

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИСМОИЛОВА ЗИЁДА АКТАМОВНА

**COVID- 19 ПАНДЕМИЯСИ ДАВРИДА БОЛАЛАРДА БУЙРАК
АСОРАТЛАРИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD)

Исмоилова Зиёда Актамовна

Covid-19 пандемияси даврида болаларда буйрак асоратларини қиёсий баҳолаш..... 3

Исмоилова Зиёда Актамовна

Сравнительная оценка ренальных осложнений у в период пандемии Covid-19..... 27

Ismoilova Ziyoda Aktamovna

Comparative assessment of renal complications in children during the Covid-19 pandemic..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of publications 55

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИСМОИЛОВА ЗИЁДА АКТАМОВНА

**COVID- 19 ПАНДЕМИЯСИ ДАВРИДА БОЛАЛАРДА БУЙРАК
АСОРАТЛАРИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд – 2023

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1900 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шарипов Рустам Хайитович
тиббёт фанлари доктори, доцент

Рахмонова Лола Каримовна
тиббёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Самарқанд Давлат тиббиёт университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70а-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургияси маркази), Тел/факс: 0(366)-233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

Диссертация билан Самарқанд Давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси, 18-уй Тел./факс: (+99866) 233-30-34,.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни тарқатилди.

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

А.М. Шамсиев

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

Г.З. Шодикулова

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

Ж.О. Атакулов

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда болаларда нефрологик касалликларни ташхислаш ва даволашда сезиларли ютуқларга эришилганига қарамай, беморларнинг тахминан 23 %да касаллик жадал кечишга эга бўлиб, бу ҳаёт сифатига салбий таъсир кўрсатмоқда. Сўнгги йиллардаги тадқиқотлар натижаларига мувофиқ «...2020 йилдан бошлаб дунёда болалар ўртасида Covid-19 фонида ривожланган 8 миллионга яқин буйракнинг тубулоинтерстициал зарарланиш ҳолатлари қайд этилган бу беморлар сони кўпайиши, аҳолининг 1000 нафарига 2,87 тани ташкил этиши билан намоён этмоқда»¹. Ҳозирги пайтда болаларда Covid -19 фонида ривожланган буйрак касалликларининг кечишига таъсир этувчи омилларни аниқлаш, касалликни эрта ташхислаш, уни олдини олиш мақсадида касалликнинг патогенетик жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда даво муолажаларини буюриш ва касаллик натижасида ривожланиши мумкин бўлган асоратлар даражасини камайтириш тиббиётда ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Дунё бўйича болаларда Covid-19 фонида ривожланган буйрак касалликларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу сабабли, болаларнинг Covid-19 фонида ривожланган сийдик ажртиш тизими аъзоларининг септик яллиғланиш касалликлари ва буйрак касалликларига мослашиш, буйракларнинг функционал ҳолати ва уларнинг сабаб-оқибат боғлиқлик даражасини аниқлаш, касалликнинг шаклланиши ва кечишида цитокин профили кўрсаткичларининг аҳамиятини аниқлаш, прогнозлаш ва эрта ташхислашга усулини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими олдида аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифатини ошириш ҳамда жаҳон андозаларига мослаштириш, жумладан ёш болалар саломатлигини сақлаш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб

¹ Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis// Kidney Int Reports [Internet]. 2020; 5(8):1149–60.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” фармони

чиққан ҳолда, болаларда COVID -19 фонида ривожланган буйрак патологияларининг ўткир кечишида буйракларнинг функционал ҳолати кўрсаткичларини аниқлаш, буйракларнинг зарарланиш даражасини баҳолаш, қон ва сийдикдаги цитокинлар профилини баҳолаш, сийдикда нейтрофил желатиназа (NGAL) миқдорини, шунингдек, ушбу кўрсаткичларнинг диагностик қийматларини аниқлаш Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологиялари мавжуд болаларда хасталик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик кўрсаткичини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2021 йил 29 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда, ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқот мавзусининг республикадаги фан ва технологиялар ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялар ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси нефросклерознинг шаклланиши ва ўткир буйрак етишмовчилигининг ривожланиши билан организмнинг ногиронлигига олиб келадиган ва фавқулудда аралашувларни талаб қиладиган, рецидивланиш ҳамда зўрайишга мойил бўлаган касалликдир. Қатор муаллифлар фикрига кўра, ушбу патология патогенезининг муҳим жиҳати буйрак оралик тўқималарининг вирусли деструктив зарарланиши эканлиги аниқланган (Алботова Л.В., Агранович Н.В., Лихачева А.П., 2020).

Болаларда Covid-19 фонида буйрак патологияси ривожланишида нафақат найча аппарати, балки буйрак оралик тўқималарининг барча томирлари ва каналчалари ҳам зарарланади. Ушбу ҳолат яллиғланиш жараёнига бутун нефроннинг ҳам тортилиши билан бирга мия қобиғининг интерстициал фиброзга айланишининг деструктив жараёнини келтириб чиқаради. (Галкина О.В., 2016; Горшкова Е.Г., Кривич М.Б., 2017). Аммо, етакчи нефрологларнинг кузатувлари шуни кўрсатадики, беморларнинг 30%да касалликнинг ўткир кечиши аниқланади, бундан ташқари шу беморларнинг 50%да биринчи қайталаниш биринчи марта касалланишдан кейинги уч ой ичида содир бўлади (Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., 2018). Эҳтимол, ягона даволаш схемаси, барча афзалликларига қарамай, ҳар доим ҳам даволанишнинг ижобий натижасини белгилаб бермайди (Попова Е.В., 2017; Мухтаров Т.А., 2019). Бу маълумотлар Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологиясида

даволашнинг янги усуллари ушбу касалликнинг клиник хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда қўллаш зарурлигини кўрсатади (Попова Е.В., 2018; Смирнова Н.Н., 2019).

