии хронической болезни почек способствуют просклеротические биомаркеры, цистатин С, дисфункция эндотелия, ингибитор активатора плазменогена-1-АГ, матрикс-металлопротеазы (Комарова О.В., 2016). Согласно обобщенной литературе, в настоящее время не разработано единого подхода к определению факторов риска хронической болезни почек, который мог бы предсказать выживаемость почек при нефротическом и нефритическом

синдромах, а также при их различных морфологических вариантах и течениях. Исследования по оценке эффективности различных процедур лечения нефритического и нефротического синдрома с использованием стероидов и различных иммунодепрессантов, а также общепризнанной тактики лечения нефритического синдрома у детей не были полностью освещены.

В нашей стране ряд авторов провели научные исследования по эффективной диагностике, применению современных технологий лечения и профилактике хронических болезней почек среди различных слоев населения (Б.Т.Даминов, М.А.Сабиров, Ш.С.Абдуллаев, М.М.Каримов, Д.А.Эгамбердиева, А.Л.Аляви, К.М.Даминова, 2022), однако не усовершенствована оценка клинико-морфологических закономерностей в прогнозировании развития хронических болезней почек у детей.

Не проводились научные работы по изучению раннего выявления, лечения и эффективности профилактических мер прогрессирования хронической болезни почек у детей. Изучение предикторов для прогнозирования развития хронической болезни почек, изучение факторов риска, особенностей морфологических изменений при нефротическом и нефритическом синдроме, специфических клинических признаков при IgA нефропатии, выбор режимов при нефротическом синдроме и IgA нефропатии, степени прогрессирования заболевания, изучение выявленной морфологическо-прогностической значимости, оценка качества жизни больных, совершенствование тактики лечебных мероприятий - важнейшая и актуальная в практическом плане проблема современной медицины.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научно-исследовательского проекта №01.980006703 «Диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2018-2022 гг.).

Целью исследования является изучение клинических и морфологических предикторов, определяющих закономерность прогрессирования и течения хронических болезней почек у детей в зависимости от ответа на проводимую терапию.

Задачи исследования:

оценка клинических особенностей течения нефротического и нефритического синдромов у детей с хроническими болезнями почек 1-2-стадии;

оценка особенностей морфологических признаков нефротического и нефритического синдромов хронических болезней почек у детей;

оценка закономерностей взаимосвязи между клиническим течением и морфологической картиной почек хронических болезней почек у детей;

оценка степени эффективности патогенетической терапии в зависимости от морфологических вариантов течения хронических болезней почек у детей;

оценка факторов риска прогрессирования хронических болезней почек у детей на основании длительного катамнестического наблюдения;

разработка клинико-морфологических критериев прогрессирования хронической болезни почек у детей для контроля течения и исходов заболевания.

Объектом исследования явились 238 детей с ХБП, находившихся на лечении в Республиканском специализированном научно-практическом центре педиатрии в 2010-2022 гг. и Национальном детском медицинском центре с 2021-2022 гг.

Предметом исследования взяты венозная кровь и сыворотка крови, материалы биоптата почек для морфологического исследования.

Методы исследования. В исследовании использованы клинические, биохимические, иммунологические, морфологические и статистические методы исследования для оценки клинических и морфологических закономерностей в прогнозировании прогрессирования хронических болезней почек у детей.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано высокая частота (49%) детей со стероиднорезистентным нефротическим синдромом при иммунодепрессивном лечении клинических и морфологических вариантов нефротического и нефритического синдромов хронических болезней почек, препятствующим положительному прогнозу заболевания при наличии морфологических признаков фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранозного нефрита на основании биопсии почек;

доказано преобладание IgA-нефропатии и болезни минимальных изменений на основе биопсии в спектре первичных гломерулопатий у детей, а также развитие необратимых стадий хронических болезней почек в 44% случаях IgA нефропатии и в 34% случаях болезни минимальных изменений;

доказано высокая эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии преднизолоном, микофенолатом мофетил и такролимус часто рецидивирующего и стероиднорезистентного нефротического синдрома у детей, также возможности использования безопасных методов лечения в прогнозировании хронической болезни почек у детей;

достоверно обоснована наиболее высокая эффективность лечения пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном, микофенолат мофетиллом на фоне стероидной терапии при полунной, мезангиально-пролиферативной и эндокапиллярно-пролиферативной формах IgA нефропатии, доказано наименее значимая эффективность у детей с морфологическими признаками фокально-сегментарного гломерулосклероза и С3-гломерулопатии независимо от режимов иммуносупрессивной терапии;

установлено, что добавление к оценке по шкале MEST исходных значений расчетной скорости клубочковой фильтрации, артериального давления и протеинурии в качестве критериев прогноза значительно уменьшило уровень риска развития необратимых стадий ХБП у детей,

доказано, что достижение 3-, 6-, 9- и 12-летней ремиссии при чувствительности к комбинированной иммуносупрессивной терапии предопределяет благоприятный исход развития хронической болезни почек у детей с стероидрезистентным часто-рецидивирующим нефротическим синдромом и IgA нефропатией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснованы в практике здравоохранения клинико-морфологические критерии, служащие для замедления развития необратимых стадий хронической болезни почек при нефротическом и нефритическом синдромах;

обосновано для медицинских учреждений режимы комбинированного иммуносупрессивного лечения в сочетании со стероидной терапией, значительно снижающее прогрессирование заболевания при стероиднорезистентном нефротическом синдроме, часто рецидивирующем нефротическом синдроме и IgA нефропатии хронической болезни почек у детей;

обоснованы клинико-морфологические предикторы, прогнозирующие развитие 3-й и более степеней ХБП при течении нефротического и нефритического синдромов;

обоснована эффективность индивидуальных подходов нефропротективного и иммуносупрессивного лечения, разработанных при нефротическом и нефритическом синдромах с учетом иммунологических, клинических и морфологических особенностей заболевания.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, методологической достоверностью проведенных исследований, выбором достаточного количества материала, современностью применяемых методов, особенности оценки клинико-морфологических закономерностей в прогнозе прогрессирования хронических болезней почек у детей на основе взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических, морфологических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в результате морфологического исследования в прогнозе нефротических и нефритических синдромов у детей расширяется сфера применения комбинированной иммуносупрессивной терапии при этих синдромах, предотвращается развитие необратимых стадий ХБП, разрабатывается прогностическое значение шкалы MEST в прогнозировании IgA-нефропатии, четко определяется значение клинико-морфологических предикторов, определяющих неблагоприятный прогноз ХБП при нефротическом и нефритическом синдромах.

Практическая значимость исследования заключается в том, что путем морфологических исследований был предложен индивидуальный подход к

лечению нефротического и нефритического синдромов у детей, при морфологическом варианте фокально-сегментарного гломерулосклероза нефротического синдрома рекомендовано комбинированное лечение, состоящее из препаратов преднизолон, микофенолат мофетил и такролимус, при лечении нефритического синдрома и при формах IgA нефропатии, протекающих с протеинурией, гематурией, отеками, артериальной гипертензией рекомендовано лечение на фоне стероидной пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфаном, микофенолат мофетилом, с помощью предложенных режимов лечения детей с нефритическим и нефротическим синдромами стабилизировано клиническое состояние у больных детей, положительно повлияло на показатели функции почек, отмечено продление периода ремиссии заболевания и предотвращение развития необратимых стадий хронической болезни почек, сокращение экономических затрат, эффективность действия препаратов такролимуса и микофенолат мофетила при минимальных изменениях морфологических формах часто рецидивирующего нефротического синдрома, данные методы лечения широко применяются в педиатрической практике.

Внедрение результатов исследования. На основании заключения экспертного совета Ташкентского педиатрического медицинского института № 03/35 от 28 мая 2023 года (в Министерство здравоохранения направлено письмо Ташкентского педиатрического медицинского института от 26 ноября 2021 г. от 12 января 2023 года № 03/54 о внедрении научных разработок для других учреждений здравоохранения):

первая научная новизна: обоснование наличия морфологических признаков фокально-сегментарного гломерулосклероза и мембранозного нефрита при биопсии почек, высокая частота (49%) детей со стероиднорезистентным нефротическим синдромом при иммунодепрессивном лечении клинических и морфологических вариантов нефротического и нефритического синдромов хронических болезней почек внедрен в практику в соответствии с приказом № 21 от 14.02.2022г. Самаркандского областного Детского многопрофильного медицинского центра и приказом № I-09/32-ich от 13.05.2022г. Национального детского медицинского центра. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: у детей с стероиднорезистентным нефротическим синдромом и часто рецидивирующим нефротическим синдромом или нефритическим синдромом выявление очагового сегментарного гломерулосклероза, мембранозного нефрита или минимальных изменений при биопсии почки, а при нефритическом синдроме - IgA-нефропатии, очагового сегментарного гломерулосклероза, минимальных изменений, мезангиопролиферативного гломерулонефрита, С3-нефропатии может быть использовано в комплексном подходе при этих заболеваниях и улучшает сроки выживаемости почек. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: внедрение разработанных рекомендаций по диагностике и лечению при нефротическом и нефритическом синдромах продолжительность пребывания больных детей в

стационаре была сокращена с 21 до 17 дней, на каждого пациента были сэкономлены 1 360 800 сум за 4 дня, за счет 60 пациентов была достигнута общая экономия бюджетных средств в размере 81 648 000 сум. **Заключение:** улучшена диагностика и лечение у детей с нефритическим и нефротическим синдромом, позволило сэкономить бюджетные средства на 340 200 сум за счет 1 дня лечения 1 пациента;

вторая научная новизна: преобладание IgA-нефропатии и болезни минимальных изменений на основе биопсии в спектре первичных гломерулопатий у детей, а также развитие необратимых стадий хронических болезней почек в 44% случаях IgA нефропатии и в 34% случаях болезни минимальных изменений в спектре первичных гломерулопатий у детей внедрен в практику в соответствии с приказом № 21 от 14.02.2022г. Самаркандского областного Детского многопрофильного медицинского центра и приказом № I-09/32-ich от 13.05.2022г. Национального детского медицинского центра. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: обнаружение минимальных изменений при биопсии при часто рецидивирующем нефротическом синдроме повышает эффективность лечения за счет добавления ингибитора кальциневрина для патогенетического лечения. Выявление фокально сегментарного гломерулосклероза при биопсии при стероидрезистентном нефротическом синдроме с использованием комбинированного метода иммуносупрессивного лечения у пациентов без рецидива повышает эффективность лечения, проведение патогенетического лечения, соответствующего типам IgA-нефропатии, выявленной при биопсии при нефритическом синдроме, предотвращает развитие хронической болезни почек, использование комбинированного иммуносупрессивного лечения, предлагаемого при нефротическом и нефритическом синдроме дают положительные результаты, улучшает качество лечения и замедляет развитие необратимых стадий хронического заболевания почек. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: внедрение разработанных рекомендаций по диагностике и лечению при нефротическом и нефритическом синдромах продолжительность пребывания больных детей в стационаре была сокращена с 21 до 17 дней, на каждого пациента были сэкономлены 1 360 800 сум за 4 дня, за счет 60 пациентов была достигнута общая экономия бюджетных средств в размере 81 648 000 сум. **Заключение:** улучшена диагностика и лечение у детей с нефритическим и нефротическим синдромом, позволило сэкономить бюджетные средства на 340 200 сум за счет 1 дня лечения 1 пациента;

Третья научная новизна: применения комбинированной иммуносупрессивной терапии часто рецидивирующего и стероидрезистентного нефротического синдрома у детей, состоящей из преднизолона, микофенолата мофетила, такролимуса, а также применение безопасных методов лечения создало возможности прогнозирования хронической болезни почек у детей внедрен в практику в соответствии с приказом № 21 от 14.02.2022г. Самаркандского областного Детского

многопрофильного медицинского центра и приказом № I-09/32-ich от 13.05.2022г. Национального детского медицинского центра. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: такролимус также был эффективен при лечении детей с часто рецидивирующим нефротическим синдромом и в случаях стероиднорезистентного нефротического синдрома, при этом чувствительность к такролимусу составляла 66,7% и 65,0% соответственно, использование комбинации микофенолата мофетила и такролимуса у детей со стероидным нефротическим синдромом и часто рецидивирующим нефротическим синдромом улучшило эффективность процедуры лечения на 94,4%. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: внедрение разработанных рекомендаций по диагностике и лечению при нефротическом и нефритическом синдромах продолжительность пребывания больных детей в стационаре была сокращена с 21 до 17 дней, на каждого пациента были сэкономлены 1 360 800 сум за 4 дня, за счет 60 пациентов была достигнута общая экономия бюджетных средств в размере 81 648 000 сум. **Заключение:** улучшена диагностика и лечение у детей с нефритическим и нефротическим синдромом, позволило сэкономить бюджетные средства на 340 200 сум за счет 1 дня лечения 1 пациента;

Четвертая научная новизна: наиболее высокая эффективность лечения пульс-терапией метилпреднизолоном и циклофосфаном, микофенолат мофетиллом на фоне стероидной терапии при полунной, мезангиально-пролиферативной и эндокапиллярно-пролиферативной формах IgA нефропатии, наименее значимая эффективность у детей с морфологическими признаками фокально-сегментарного гломерулосклероза и С3-гломерулопатии независимо от режимов иммуносупрессивной терапии внедрен в практику в соответствии с приказом № 21 от 14.02.2022г. Самаркандского областного Детского многопрофильного медицинского центра и приказом № I-09/32-ich от 13.05.2022г. Национального детского медицинского центра. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: при «полулунной» форме IgA нефропатии, мезангиально-пролиферативной и эндокапиллярно-пролиферативной формах при одновременном приеме преднизолона, метилпреднизолона и циклофосфановой пульсовой терапии, совместном применении микофенолата мофетила у 56% детей предупреждает развитие ХБП. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: внедрение разработанных рекомендаций по диагностике и лечению при нефротическом и нефритическом синдромах продолжительность пребывания больных детей в стационаре была сокращена с 21 до 17 дней, на каждого пациента были сэкономлены 1 360 800 сум за 4 дня, за счет 60 пациентов была достигнута общая экономия бюджетных средств в размере 81 648 000 сум. **Заключение:** улучшена диагностика и лечение у детей с нефритическим и нефротическим синдромом, позволило сэкономить бюджетные средства на 340 200 сум за счет 1 дня лечения 1 пациента;

Пятая научная новизна: добавление к оценке по шкале MEST исходных значений расчетной скорости клубочковой фильтрации, артериального давления и протеинурии в качестве критериев прогноза, которое значительно уменьшило уровень риска развития необратимых стадий ХБП у детей, достижение 3-, 6-, 9- и 12-летней ремиссии при чувствительности к комбинированной иммуносупрессивной терапии, которое предопределяет благоприятный исход развития хронической болезни почек у детей с стероидрезистентным часто-рецидивирующим нефротическим синдромом и IgA нефропатией внедрен в практику в соответствии с приказом № 21 от 14.02.2022г. Самаркандского областного Детского многопрофильного медицинского центра и приказом № I-09/32-ich от 13.05.2022г. Национального детского медицинского центра. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: изменения в процессе оценки по шкале MEST при IgA-нефропатии, а также снижение скорости артериальной гипертензии, протеинурии и клубочковой фильтрации у пациента являются предикторами неблагоприятного прогноза заболевания, повышают чувствительность к лечению, проводимому при нефритическом и нефротическом синдромах у детей и достижение ремиссии у пациента с ХБП способствует положительному прогнозу. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: внедрение разработанных рекомендаций по диагностике и лечению при нефритическом и нефротическом синдромах продолжительность пребывания больных детей в стационаре была сокращена с 21 до 17 дней, на каждого пациента были сэкономлены 1 360 800 сум за 4 дня, за счет 60 пациентов была достигнута общая экономия бюджетных средств в размере 81 648 000 сум. **Заключение:** улучшена диагностика и лечение у детей с нефритическим и нефротическим синдромом, позволило сэкономить бюджетные средства на 340 200 сум за счет 1 дня лечения 1 пациента;

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 12 научно-практических конференциях, в том числе, на 9 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, в том числе 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 8 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 182 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, описываются цели и задачи исследования,

характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о прогрессировании хронических болезней почек у детей»** приводится обзор литературных данных, в которых проанализированы актуальность состояния вопроса по изучаемой проблеме. Приводятся данные об актуальности, эпидемиологии, этиологической структуре хронических болезней почек (ХБП) у детей. Приведена информация о морфологических и иммуногистохимических показателях при хронических болезнях почек у детей, их значении в определении режима патогенетической терапии, а также в прогнозировании. Приведены сравнения различных методов лечения нефритического и нефротического синдрома у детей в зависимости от морфологической картины биоптата почки и иммуногистохимического исследования. Детально проанализированы существующие прогностические критерии, определяющие индивидуальный риск прогрессирования хронических болезней почек у детей.