Ўзбекистонда Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолати, цитокин профили ва NGAL кўрсаткичларини баҳолаш асосан катта ёшдаги одамларда ўрганилган, лекин болаларда батафсил ўрганилмаган (Зуфаров Ш.А. ва ҳаммуаллифлар, 2021; Шарипов Т. А., 2022).

Юқорида баён этилганларга асосланиб, Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси билан оғриган болаларда буйракларнинг функционал ҳолатини эрта баҳолаш, цитокин профили ва NGAL кўрсаткичларини ўрганиш орқали ўткир буйрак етишмовчилиги ривожланишининг олдини олиш ва даволаш усуллариининг самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш имконини беради.

Диссертация мавзусининг тадқиқот бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университети амалий тадқиқот лойиҳасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усуллариини ишлаб чиқиш” (2020-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади Covid-19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологияси бўлган болаларда буйрак бузилишлари хусусиятларини аниқлаш ва буйракнинг парциал функциялари билан цитокин профили ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Covid-19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологияси бўлган болаларда буйрак функцияларини баҳолаш билан бирга клиник ва лаборатория кўрсаткичларини ўрганиш;

Covid-19 фонида ривожланган сийдик ажратиш тизимининг ўткир касалликлари бўлган болаларда буйрак фаолиятининг ажралмас кўрсаткичи сифатида цитокин профилининг даражасини ўрганиш ва аҳамиятини аниқлаш;

Covid-19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологияли болаларда сийдикда нейтрофил желатиназа (NGAL) билан боғлиқ липокалин-2 ни клиник ва диагностик аҳамиятини аниқлаш;

Covid-19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологияси бўлган болаларда буйрак функцияси кўрсаткичлари ва қон зардоби ҳамда сийдикдаги цитокин профили кўрсаткичлари ўртасидаги коррелятив ўзаро боғлиқликни баҳолаш;

комплекс терапиянинг самарадорлигини асослаш ва уларнинг замонавий соғлиқни сақлаш амалиётига мослаштириш йўллариини белгилаш.

Тадқиқот объекти сифатида Covid-19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологияси билан Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг нефрология бўлимига мурожаат қилган 4 ёшдан 18 ёшгача бўлган 132 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник ва лаборатор текширувлар учун беморларнинг веноз қони ва унинг зардоби, ҳамда сидик таҳлиллари учун пешоб ташкил этган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, лаборатор, эпидемиологик, биокимёвий, вирусологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Covid-19ни ўтказган барча беморларда тубулоинтерстициал буйрак зарарланишлари (ўткир пиелонефрит -49% ва ўткир тубулоинтерстициал нефрит-51%) учраши ва унинг ўзига хос кечиш хусусиятлари аниқланган;

илк бор Covid-19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологияси мавжуд болаларда сийдикда нейтрофил желатиназа (NGAL) билан боғлиқ липокалин-2 ни аниқлашнинг диагностик аҳамияти асосланган;

Covid-19ни ўтказган беморларда тубулоинтерстициал буйрак зарарланишларини эрта ташхислаш усули қон ва пешобда цитокинлар (TNF- α , у-ИФН, ИЛ-4, ИЛ-6) профилини аниқлаш орқали такомиллаштирилган;

Covid -19 фонида ривожланган ўткир буйрак патологиялари бўлган болаларда анъанавий даво усули билан биргаликда ингавирин дори воситаларини қушимча қўллаш натижасида даволашдаги дифференциал ёндашувлар самарадорлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тубулоинтерстициал шикастланишнинг (ўткир кечиш, сийдик синдромининг патологик фаоллашуви) ривожланишига олиб келадиган Covid -19 мавжудлиги болалик даврида пиелонефрит ва ТИН кечиши прогнозини катта эҳтимоллик билан оғирлаштириши аниқланган;

Covid -19 фонида ривожланган буйрак патологиясига эга беморларда сийдикда цитокин контцентрациясининг мониторингини олиб бориш, бу касалликнинг эрта муддатларида иммун-яллиғланиш жараёнининг фаоллигини баҳолаш ва унинг тубулоинтерстициал тўқималарда сурункали жараён ривожланиши тенденциясини аниқлаш имконини бераган;

сийдикда NGAL миқдорини аниқлаш бу буйрак паренхимасининг шикастланишини эрта ташхислаш, дифференциал ташхис сифатини яхшилаш ва беморларни даволаш тактикасини танлашни таъминлаб бериши исботланган;

буйракнинг парциал функцияси кўрсаткичлари ҳамда қон ва сийдикнинг цитокин профили ўртасидаги аниқланган коррелятив ўзаро боғлиқликлар болаларда Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологиясини самарали даволаш усуллари такомиллаштириш зарурлигини белгилаб берган;

Covid -19 фонида ривожланган буйрак патологияси мавжуд болалар учун соғлиқни сақлаш амалиёти шароитларига мослаштирилган ва татбиқ этилган тизимлаштирилган комплекс терапевтик тактика ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги,

қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, вирусологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси мавжуд болаларни олиб боришнинг даволаш-профилактикасига қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологиясининг клиник ва патогенетик вариантларини ўрганишнинг янги услубий ёндашувларини асослаш ва болаларда ушбу патологиядаги патогенетик жиҳатдан муҳим ўзгаришларни таҳлил қилиш, цитокин профили кўрсаткичларида аниқланган ўзгаришлар, буйракларнинг функционал ҳолати ва бу кўрсаткичлар ўртасидаги ўрнатилган коррелятив ўзаро боғлиқлик болаларда Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологиясини самарали даволаш усулларини такомиллаштириш зарурлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси бўлган беморларда "Ингавирин" препаратини модификацияланган комплекс қўлланилиши клиник белгиларнинг тезроқ бартараф этиши, цитокин профили ва буйраклар функционал ҳолатининг тикланиши, ремиссия даврини узайтириши натижасида даволашнинг юқори самарадорлиги, бевосита ва узоқ муддатли асоратларнинг ҳамда касалликнинг қайталаниши олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг татбиқ этилиши. Хоразм вилояти ВБКТТМ бўйича 22.05.2023-йилдаги 832-сонли буйруқ ҳамда ТТА Урганч филиали клиникаси бўйича 11.11.2023-йилдаги 23-1-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

Covid-19 билан касалланган болаларда буйраклар фаолиятининг бузилиши найча тузилмаларнинг шикастланиши (реабсорбция, кислота-аммониогенез, осмотик концентрация) ва коптокчалар филтрациясида ўзини намоён қилган. Ацидоаммониогенезнинг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши Covid-19 фонида ўткир тубулоинтерстициал нефрит билан оғриган беморларга хос бўлиб, шунинг учун COVID -19 фонида нафас тизими зарарланиши белгилари бўлган болаларда буйрак шикастланишини эрта ташхислаш ва даволаш мақсадида буйрак функциясини назорат қилиш тавсия этилган. Яширин буйрак патологиясини аниқлаш учун касалликнинг фаол босқичида изоляцияланган сийдик синдроми бўлган беморлар буйракларини функциясини сақлаш учун узоқ муддатли мониторингни талаб қилган.

Анамнезида Covid-19 бўлган барча болалар қон зардобиди ва сийдикда TNF-а, у- ИНФ, ИЛ-4 даражаси сезиларли даражада ошган. Ушбу цитокинлар билан титрланадиган кислоталик, аммиакнинг чиқарилиши,

яллиғланишнинг ўзига хос бўлмаган белгилари, эритроцитурия, лейкоцитурия ўртасида кучли боғлиқлик қайд этилган, бу TNF-а, у-ИНФ ва ИЛ-4 ни буйрак тўқималарида яллиғланишни рағбатлантирувчи маҳаллий омиллар сифатида ўрганиш зарурлигини белгилаб, Covid-19 билан оғриган беморларда найчалар функциясининг яширин шикастланишларини (скрининг текшируви) кузатиш учун сийдикдаги цитокинлар (у-ИНФ, TNF-а, ИЛ-4) даражасини ўрганиш асосида тубулоинтерстициал тўқималарда пролифератив ўзгаришлар даражасини аниқлаш ва буйраклардаги патологик жараённинг сурункалилига кўра беморларнинг хавф гуруҳларини шакллантириш имконини берган.

Сийдикдаги НГАЛ даражаси буйрак тўқималарининг шикастланиш даражасига тўғридан-тўғри пропорционал бўлиб, ўткир пиелонефритли болаларда НГАЛ нинг чиқарилиши ва лейкоцитоз даражаси ўртасида ижобий боғлиқлик аниқланган, бу касалликнинг фаол босқичининг белгиси сифатида сийдикда НГАЛ қийматини аниқлаш зарурлигини кўрсатган ва эрта ташхис кўйишга ёрдам берган, буйрак тўқималарида яллиғланиш жараёнини камайтириб даволаш самарадорлигини оширган, буйрак касалликларининг қайтарилмас босқичларининг ривожланишини секинлаштирган.

Covid-19 фонида ривожланган ўткир пиелонефрит ва ўткир тубулоинтерстициал нефритни ташхислаш ва даволаш бўйича ишлаб чиқилган тавсиялар бемор болаларнинг касалхонада қолиш муддатини 5 кунга қисқартиришга ёрдам берди, ҳар бир бемор учун 5 кун ичида 800 000 сўм маблағ тежалди; 37 нафар бемор ҳисобидан жами 29 600 000 сўм бюджет маблағларини тежашга эришилди. Covid-19 фонида ўткир пиелонефрит ва ўткир тубулоинтерстициал нефрит билан касалланган болаларни ташхислаш ва даволаш такомиллаштирилиб, 1 нафар беморнинг 1 кунлик даволаниши ҳисобига 160 000 сўм бюджет маблағларини тежаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатсия комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хотима, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти ва материали тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг «**Болаларда Covid-19 фонидаги ўткир буйрак патологияси этиопатогенезининг табиати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида болаларда Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси билан боғлиқ ушбу муаммо бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган. Патогенез ва хавф омиллари ҳақидаги замонавий тушунчалар таҳлил қилинади. Худди шу бобда муаммонинг долзарблигига асосланган адабиёт маълумотлари умумлаштирилган. Алоҳида бўлимда замонавий диагностика ва даволаш масалалари бўйича маълумотлар, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ва ойдинлаштиришни талаб қиладиган қисмлари ҳақида тўлиқ маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Covid-19 фонида ўткир нефрологик патология билан оғриган болаларда лаборатория ва инструментал текширишнинг клиник хусусиятлари ва усуллари**» номли иккинчи бобида материаллар ва тадқиқот усуллари баён этилган.