Вторая глава диссертации **«Материал и методы оценки клинко-морфологических закономерностей в прогнозировании прогрессирования хронических болезней почек у детей»** включает исследовательский проект, основанного на перспективном и когортном исследовании 238 детей в возрасте от 1-18 лет с установленным нозологическим диагнозом поражения почек на различных стадиях ХБП, госпитализированных на лечение в отделение нефрологии Республиканского специализированного научно-практического центра педиатрии в период 2010-2022 гг. и Национальном детском медицинском центре с 2021-2022 гг.. Из 238 детей 146 составили дети с первичным нефротическим синдромом, 92 составили дети с нефритическим синдромом. Научные исследования проводились на кафедре «Неотложной педиатрии, медицины катастроф» ТашПМИ, в том числе клинические исследования проводились на базе отделения нефрологии Республиканского специализированного научно-практического центра педиатрии и Национального детского медицинского центра. Из 238 пациентов детей в возрасте от 1 до 3 лет - было 46 (19,3%), от 4 до 7 лет – 82 (34,5%), от 8 до 12 лет – 65 (27,3%), от 13 до 18 лет – 45 (18,9%). Среди больных преобладали дети в возрасте от 4 до 7 лет (34,5%), из них мальчики составили 49 (20,6%), девочки 33 (13,9%).

Пациенты с ХБП были распределены по группам, соответствующим стадиям хронической болезни почек, в соответствии с клиническими рекомендациями для хронической болезни почек Национального почечного фонда США (2002). Учитывая патогенетические особенности течения нефропатий и нозологические диагнозы, дети с ХБП были распределены на

две подгруппы: 146 детей с нефротическим синдромом (СЧНС – стероид-чувствительным, СРНС – стероид-резистентным и ЧРНС – часто рецидивирующим) и 92 ребенка с нефритическим синдромом. У детей с показаниями к нефробиопсии выполнялась чрескожная пункционная нефробиопсия с использованием ультразвуковой визуализации и биопсийного пистолета с иглами типа Quick-Core диаметром 16-18G. Морфологическое исследование биоптата почки выполнялись в Республиканском специализированном центре урологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в лаборатории IPSUM Pathology (Ташкент, Узбекистан), в лаборатории Core Diagnostics Pvt Ltd (Гургаон, Индия), Клинике Университета Илсан Пэк (Южная Корея). Биопсия почки выполнена с целью установления морфологического диагноза, назначения плана терапии и уточнения прогноза заболевания. При исследовании биоптата почки при оценке IgA нефропатии использовали шкалу MEST. Статистический анализ базы данных был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (v20, IBM, Chicago, IL, USA).

В третьей главе «Клинические особенности течения хронической болезни почек у детей» представлены результаты исследования сравнительного анализа клинической картины нефритического и нефротического синдрома у детей. Время появления первых симптомов нефротического синдрома варьировалось в возрастном аспекте от 1 до 18 лет. Основная часть пациентов (38,4%) были в возрасте от 4 до 7 лет. Дети 1-3 года составили 27,4%, дети 8-12 лет – 19,9% и 13-18 лет 14,4%. По половому признаку среди больных было 71,2% мальчиков и 28,8% девочек. Изучение клинических особенностей течения нефротического синдрома показало, что встречаемость стероидной резистентности составлял 25,4%, из них 19,2% первичная и 6,2% вторичная резистентность, стероидная чувствительность с частыми рецидивами составили 24%. Все случаи стероид-резистентного нефротического синдрома и стероид-чувствительного часто рецидивирующего нефротического синдрома встречались у 72 (49,4%) детей, которые относятся к группе трудно поддающийся лечению (Рис. 1).



Рис 1. Распределение детей с первичным нефротическим синдромом по течению первичного нефротического синдрома

Во второй группе исследованы 92 ребенка с нефритическим синдромом. Нефритический синдром наиболее часто встречался в возрасте 8-12 лет (36 детей, 39,1%), реже - в возрасте от 1 до 3 лет (6 детей, 6,5%). Из 92 детей с клинической картиной нефритического синдрома у 18 (19,6%) наблюдался острый нефритический синдром, у 64 (69,6%) - хронический нефритический синдром, у 10 (10,1%) - острый IgA васкулитный нефрит. Острый нефритический синдром с умеренно выраженной протеинурией (1000 - 2000 мг / сут) наблюдалась в 35,3% случаев с микрогематурией и в 23,5% случаев с макрогематурией у детей с хроническим нефритом. Выраженная протеинурия наблюдалась в 29,6% случаях с острым нефритическим синдромом с макрогематурией и в 33,3% случаях с хроническим нефритом с микрогематурией.

Изучение клинических особенностей нефритического синдрома выявило широкое разнообразие течения, таких как бессимптомная микрогематурия с протеинурией (42,4%), острый нефритический синдрома с макрогематурией и протеинурией с острым повреждением почек (ОПП) (20,4%), макрогематурия с протеинурией и ХБП 2 ст (11,9%), артериальная гипертензия отмечалась у 100% детей, генерализованные отеки у 52% детей, у 55 (59,8%) детей имелось симптомы ХБП 1стадии, у 12 (13,0%) - ХБП 2 стадии, а у 12 (13%) имелись признаки острого повреждения почек (см. таблицу 1).

Таблица 1.

СКФ у детей с нефритическим синдромом

Стадия ХБП	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	Число детей	%
1	>90	55	59,8%
2	89–60	13	14,1%
3	45-59	12	13,0%
с ОПП, олигоурией	45-59	12	13,0%

В четвертой главе «**Корреляция клинических показателей и морфологической картины почек при хронической болезни почек у детей**» проведена корреляция клинических показателей и морфологической картины почек у детей с первичным нефротическим синдромом и нефритическим синдромом. Биопсия почки выполнена в 72 случаях (49,3%) из 146 пациентов с нефротическим синдромом. Изучение морфологической картины биоптатов почки детей с СРНС показали следующие результаты: минимальные изменения клубочков без иммунных депозитов в ИФ микроскопии у 21 (56,8%), ФСГС у 13 (35,1%), ассоциированный с PLA2R первичный мембранозный гломерулонефрит у 3 (8,1%) (Рис.2).

Изучение морфологической картины биоптатов почки детей с ЧРНС показали следующие результаты: минимальные изменения клубочков без иммунных депозитов в ИФ микроскопии наблюдалось у 17 (48,6%), ФСГС у 12 (34,3%), минимальные изменения с иммунными депозитами IgM в ИФ микроскопии у 6 (17,1%) детей. Результаты нефробиопсии у детей с ЧРНС и

СРНС показали, что в обоих клинических вариантах преобладали минимальные изменения без иммунных депозитов в ИФ микроскопии (48,6% и 56,8%), также ФСГС (34,3% и 35,1%) (Рис 3).

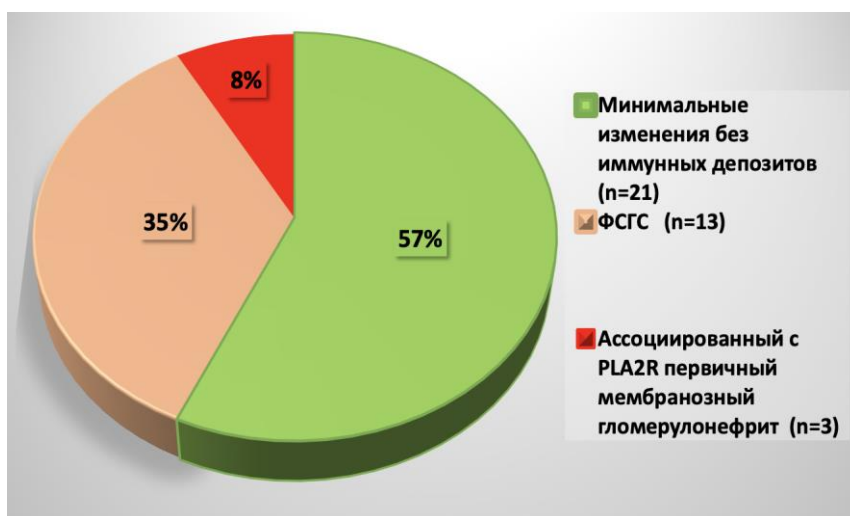


Рис. 2. Результаты нефробиопсии 37 детей с СРНС

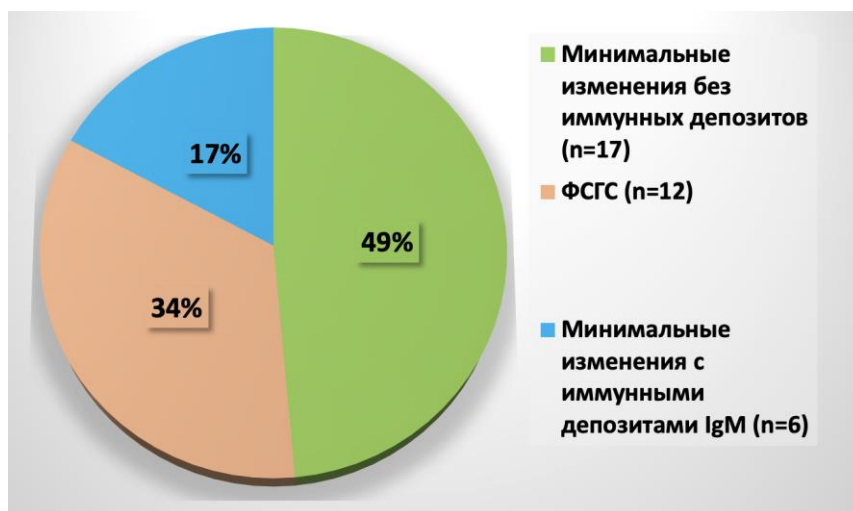


Рис. 3. Результаты нефробиопсии 35 детей с ЧРНС

У 59 из 92 детей с нефритическим синдромом выполнена нефробиопсия, которая показала преобладание случаев IgA нефропатии разного класса среди детей с нефритическим синдромом (Рис. 4 и 5).

Корреляционный анализ результатов морфологического изучения биоптата почек и клинической картины первичного нефротического синдрома у детей показали, что при стероидной резистентности минимальные изменения без иммунных депозитов при ИФ микроскопии встречался в 56,7% случаев. ФСГС и мембранозный нефрит также клинически характеризовались стероидной резистентностью. У детей с частыми рецидивами нефротического

синдрома в биоптатах почки часто встречались признаки минимальных изменений и ФСГС (Рис. 4 и 5).



Рис.4. Результаты нефробиопсии 59 детей с нефритическим синдромом

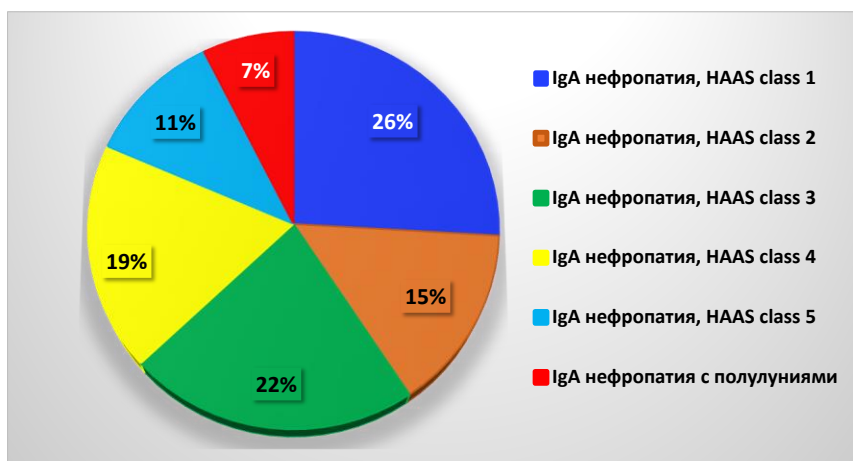


Рис.5. Классы IgA нефропатии при биопсии

Нарушение функций почек больше встречалось при морфологическом варианте хронического нефрита как IgA нефропатия. Хотя клиническая картина острого или хронического нефритического синдрома достоверно не отличаются у больных детей даже в одной возрастной категории, отмечаются широкое разнообразие результатов изучения биопсии почки. У детей с нефритическим синдромом основным морфологическим признаком была разного класса IgA нефропатия (45,8%), также минимальные изменения в клубочках без иммунных депозитов (13,6%) и ФСГС (11,9%). Особенно это проявляется при IgA нефропатии, которой свойственна более высокий риск развития тяжелых степеней ХБП. В нашем исследовании мы обнаружили, что, несмотря на одинаковую клиническую картину больных детей при IgA нефропатии микроскопическая картина почек представлялась с выраженными изменениями, чем остальные морфологические варианты нефрита.

В пятой главе диссертации на тему «**Эффективность патогенетической терапии в зависимости от морфологических вариантов хронических болезней почек у детей**» приведены анализа результатов лечения иммуносупрессорными препаратами при хронической болезни почек у детей в зависимости от клинико-морфологических показателей. Циклофосфан показал меньшую эффективность в достижении ремиссии при ЧРНС и СРНС (28% и 25% соответственно). При лечении ЧРНС циклоспорин А показал 65,0% эффективность, а в случаях СРНС 55,6%. Микофенолат мофетил показал хорошую эффективность в лечении ЧРНС (чувствительность при 62,1% случаях), но при СРНС его эффективность составила 24,1%. Такролимус был эффективен при лечении как у детей с ЧРНС, так и в случаях СРНС, чувствительность к такролимусу была соответственно 66,7% и 65,0%. У детей с рецидивами была применена комбинация такролимуса в микофенолатоммофетил, при такой схеме лечения эффективность была самой высокой - 94,4% (таблица 2).

Результаты изучения темпов прогрессирования ХБП у 35 детей с ЧРНС в зависимости от морфологической картины почек показали, что у детей с минимальными изменениями с депозитами IgM в результате лечения до конца 12-летнего наблюдения случаи ХБП 3-4-5 стадий не отмечали. ХБП 3-4-5 стадии развивались у 29,4% детей с ЧРНС с минимальными изменениями без иммунных депозитов, и у 58,3% детей с ФСГС. К концу 6-го года наблюдения у 4 (11,4%) детей имелась ХБП 3 стадии.

Таблица 2.

Эффективность иммуносупрессивных препаратов в лечении ЧРНС и СРНС у детей

Препарат	ЧРНС, 35 дети		СРНС, 37 дети		ДИ	р
	N	%	N	%		
Циклофосфан	25	100,0%	12	100,0%	5,47	<0,08
Чувствительные	7	28,0%	3	25,0%	2,95	<0,03
Рецидивы на циклофосфане	18	72,0%	9	75,0%	4,61	<0,06
Циклоспорин А	20	100,0%	18	100,0%	4,27	<0,06
Чувствительные	13	65,0%	10	55,6%	3,57	<0,05
Рецидивы на циклоспорине А	7	35,0%	8	44,4%	2,38	<0,03
Микофенолатамофетил	29	100,0%	29	100,0%	5,10	<0,06
Чувствительные	18	62,1%	7	24,1%	4,82	<0,06
Рецидивы на микофенолатоммофетил	11	37,9%	22	75,9%	2,56	<0,03
Такролимус	18	100,0%	20	100,0%	3,82	<0,001
Чувствительные	12	66,7%	13	65,0%	3,14	<0,03
Рецидивы на такролимусе	6	33,3%	7	35,0%	2,18	<0,03
Такролимус + Микофенолатамофетил	18	100,0%	14	100,0%	4,16	<0,003
Чувствительные	17	94,4%	12	85,7%	4,13	<0,001
Рецидивы на Такролимус + Микофенолатамофетил	1	5,6%	2	14,3%	0,76	<0,003

К 9-му году 4 детей (11,4%) были в ХБП 3 стадии, 2 ребенка (5,7%) - в ХБП 4 стадии. К 12м году наблюдения у 12 детей диагностирована необратимая стадия ХБП (34,3%) с картиной почечной недостаточности, а в 65,7% случаях были достигнуты положительные результаты лечения, когда не развивалась почечная недостаточность (Рис.6)

Анализ темпов наступления необратимых стадий ХБП при СРНС показал, что к 6-му году наблюдения у 3 детей (14,3%) развилась ХБП 3 стадии (у 3х детей с минимальными изменениями). К 9-му году наблюдения у 10 детей (27%) развилась ХБП 3-4 стадии, а к 12 году наблюдения 24 (64,9%) детей находились в ХБП 3-4-5 стадиях.