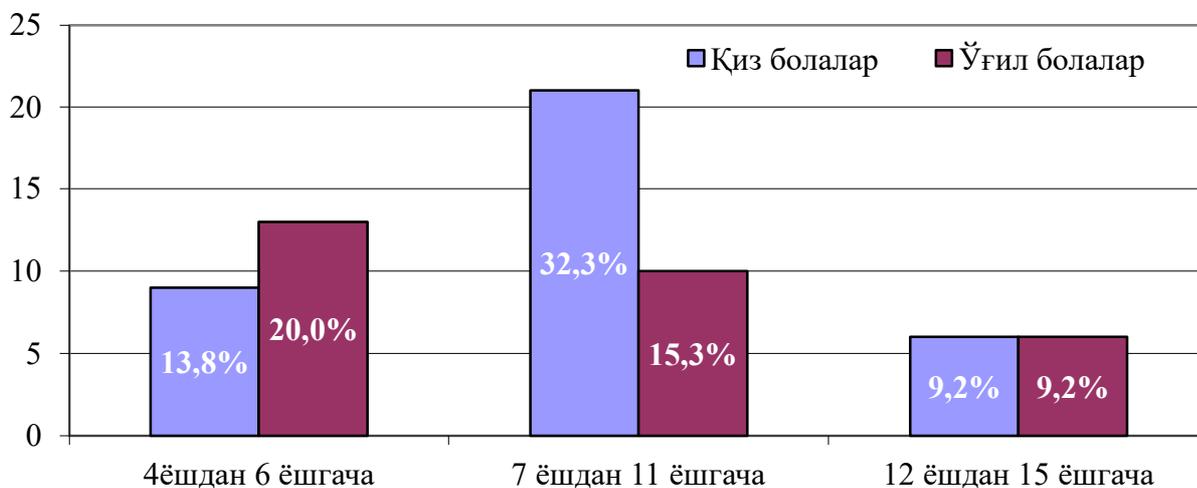
Ушбу тадқиқотда Covid -19 фонида ривожланган ва фаол яллиғланиш жараёни босқичидаги буйрак патологияси билан касалланган, Урганч шаҳридаги Болалар вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази болалар нефрологияси бўлимида 2020-2023 йилларда даволанишда бўлган 132 нафар болани текшириш ва даволаш натижалари келтирилган. Беморлар умумий клиник, лаборатор ва инструментал текширувдан ўтказилган.

Covid-19 фонида ривожланган буйрак патологияси ташхисини аниқлашда Н.А. Коровина (1981) томонидан тавсия этилган таснифдан фойдаланилган. Беморларда умумклиник, лаборатория ва инструментал текширувлар ўтказилган.

Тадқиқот бошланишида беморни индивидуал кузатув харитаси тузилган, харита ўз ичига беморнинг ҳаёти ва касаллик тарихи, генеалогик ва тиббий-биологик анамнези тўғрисидаги маълумотларни, шунингдек, боланинг клиник ва параклиник текширув натижаларини олган.

Касалликнинг клиник вариантини ҳисобга олган ҳолда, барча беморлар икки гуруҳга бўлинган, уларнинг ҳар бири яна иккита кичик гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳга ўткир пиелонефритли болалар (n=65) киритилган, бунда 1-кичик гуруҳни анамнезида Covid -19 бўлмаган 30 бола ва 2-кичик гуруҳни анамнезида Covid -19 бўлган 35 нафар бемор бола ташкил қилган. Иккинчи гуруҳга ўткир тубулоинтерстициал нефритли беморлар (n=67) киритилган бўлиб, улар ҳам иккита кичик гуруҳга бўлинган: 1-кичик гуруҳни –анамнезида Covid -19 бўлмаган 35 бемор ва 2-кичик гуруҳни –анамнезида Covid -19 ни ўтказган 32 бемор ташкил қилган.

Тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, ЎП билан оғриган беморларимизнинг 29 нафарини (44,5%) ўғил болалар, қиз болалар эса 36нафарни (55,3%) ташкил қилди ва шуни таъкидлаш лозимки, ЎП билан оғриган 4 ёшдан 6 ёшгача бўлган ўғил болалар сони (13 (20%)) қизлар сонидан (9 нафар (13,8%)) устунлик қилди (1- расм).



1-расм. Текширилган ўткир пиелонефритли(ЎП) болаларнинг ёши ва жинсига кўра тақсимланиши

Беморларимизнинг асосий контингентини 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган 32,5% нафар (43) бола ташкил қилди (1-расм), бунда беморларнинг кўпчилиги қиз болалардан иборат бўлди- 32,3% (21), ўғил болалар эса 15,3% (10) ни ташкил этди. Ёш гуруҳлари А.Ф. Тур тавсия қилган болалик даврларининг таснифи асосида тузилган. Қиз бола/ўғил бола нисбати 1,24:1 ни ташкил қилган.

ЎП ташхиси Н.А. Коровина (2003) таснифи асосида белгиланди.

Ўткир пиелонефритнинг клиник ташхисини кўйиш Н.А. Коровина (2003) таснифида таклиф этилган ташхислаш мезонлари асосида амалга оширилди, бунда шажара анамнезининг тавсифига, Covid-19 фониди дизурик касалликларнинг белгилари бўлган сийдик йўллари инфекцияси, ўткир пиелонефрит ва ўткир тубулоинтерстициал нефрит таърифига алоҳида эътибор қаратилди.

ЎП билан оғриган болаларда куйидаги асосий клиник белгилар аниқланган: интоксикация симптомлари фониди фебрил иситма (90/100%). Бу белгилар сийдик ажралиши бузилишлари (императив чақириклар, поллакиурия, кам сийиш) билан (33,3/48,5%) болада бирга келган, сийиш пайтидаги оғриқ (33,3/25,7%) ҳолатда қайд этилган.

ЎТИН билан оғриган беморлар гуруҳида касаллик диагностикаси болалардаги ТИНнинг ишчи таснифига мувофиқ кўйилди (Коровина Н.А., Захарова И.Н., 2003).

Кўпинча ЎТИН 16 ёшдан 18 ёшгача бўлган болаларда кузатилди - 67 боладан 26 нафарида (38,8%), 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болаларда камроқ (12 (17,9%)) ва катта мактаб ёшидаги болаларда 22 (32,8%) беморда (шундан 12 (17,9%) ўғил болалар ва 10 (14,9%) қизлар) ва ундан ҳам камроқ 4 ёшдан 6 ёшгача бўлган болаларда (7 (10,5%)) кузатилди.

Биринчи гуруҳдан фарқли ўлароқ, ЎТИН билан оғриган беморлар орасида ўғил болалар (67 тадан 35 таси) устунлик қилди (52,2%). Ёшга кўра тақсимот катта мактаб ёшидаги болаларнинг устунлигини кўрсатди (26 (38,8%)).

Анамнезда Covid-19 касаллигини ўтказгандан кейин ЎТИНни аниқлаш муддати касалхонага қабул қилинган кундан бошлаб 1 ойдан 3 ойгачани ташкил қилди.

Эрта ташхис қўйиш муаммосини ҳисобга олган ҳолда ЎТИНнинг клиник ҳолати хусусиятларини ажратиб кўрсатиш зарур. ЎТИНнинг клиник белгилари 60% (40) бемор болада касаллик бошланганидан 3-4 ҳафта ўтгач интоксикация белгилари кўринишида кузатилган: иштаҳанинг пасайиши, ҳолсизлик, бош оғриқлари, уйқунинг бузилиши 74% (26) ва 93% (30) болада кузатилган, 80% (28) и у 93,75% (30) беморда узоқ давом этмайдиган субфебрил иситма, 43% (15) и у 59% (19) беморда тез-тез қорин оғриши кузатилган. 60% (21) и у 87,5% (28) беморда буйракдан ташқари (экстраренал) кўринишлар (шиш синдроми), 34% (12) и у 16% (5) беморда изоляцияланган сийдик синдроми, 25% (8) беморда гипертензияга мойиллик кузатилган (2 кичик гуруҳда).

Текшириш усуллари. Анамнез маълумотлари стационарга даволаш учун ётқизилган беморлар касаллик тарихидан ва текширувдан утказилган болаларни №112 шаклидан йиғилган. Патологик жараёни фаол босқичидақуйдаги текшириш усулларида фойдаланилган: умумий ва биокимёвий қон таҳлили (умумий оксил, протеинограмма, СРО); сийдикни умумий ва биокимёвий таҳлили; Нечипоренко, Аддис-Каковский буйича синамалар; сийдикни микрофлорага ва антибиотикларга сезувчанликка экмаси.

Буйрак функцияларининг ҳолати икки гуруҳ функционал усуллар асосида баҳоланди:

I гуруҳ - нефроннинг турли қисмларини буйрак функцияларининг миқдорий ҳолатини кўрсатадиган усуллар.

а) буйракларнинг филтрация функцияси ҳолати (эндоген креатинин клиренси) Шварц формуласи бўйича баҳоланди (Шумлянский-Боумен капсуласи ҳолати); проксимал найчалар (суткалик протеинурия); дистал найчалар (сийдикни осмотик концентрацияси (Зимницкий синамаси), сийдикда титрацион кислота ва аммиак миқдори, сийдик рН));

II гуруҳ - қоннинг суммар параметрларини ўрганишга асосланган усуллар, қон зардобда креатинин, сийдикчил ва электролитлар (калий, натрий) миқдорини, қонда кислота-ишкор ҳолатини ақс эттиради.

Бундан ташқари, беморларда сийдик ажратиш тизимининг ультратовуш текшируви, қон босимини аниқлаш, буйрак гемодинамикаси ультратовушли доплерографияси, рентген-контрастли тадқиқотлар (экскретор урография), тубулотропик Тс99м - МАГ-33 препарати билан динамик сцинтиграфия, урофлоуметрия, магнит-резонанс томографиядан фойдаланилди.

ИЛ-4, у-ИНФ, ФНО-а тизимларини («Вектор-Бест» ЁАЖ фирмаси) тижорий тестларнинг диагностик мажмуаларидан фойдаланиш асосида Иммунология институти МИТЛда (муdiri, тиббиёт фанлари доктори, профессор Арипова Д.) ҳамда ўрганилаётган цитокинларнинг зардоб ва сийдикдаги концентрацияси Тошкент шаҳридаги “Ғунчамед” клиникаси лабораториясида аниқланган ва

«sandwich»- усули - қаттиқ фазали иммуносорбентни аниқлаш усули (ELISA-enzym-linked immunosorbent assay) қўлланилди.

NGAL миқдори эрталабки сийдикда иммунофермент таҳлил (BioVendor Laboratory Medicine тўплами) ёрдамида ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ ўлчанди.

Динамик нефросцинтиграфия. Умумий ренограммалар экстраренал фонни бирламчи ҳисоблаш билан, трансформация диаграммаси шаклида, иккинчи ўрганиш даврининг ҳар 20 сонияси учун ҳисобланган импульслар сони ва препаратнинг буйрак гломерулалари, тубулалари ва йиғиш тизими орқали ўтишини кўрсатади.