Изучение связи морфологической картины почек с исходом СРНС показало, что к 12-летнему наблюдения развились необратимые стадии ХБП у 38,1% детей с минимальными изменениями без иммунных депозитов, у 100% детей со ассоциированный с PLA2R первичным мембранозным гломерулонефритом и ФСГС. В 35,1% случаях СРНС сохранилась за 12 лет течения болезни на 1-2 стадии ХБП (Рис.7), отражая эффективность проводимой терапии.

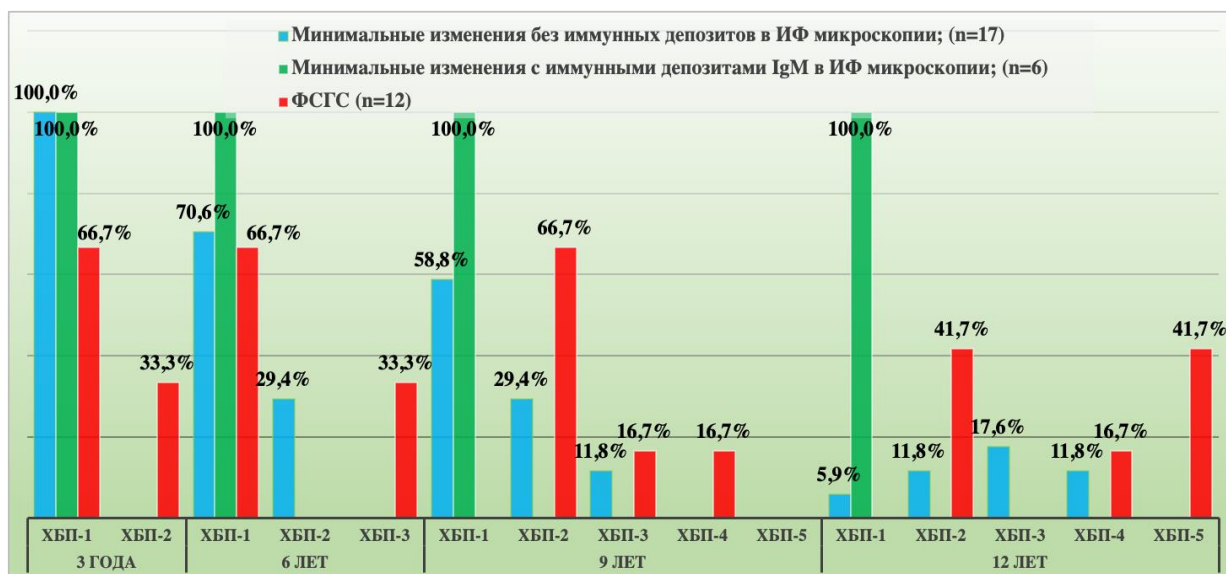


Рис 6. Темпы наступления ХБП у 35 детей с ЧРНС

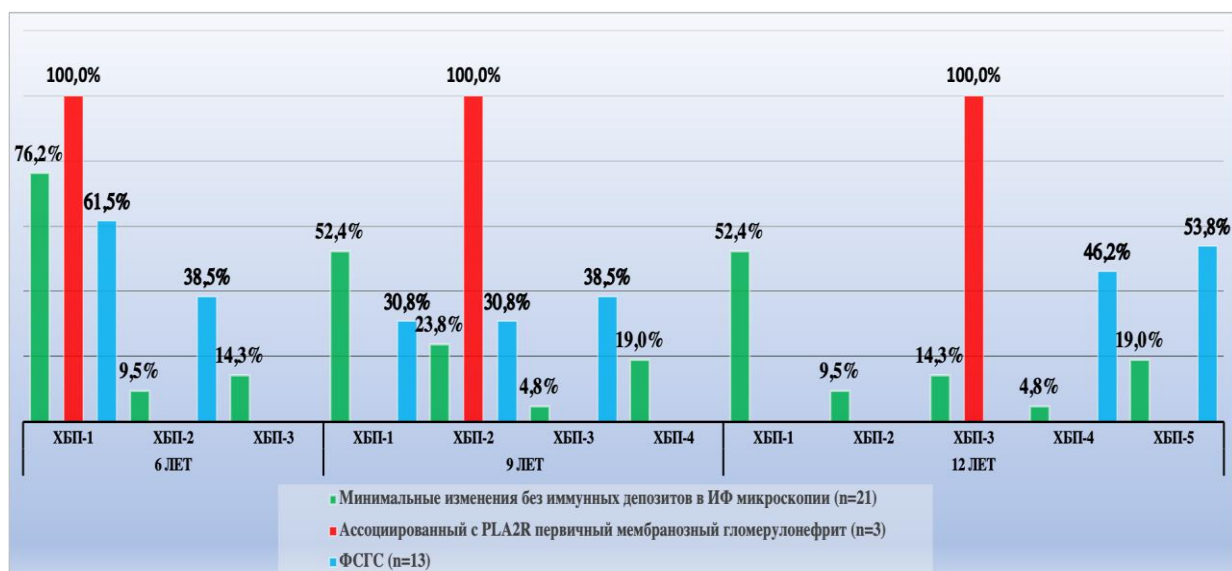


Рис 7. Темпы наступления ХБП у 37 детей с СРНС

Изучение эффективности патогенетической терапии в зависимости от морфологических вариантов СРНС и ЧРНС показал, что при морфологическом варианте БМИ к 6-9-году наблюдения увеличиваются частота детей с необратимыми стадиями ХБП несмотря на то, что БМИ является морфологически доброкачественным вариантом НС у детей. Данное положение подтверждает возможную трансформацию БМИ в ФСГС в течении определенного времени.

Изучение выживаемости почек при нефритическом синдроме в зависимости от морфологических показателей показали, что у 100% всех детей с МЗПГН, ФСГС, С3 нефропатии развилась необратимые стадии ХБП, у 44% детей с IgA. При люпус нефрите не были случаи необратимых стадий ХБП (Рис.8).

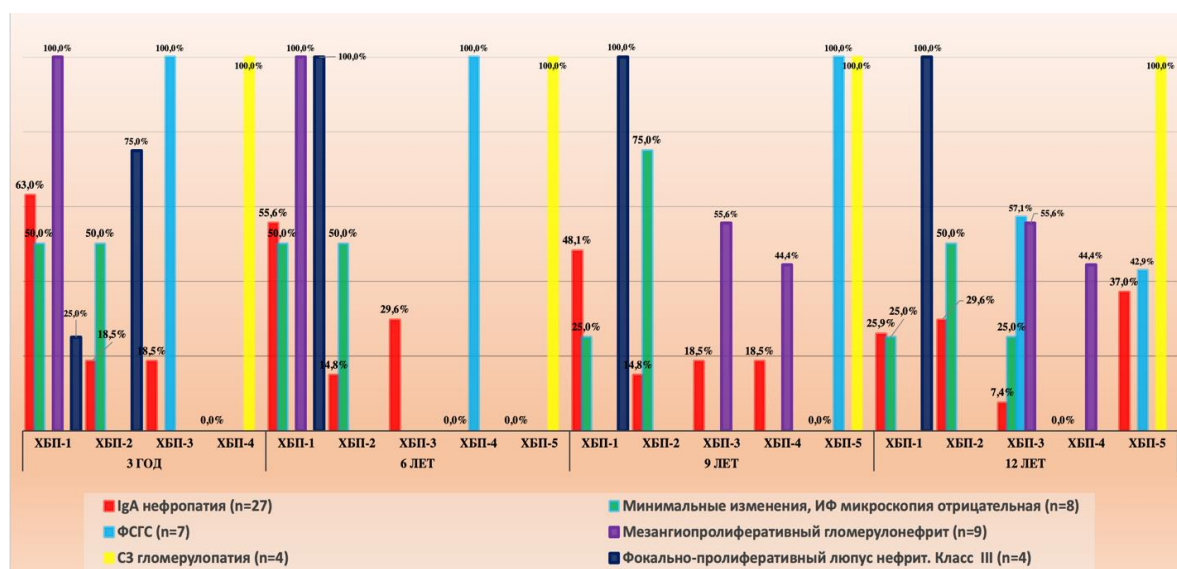


Рис. 8. Выживаемость почек при нефритическом синдроме в зависимости от морфологических показателей.

В шестой главе диссертации на тему «Разработка клинико-морфологических предикторов прогрессирования хронической болезни почек у детей» анализировали роль разных предикторов, которые могут прогнозировать развитие ХБП при нефротическом и нефритическом синдромах. Изучение предикторов прогрессирования хронической болезни почек при СРНС показало, что при минимальных изменениях в клубочках важную прогностическую роль имел чувствительность к стероидной и иммуносупрессивной терапии, также значение креатинина в крови (Chi-square = 17,6, $p < 0,0001$) и СКФ (Chi-square = 25,5, $p < 0,0001$) в начале болезни и в периоде наблюдения. У детей с СРНС у 27% детей (Chi-square = 4,5, $p = 0,03$) с картиной биоптата почки на фоне минимальных изменений без иммунных депозитов определяли 1-2 полностью склерозированные или сегментарно склерозированные клубочки, морфологически эти картины почки расценивалась как нормальная, но с подозрением на unsampled ФСГС, то есть учитывая очаговый характер ФСГС в образце почечной ткани могли оказаться нормальные клубочки. Результаты биопсии достоверно не различались между полной, частичной ремиссией и без ремиссией ($P \leq 0,33$), но при сравнении между постоянной ремиссией и без ремиссии болезни минимальных изменений при биопсии был достоверно связан с постоянной ремиссией ($P \leq 0,001$). Ответ на лечение определили как предиктор прогрессирования заболевания, выявлена достоверная разница в частоте ответа на циклоспорин и такролимус (отношение шансов [ОШ]; 95% доверительный интервал [ДИ] = 0,34; 0,08–1,4; $P \leq 0,14$). Использование такролимуса и циклоспорина А было достоверно связано с постоянной и частичной ремиссией ($P < 0,0001$). Регрессионный анализ полной ремиссии в качестве зависимой переменной показал, что при минимальных изменениях в биопсии и при использовании такролимуса предсказывали постоянную ремиссию значительно в отличие от других факторов (таблица 3). Согласно однофакторному анализу, прием иАПФ (ОШ 3,96, 95% ДИ 1,69- 9,29) и терапия такролимусом (ОШ 2,54, 95% ДИ 1,20– 5,35) увеличивали вероятность полной или частичной ремиссии протеинурии. По сравнению с отсутствием ремиссии, полная ремиссия была связана со снижением риска развития ХБП 3-4-5 стадии на 90% (ОШ 0,10, 95% ДИ 0,01–0,79, $p \leq 0,03$) (таблица 4).

Таблица 3.

Логистическая регрессия для определения предикторов постоянной ремиссии

Значение	ОШ	95% ДИ	<i>P</i>
СРНС	0.38	0.1-1.4	≤ 0.15
Минимальные изменения в биопсии	6.16	1.6-23.3	≤ 0.007
Лечение такролимусом	15.5	2.07-116.4	≤ 0.008
Длительность лечения	1.68	0.94-2.99	≤ 0.08

Таблица 4.

Клинико-терапевтические предикторы прогнозирования ХБП у детей с стероидрезистентным нефротическим синдромом

Показатель	Предикторы полной или частичной ремиссии		Факторы риска ХБП 5 ст	
	RR [ДИ 95%:]	p	RR [ДИ 95%:]	p
pСКФ	1.00 [0.99-1.01]	≤0.23	-	-
Протеинурия	1.00 [1.00]	≤0.99	1.00 [1.00]	≤0,3
Терапия с такролимусом	2.54 [1.20- 5.35]	≤0.01	0.35 [0.05- 2.66]	≤0,31
Полная ремиссия	0.09 [0.01- 0.68]	≤0.02	-	-
Частичная ремиссия	-	-	0.14 [0.03- 0.62]	≤0,01
Применение иАПФ	3.96 [1.69- 9.29]	≤0.0016	0.23 [0.07- 0.79]	≤0,02

За исследуемый период у 36 из 146 детей (24,6%) с нефротическим синдромом детей развилась ХБП 3-4-5 стадии. Риск развития ХБП 3-4-5 стадии оценивался в зависимости от состояния ремиссии, по диаграмме Каплана Мейера. Этот показатель свидетельствует о том, что полная ремиссия связана с лучшей почечной выживаемостью, чем в группе без ремиссии ($p < 0,003$).

Изучение морфологических критериев прогрессирования ХБП при нефротическом синдроме имело заметную прямую корреляционную связь, где минимальные изменения при СРНС встречались в 56,8% и ФСГС 35,1%, а при ЧРНС 48,6% и 34,3% соответственно. Результаты лечения детей с СРНС показали, что у 52,9% детей с минимальными изменениями и у 100% детей с ФСГС, а при лечении ЧРНС у 29,4% детей с минимальными изменениями и у 58,3% детей с ФСГС развилась ХБП необратимых стадий (таблица 5).

Таблица 5

Корреляция морфологической картины почек с исходом нефротического синдрома

	Морфология	ХБП 3-4-5 стадии	Корреляция	P
СРНС (n=37)	Минимальные изменения (n=21)	53%	0,807	≤0,08
	ФСГС (n=13)	100%		
	Ассоциированный с PLA2R первичный мембранозный гломерулонефрит (n=3)	100%		
ЧРНС (n=35)	Минимальные изменения (n=17)	29%	0,756	≤0,02
	ФСГС (n=12)	58%		
	Минимальные изменения с иммунными депозитами IgM в ИФ микроскопии (n=6)	33%		

Изучение течения болезни у 59 детей с нефритическим синдромом, которым выполнена биопсия почки показали следующее: в 12 лет наблюдения у 100% детей с ФСГС и СЗ нефропатией не было ремиссии заболевания, у всех

детей (100%) с минимальными изменениями в биоптате имелась частичная ремиссия протеинурии и гематурии. Клинико-лабораторная ремиссия поддерживалась проведением патогенетической терапией только у всех детей с люпус нефритом (100%) и у 44% детей с IgA нефропатией (Рис.9).

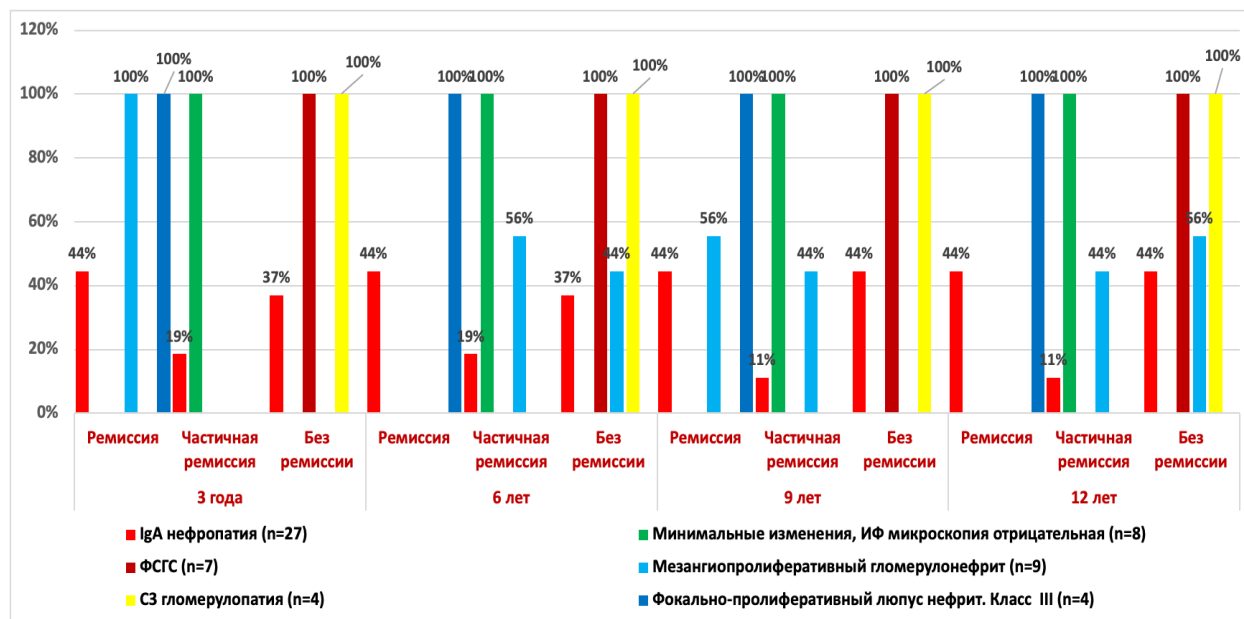


Рис. 9. Результаты иммуносупрессивной терапии, влияющих на почечную выживаемость у детей с нефритическим синдромом