Диссертациянинг учинчи -«Касалхонага ётқизилган болаларда Covid-19 фонидagi ўткир буйрак патологиясида парциал буйрак функциялари, цитокин профили, сийдикдаги NGAL миқдори ва динамик нефросцинтиграфия кўрсаткичлари» бобида касалхонага қабул қилинганда беморларда буйракларнинг парциал функциялари, цитокин профилини, сийдикдаги NGAL миқдори ва динамик нефросцинтиграфия кўрсаткичларини баҳолаш натижалари келтирилган. Беморларда Covid-19 фонидa ривожланган буйрак патологияси анамнестик ва лаборатория таҳлиллари асосида ташхисланган.

Беморларнинг ёшига кўра соғлом болаларда буйракларнинг функционал ҳолати кўрсаткичлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқлар аниқланди, бу эса ушбу кўрсаткичларни умумий гуруҳга бирлаштириш ва келажакда ўртача кўрсаткичларни норматив сифатида ишлатиш учун асос бўлди. Covid-19 фонидa ривожланган буйрак патологияси бўлган беморларнинг 100% ида даволанишдан олдин сийдикда ўзгаришлар қайд этилган.

Биз ўткир пиелонефритли болаларда «сийдик синдроми» ҳолатини баҳоладик ва анамнезида Covid-19 бўлган болаларда барча клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг яққол ифодаланган бузилишларини аниқладик. Демак, бу кўрсаткичлар касалликнинг этиологик омилига қараб турлича ўзгаради.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, Covid-19 бўлмаган ҳолда ЎП билан оғриган болаларда касалликнинг фаол босқичида гломеруляр филтрация сақланиб қолган, Covid-19 фонидa ЎП билан оғриган болаларда СКФнинг пасайиши қайд этилган, буни биз вирусли инфекция токсинларининг патогенетик таъсири билан боғладик.

Иккала гуруҳда ҳам проксимал каналчаларнинг реабсорбция функцияси сезиларли даражада пасайди, аммо яққол сезиларли бузилиш Covid-19 фонидagi ЎП билан оғриган беморлар учун характерли бўлди.

ЎП билан оғриган 2-кичик гуруҳдаги беморларнинг дистал каналчаларининг яллиғланиш чўққисида сийдикнинг осмотик концентрацияси функциясининг яққолроқ ифодаланган бузилиши (Зимницкий синамаси бўйича ва бир марталик порцияларда) қайд этилди, бу ацидогенетик функциянинг бузилишига ишора қилади, бу ҳолат эса турли органларни ўзаро таъсири натижасида келиб чиқади - оғир гипоксемияда интенсив вентиляция буйраклар функцияси бузилишини бу таъсирни бир компоненти сифатида шакллантиради (1-жадвал).

Сийдик реакцияси нормал диапазонда қолганлиги қайд этилди ($p > 0,1$).

1-жадвал.

Covid-19 мавжудлигига кўра ЎП билан оғриган беморларнинг дистал каналчалари функционал ҳолатининг кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Соғлом болаларда	Даволанишдан олдин	
		1- гуруҳ (n=30)	2-гуруҳ (n=35)
Сийдикнинг нисбий солиштирма оғирлиги (бир марталик порция)	1022,31±4,33	1015,63±0,71 $p < 0,05$	1013,55±0,52 $p < 0,001$
Сийдик рН	5,8±1,44	6,12±1,32 $p \geq 0,1$	6,18±1,12 $p \geq 0,1$
Титрланадиган кислоталарнинг экскрецияси (ммоль/24)	51,0±2,8	25,03±1,06 $p < 0,001$	21,43±0,88 $p < 0,001$
Аммиак экскрецияси(ммоль/24)	46,8±1,2	32,10±1,41 $p < 0,001$	29,17±1,15 $p < 0,001$

Изоҳ: p- ЎПнинг фаол босқичи параметрларини ўзаро ва соғлом болаларда солиштиришда фарқларнинг аҳамияти .

Энг қизиқарли ва кам ўрганилганлар сирасига нейтрофил желатиназа билан боғланган липокалин-2 (NGAL) ёки дастлаб специфик нейтрофил гранулаларнинг таркибий қисми сифатида аниқланган сидерокалин киради. Плазмали NGAL коптокчалар томонидан эркин филтрланилиши, аммо кейин эндоцитоз ҳисобига проксимал каналчаларда катта даражада реабсорбцияланиши аниқланган. Шу сабабли сийдикда буйракларда синтезланадиган NGAL нинг "буйрак" захираси устунлик қилади, бу NGAL захираси қон айланиш тизимида тушмайди, балки сийдикга тўлиқ чиқарилади.

Шундай қилиб, Covid-19 фонида ривожланган ЎПли болаларда сийдикдаги NGAL концентрацияси таққослаш гуруҳидаги болаларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлди ($p < 0,001$).

Ушбу тадқиқот натижаларини таҳлил қилганда, сийдикдаги NGAL концентрацияси буйрак паренхимасининг шикастланиш даражаси билан бевосита боғлиқлиги аниқланди, бу болаларда короновирус инфекциясига дучор бўлганида буйрак туқималарига энг катта зарар етишини исботлайди.

Covid-19 билан касалланган болаларда буйрак дисфункцияси уларнинг клиник полиморфизмидан қатъий назар, буйракнинг найчали тузилмаларининг бузилиши (реабсорбция, ацидоаммониогенез, осмотик концентрация), шунингдек, гломеруляр филтрациянинг шикастланиши туфайли ўзини намоён қилди. Covid-19 фонида ўткир пиелонефрит билан оғриган беморлар ацидогенезнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши билан тавсифланди ($p < 0,001$).