При нефритическом синдроме мезангиальная гиперклеточность, эндокапиллярная гиперклеточность, сегментарный склероз/адгезия и канальцевая атрофия/интерстициальный фиброз (части MEST) коррелировал с клиническими данными, их более высокий балл был связан с рСКФ. Наибольшее снижение рСКФ после наблюдения было обнаружено у пациентов с клиническими и морфологическими факторами риска (артериальная гипертензия, протеинурия, сегментарный гломерулосклероз и атрофия канальцев/интерстициальный фиброз). Независимыми факторами, связанными с неблагоприятным прогнозом, были более молодой возраст, повышенное среднее АД, сниженная рСКФ, гематурия, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз ($\geq 50\%$) и наличие любых полулуний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на тему: «Оценка клиничко-морфологических закономерностей в прогнозе прогрессирования хронических болезней почек у детей» сделаны следующие выводы:

1. Анализ клинических особенностей течения нефротического синдрома показал относительно высокую встречаемость стероидной резистентности у детей (в 25,4% случаях), особенно первичного генеза (19,2%), и только в 6,2% случаях установлена вторичная резистентность к стероидам. Наряду с нередким развитием частых рецидивов в категории больных нефротическим

синдромом (в 24% случаях), несмотря на стероидную чувствительность, категория пациентов с стероидрезистентным вариантом течения составили группу детей с нефротическим синдромом, которые относятся к группе трудно поддающихся лечению.

2. Изучение клинических особенностей нефритического синдрома выявило широкое разнообразие клинических вариантов нефритического синдрома, отражая трудности его диагностики, лечения и прогноза. Чаще всего в нашем исследовании была установлена бессимптомная микрогематурия с протеинурией (42,4%), далее - острый нефритический синдром с макрогематурией и протеинурией с ОПП (20,4%), макрогематурия с протеинурией и ХБП 2 стадии (11,9%), что объясняет рост хронических болезней почек.

3. У детей с нефритическим синдромом основным морфологическим признаком была выявлена разного класса IgA нефропатия (45,8%), реже минимальные изменения в клубочках без иммунных депозитов (13,6%) и ФСГС (11,9%). При нефритическом синдроме определена достоверная корреляция клинических показателей и морфологической картины ($r=0,97$ и $r=0,90$, $r=0.89$ соответственно).

4. Анализ морфологических данных показал, что у детей с нефротическим синдромом выявлены минимальные изменения в клубочках без иммунных депозитов (45,9% в случаях стероидрезистентного и 48,6% - часторецидивирующего вариантов). Вместе с тем установлена высокая частота обнаружения морфологических признаков ФСГС без иммунных депозитов (35,1% и 34,3% соответственно), что отражает торпидное течение нефротического синдрома и неблагоприятный прогноз его течения.

5. Сравнительный анализ терапевтических режимов иммунодепрессивных препаратов в группах детей с нефротическим синдромом стероиднорезистентным и часторецидивирующим вариантами отразил наиболее высокую эффективность сочетания такролимуса с микофенолатом мофетилем (86-94%). Низкая чувствительность в данной группе определена на применение препарата циклофосфана (в 28% и 25% случаях соответственно). Монотерапия препаратами циклоспорин А, микофенолат мофетил и такролимус показали средний уровень чувствительности (62-67%), что достоверно ниже эффективности от сочетанно терапии ($p>0,001$).

6. Полученные результаты исследования по применению терапии нефритического синдрома отразили наиболее высокую эффективность лечения иммунодепрессивными препаратами (пульс-терапия циклофосфаном и микофенолат мофетил на фоне стероидной терапии) в случаях IgA нефропатии с полулуниями с мезангиальной и эндочапиллярной пролиферацией. Самую низкую чувствительность на применение иммунодепрессивных препаратов была установлена в группе детей с нефритическим синдромом с морфологическими признаками ФСГС и С3 гломерулопатии.

7. Определение факторов риска прогрессирования хронических болезней почек на основании длительного катамнестического наблюдения показал, что

у детей с IgA нефропатией протеинурия и синдром артериальной гипертензии с выявлением в биоптате почки клубочков с полулуниями, сегментарного гломерулосклероза, мезангиальной гиперклеточности, атрофии канальцев с интерстициальным фиброзом являлись достоверными критериями прогноза развития ХБП 3 степени и более в конце 6 - летней комбинированной терапии. При нефротическом синдроме с минимальными изменениями частые рецидивы и неполная ремиссия при выявлении морфологических признаков ФСГС и мембранозного нефрита являлись достоверными критериями неблагоприятного прогноза развития ХБП.

8. СРНС ассоциировался с почечной недостаточностью почти у половины пациентов к 12 годам. 6 – летняя, 9-летняя и 12-летняя почечная выживаемость у детей с первичным СРНС определяется адекватностью проводимой терапии. При сохранении активной стадии нефротического синдрома 6 - летняя почечная выживаемость определяется у 70% детей с СРНС и у 70% детей с ФСГС, 9-летняя - только в 50% случаев при обоих вариантах болезни. Изучение исходов лечения у больных детей с IgA нефропатией показало, что у 23% из 27 детей в среднем через 7,7 лет развились ХБП 3 стадии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KHAMZAEV KOMILJON AMIROVICH

**ASSESSMENT OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PATTERNS IN
THE PROGNOSIS OF PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY
DISEASES IN CHILDREN**

14.00.09-Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
SCIENCE (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The theme of dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number № B2020.2. DSc/Tib72

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council www.tashpmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific adviser:	Sharipov Alisher Mirkhamidovich Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Aliev Akhmadjon Lufullaevich Doctor of medical sciences, professor
	Tsygin Alexey Nikolaevich Doctor of medical sciences
	Akhmedjanova Nargiza Ismailovna Doctor of medical sciences
Leading organization:	Tashkent Medical Academy

Defense will take place « _____ » _____ 2023 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The text of the dissertation is available at the Information Research Center (registered under No _____) at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2023 year
(mailing report _____ on « _____ » _____ 2023 year

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council for the award of
the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences, Professor

T.A.Nabiev
Scientific Secretary of the Scientific Council for the
award of the degree of Doctor of Science,
Doctor of Medical Sciences

D.I. Ahmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council for the award of the degree of Doctor of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the (DSc) dissertation)

The aim of the study is to study clinical and morphological predictors that determines the rules of progression and course of chronic kidney diseases in children, depending on the response to therapy

The object of the study were 238 children from 1 to 18 years old with an established nosological diagnosis of kidney damage at various stages of CKD, who were treated in the nephrology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Pediatrics in 2010-2022 and the National Children's Medical Center from 2021-2022. 146 out of 238 children were children with primary nephrotic syndrome, 92 out of 238 children were with nephritic syndrome.

The scientific novelty of the study is as follows:

- the high frequency (49%) of children with steroid-resistant nephrotic syndrome in immunosuppressive treatment of clinical and morphological variants of nephrotic and nephritic syndromes of chronic kidney disease, preventing a positive prognosis of the disease in the presence of morphological signs of focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephritis based on kidney biopsy, has been proven;

- the predominance of IgA nephropathy and the minimal change disease based on biopsy in the spectrum of primary glomerulopathies in children, as well as the development of irreversible stages of chronic kidney disease in 44% of cases of IgA nephropathy and in 34% of cases of the disease of minimal changes, was proved;

- the high efficacy of combined immunosuppressive therapy with prednisolone, mycophenolate mofetil and tacrolimus of frequently relapsing and steroid-resistant nephrotic syndrome in children has been proven, as well as the possibility of using safe treatment methods in predicting chronic kidney disease in children;

- the highest efficacy of treatment with pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphane, mycophenolate mofetil against the background of steroid therapy in semilunar, mesangial-proliferative and endocapillary-proliferative forms of IgA nephropathy was reliably substantiated, the least significant efficacy was proved in children with morphological signs of focal segmental glomerulosclerosis and C3-glomerulopathy regardless of immunosuppressive therapy regimens;

- it was found that the addition of the initial values of the estimated glomerular filtration rate, blood pressure and proteinuria as prognostic criteria to the MEST assessment significantly reduced the risk of irreversible stages of CKD in children, it was proved that the achievement of 3-, 6-, 9- and 12-year remission with sensitivity to combined immunosuppressive therapy determines a favorable the outcome of the development of chronic kidney disease in children with steroid-resistant often-recurrent nephrotic syndrome and IgA nephropathy.