Тубулоинтерстициал нефритнинг ўткир кечиши (ЎТИН) 67 (51%) болада ташхисланган, шундан анамнезида Covid-19 бўлмаган 35 (52%) бола 1-гуруҳни ва анамнезида Covid-19 бўлган 32 (48%) бола 2-гуруҳни ташкил қилди. Касалликни синчковлик билан тўпланган анамнездан маълум бўлишича, ЎТИН билан касалланган барча беморларда касалликни намоён бўлиши этиологик омилнинг организмга киришидан бошлаб 3-4 -чи, максимал

бешинчи хафтага тўғри келади. ЎТИН номутаносиб клиник кўриниши билан тавсифланади, бу ўз вақтида ташҳис қўйишни қийинлаштиради.

1-гуруҳдаги ЎТИНли болаларда КФТ бузилишларини топмадик, 2-гуруҳ болаларида пасайиши қайд этилди.

2-гуруҳдаги беморларда проксимал каналчаларнинг реабсорбция функциясининг пасайиши 1-гуруҳдаги беморларга қараганда анча аниқ бўлди. Аммониацидогенез ва сийдикнинг осмотик концентрацияси кўрсаткичининг яққол ифодаланган бузилиши ЎТИН билан оғриган 2-кичик гуруҳдаги беморларга хос бўлиб, бу дистал каналчаларнинг 1-кичик гуруҳга нисбатан сезиларли даражада зарарланишини кўрсатди (2-жадвал). Биз буни короновирус инфекциясининг патогенетик таъсири билан боғлаймиз.

2-жадвал.

Covid-19 мавжудлигига кўра ЎТИН билан оғриган беморларнинг дистал каналчалари функционал ҳолатининг кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Соғлом болаларда (n =20)	Даволанишдан олдин	
		1 гуруҳ (n=35)	2 гуруҳ (n=32)
Сийдикнинг нисбий солиштирма оғирлиги (бир марталик порция)	1022,31±4,33	1008,78±0,37 p≤0,01	1002±3,42 p≤0,01 p1≤0,05
Сийдик рН	5,8±1,44	7,00±1,21 p≥0,1	7,2±1,34 p≥0,1 p1≥0,1
Титрланадиган кислоталарнинг экскрецияси (ммоль/24)	51,0±2,8	27,3±0,80 p≤0,001	25,38±1,05 p≤0,001 p1≤0,05
Аммиак экскрецияси(ммоль/24)	46,8±1,2	35,46±0,89 p≤0,001	32,34±1,34 p≤0,001 p1≤0,01

Изоҳ: - p – даволанишдан олдин ва соғлом болалар кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ.

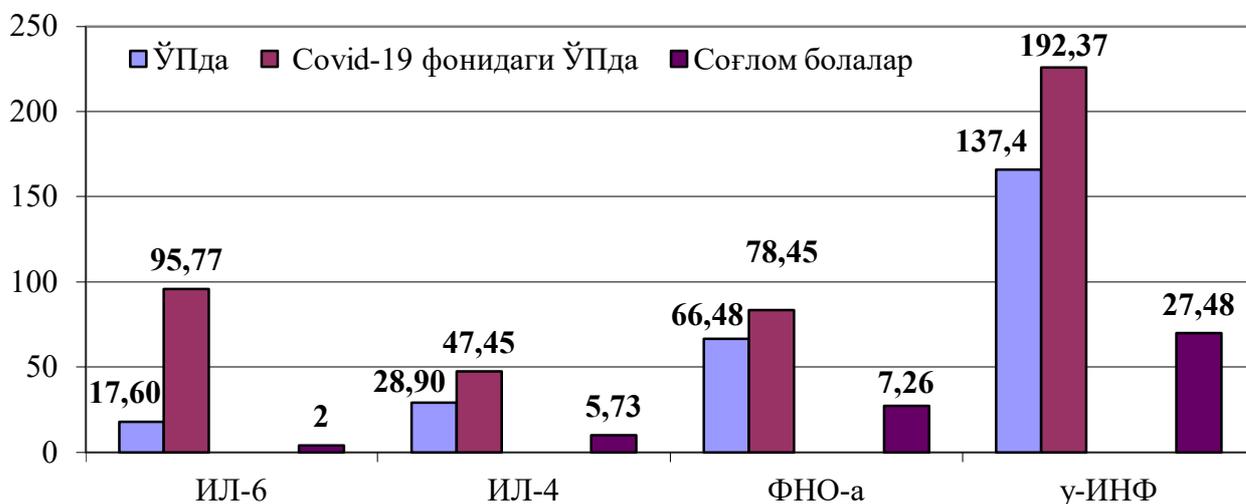
Биз ЎТИН бўлган болаларда буйрак функцияси ҳолатини баҳоладик ва ацидо- ва аммониацидогенез кўрсаткичларида, осмотик концентрацияланиш кўрсаткичларида, шунингдек, динамик нефросцинтиграфиянинг максимал вақти кўрсаткичларида яққол ифодаланган бузилишларни аниқладик. Демак, буйракнинг парциал функциялари касалликнинг этиологик омилига қараб турлича ўзгаради.

Сийдикда NGALни сезиларли даражада юқори концентрацияси таққослаш гуруҳидаги болаларга нисбатдан 2-кичик гуруҳ болаларида аниқланди, (1 мг креатинин учун мос равишда 89,75 ± 1,61 ва 18,76 ± 2,54 нг; p<0,001).