Implementation of research results.

- Based on the obtained scientific results on the diagnosis and treatment of nephritic syndrome (IgA nephropathy) in children, the methodological recommendation "Approaches to the diagnosis and treatment of nephritic syndrome (IgA nephropathy) in children" was approved (approved by the Ministry of Health # 8n-r/1118 of 10/14/2022). This methodological recommendation allows timely establishment of morphological diagnosis of nephritic syndrome in children and

determine the most appropriate pathogenetic treatment to reduce the development of irreversible stages of CKD.

- Based on the obtained scientific results on the treatment and monitoring of children with nephrotic syndrome, the methodological recommendation "Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children" was approved (approved by the Ministry of Health # 8n-r/1117 of 10/14/2022). This scientific recommendation is aimed at improving the methods of treatment of SRNS, which allowed to achieve remission or partial remission in SRNS in children and to optimize the justified most safe pathogenetic treatment. The scientific results obtained on practical application for the diagnosis and treatment of nephritic syndrome (IgA nephropathy) and steroid-resistant nephrotic syndrome in children have found application in healthcare practice, including being introduced into the activities of the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center, the National Children's Medical Center.

- The introduction of the obtained scientific results into practice has made it possible to increase the effectiveness of early diagnosis and treatment of nephritic and nephrotic syndrome in children, improve the quality of life of patients and reduce the development of irreversible stages of CKD.

The structure and volume of the thesis: The dissertation is written on 182 pages and consists of an introduction, six chapters, conclusions, list of references and appendices.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Хамзаев К.А. Клинико-морфологические параллели диагностики, лечения и прогноза IgA нефропатии у детей //Тиббиётда янги кун. -Тошкент, 2022. -№12(50). - С.87-92. (14.00.00, №22).

2. K. Khamzaev A. Sharipov. Evaluation of Risk Factors of Progressing IgA Nephropathy in Children //American Journal of Medicine and Medical Sciences. -2020. -№10(5). -P.309-313. (14.00.00, №2).

3. A. Sharipov, K. Khamzaev, A. Djalilov. Comparative evaluation of the effectiveness of Cyclosporine A and Tacrolimus in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. //International Journal of Pharmaceutical Research (SCOPUS). Apr - Jun 2020.Vol. 12, Issue 2. – P.1763-1768.

4. Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Шоикромов Ш.Ш. Сравнение эффективности циклофосамида и микофенолата мофетил в достижении ремиссии первичного нефротического синдрома у детей //Биомедицина ва амалиёт журнали. -2020. -№ SI-2. – С.474-480. (14.00.00, №22).

5. Хамзаев К.А., Шарипов А.М. Клинико-морфологические особенности течения стероидзависимого нефротического синдрома у детей. //Медицинские новости. -Минск, 2020. -№6(309). - С.75-77. (14.00.00, №82).

6. К. Хамзаев, А. Шарипов, М. Ахматалиева. Клинико-лабораторные характеристики и краткосрочный прогноз острого нефритического синдрома у детей. //Журнал Биомедицины и практики. -Ташкент, 2020. -№1.SI. - С.845-854. (14.00.00, №19).

7. Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Шоикромов Ш.Ш. Эффективность циклоспорина в лечении болезни минимальных изменений – морфологического варианта первичного нефротического синдрома у детей //Педиатрия. -Ташкент, 2020. -№1. – С.86-92. (14.00.00, №16).

8. Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Ахматалиева М. Морфологическая картина биоптата почки при изолированном мочевом синдроме у детей //Педиатрия. -Ташкент, 2020. №2. – С.146-151. (14.00.00, №16).

9. Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Шоикромов Ш.Ш. Эффективность циклофосамида в лечении резистентного к стероиду нефротическом синдроме у детей //Тиббиётда янги кун. -Тошкент, 2020. -№2 (30). – С.646-649. (14.00.00, №19).

10. Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Значение протеинурии в прогнозировании развития хронической болезни почек при IgA нефропатии у детей //Проблемы биологии и медицины. -2020. -№3(119). - С.128-134. (14.00.00, №19).

11. Хамзаев К., Шарипов А. Эффективность лечения стероидзависимого нефротического синдрома у детей такролимусом //Тиббиётда янги кун. - Тошкент, 2019. -№4(28). - С.87-92. (14.00.00, №19).

II бўлим (II часть; Part II)

12. Хамзаев К.А., Шарипов А.М. Подходы к диагностике и лечению нефритического синдрома (IgA нефропатии) у детей // Методические рекомендации. - Ташкент, 2022. – 20С.

13. Хамзаев К.А., Шарипов А.М. Лечение стероидрезистентного нефротического синдрома у детей // Методические рекомендации. - Ташкент, 2022. – 17С.

14. Хамзаев К.А. Встречаемость и прогноз фокально-сегментарного гломерулосклероза у детей // Журнал «Здоровье матери и ребенка» 12 -Том, № 1-2, 2020. Бишкек, - С.40-45.

15. Хамзаев К.А., Шарипов А.М. Результаты лечения нефротического синдрома у детей циклофосфамидом в зависимости от морфологической картины биоптата почки. // Журнал «Здоровье матери и ребенка» 12 -Том, № 1-2, 2020. Бишкек, - С.46-51.

16. Ахматалиева М., Хамзаев К. А. Эффективность применения такролимуса и циклоспорина а в лечении идиопатического нефротического синдрома у детей // Сборник тезисов XXII конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 21–23 февраля 2020 г. - С.8.

17. Хамзаев К. А. Прогнозирование применения стероидсберегающих средств при идиопатическом нефротическом синдроме у детей // Сборник тезисов XXII конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 21–23 февраля 2020 г. - С.220.

18. Хамзаев К.А., Шаикрамов Ш. Ш., Ахматалиева М. Клинические характеристики и исход острого постинфекционного гломерулонефрита у детей // Сборник тезисов XXII конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 21–23 февраля 2020 г. - С.221.

19. Хамзаев К.А., Шаикрамов Ш. Ш., Ахматалиева М. Оценка эффективности использования Циклоспорина в лечении первичного нефротического синдрома у детей // Материалы международной научно-практической онлайн- конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения». Самарканд, 1 мая 2020 г. - С.544.

20. Хамзаев К.А. Влияние длительного курса преднизолона при лечении дебюта нефротического синдрома у детей на его прогноз // Материалы международной научно-практической онлайн- конференции «Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения». Самарканд, 1 мая 2020 г. – С.545.

21. Хамзаев К.А., Шарипов А.М, Ахматалиева М. Прогнозировании развития хронической болезни почек при IgA нефропатии у детей // «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», 11-12 июня 2020 года, Андижан, - С.599-600.

22. Хамзаев К.А., Шарипов А.М., Шоикромов Ш.Ш. Результаты биопсии почки при изолированном мочевом синдроме у детей // «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», 11-12 июня 2020 года, Андижан. - С.600.

23. Утепова Г.Б., Хамзаев К.А. Роль нефробиопсии в диагностике и контроле лечения в педиатрической нефрологии. // «Актуальные вопросы нефрологии» международная научно-практическая конференция. Сборник тезисов. г. Ташкент. 14 марта 2019 г.- С.109-110.

24. Хамзаев К.А., Утепова Г.Б. Пульс терапии в достижении ремиссии при резистентном к стероидам нефротическом синдроме у детей. «Актуальные вопросы нефрологии» международная научно-практическая конференция. Сборник тезисов. г. Ташкент. 14 марта 2019 г. – С.115-116..

25. Хамзаев Комилжон Амирович, Файзахметова Феруза Озод кизи. Выявления детей с высоким риском прогрессирования заболевания при IgA-нефропатии // Материалы Республиканской 24-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «Научно-практические исследования в Узбекистане», часть 18. - С.25-26.

26. Хамзаев Комилжон Амирович, Исматов Жавохир Хабибуллаевич. Прогнозирование развития хронической болезни почек при IgA нефропатии у детей // Материалы Республиканской 24-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «Научно-практические исследования в Узбекистане», часть 18.- С.41-42.

27. Хамзаев Комилжон Амирович, Файзахметова Феруза Озод кизи. Роль клинико-морфологических данных в прогнозе IgA нефропатии у детей // Материалы Республиканской 24-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «Научно-практические исследования в Узбекистане», часть 18.- С. 51-52.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 21.07.2023 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади 100. Буюртма № 080

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.