Шундай қилиб, NGAL ажралишининг кўпайиши фақат сийдик йўллари инфекцияси ва мусбат сийдик экмаси мавжудлиги билан намоён бўлди, ОТИНга ҳос бўлган буйракпаренхимасинишемия-реперфузиясифонида эса, NGALнингнисбатдан пастроқ ўсишианиқланди.

Биз 1-кичик гуруҳдаги беморларда яллиғланишга қарши IL-4 даражасинингсоғломболалардагикўрсаткичлариганисбатданбешбараварданкў

проқ ($p \leq 0,001$) ошганинианиккладик, буэса TNF-а ва у-IFN даражасини (деярлитуккизва еттимарта) ошиши билан бирга намоен булди. Холбуки, 2-кичик гуруҳдаги беморларда қон зардобиди ИЛ-4 мос равишда олти мартадан ортиқ, TNF-а ўн бир мартадан кўпроқ ва у-INF саккиз марта кўпайган. ИЛ-6 нинг ўртача қийматлари 7 баравар ошди ($p \leq 0,001$). Қондаги ИЛ-6 нинг энг юқори даражаси Covid-19 фониди 39,9 марта қайд этилган ($p \leq 0,001$) (2-расм).



2-расм. Covid-19 мавжудлигига қараб ўПли беморларда зардоб цитокинлари концентрацияси (пг/мл)

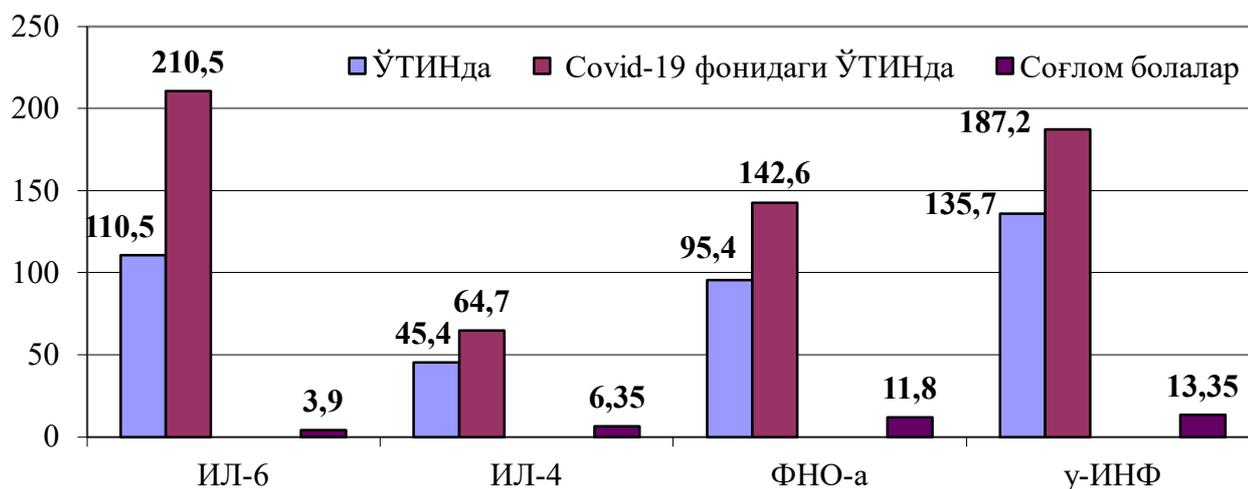
Covid-19 фониди ривожланган ўТИНли болаларда ИЛ-6 нинг зардоб концентрацияси ортди ($P < 0,001$), бу беморларда цитокин бўрони мавжудлигини кўрсатади, бу эса ўз навбатида буйракларнинг яллиғланиши, қон томир ўтказувчанлигининг ортиши, суюқлик йўқотиш, қорин бўшлиғи гипертензияси, гиповолемия ва кейин юз берадигапн шок туфайли ўПП ривожланишига сабаб бўлади.

Олинган маълумотлардан куришиб турибдики, фаол жараен сийдикда ИЛ-4, ФНО-а ва у-ИНФ концентрациясини сезиларли даражада ошиши билан кечади. 1-кичик гуруҳдаги беморларда ФНО-а курсаткичлари назорат гуруҳига нисбатдан турт баравар, у-ИНФ курсаткичлари эса ун бир баравар ошди, 2-кичик гуруҳдаги болаларда эса бу курсаткичлар 7 ва 15 баравардан ошди ва $83,4 \pm 2,66$ ва $205,25 \pm 3,32$ пг/мл ($p \leq 0,001$) ташкил қилди. Ушбу фонда ИЛ-4 нинг ортиқча миқдори олти мартадан кўпроқ ($38,8 \pm 1,33$ пг / мл ($p \leq 0,001$)) эди.

Шундай қилиб, олинган натижалар тубулоинтерстициал бузилишлар патогенезида ИЛ-6нинг яллиғланишга қарши омил сифатида жиддий аҳамиятини кўрсатади, сийдикда унинг даражаси 1-кичик гуруҳ болаларда 31,2 марта ва 2-кичик гуруҳдаги беморларда 38,5 баравар кўпайган, афтидан, SARS-COV-2 вируси проксимал найчаларга бевосита зарар етказиши мумкин.

ўТИН булган беморларда қон зардобиди ФНО-а ва у-ИНФ цитокинларининг сезиларли ўсиши кузатилди. Қон зардобиди ФНО-а концентрациясининг деярли ўн баравар ва у-ИНФ концентрациясининг 1-гуруҳ болаларида турт баравар ошиши фониди протектив ИЛ-4 назорат кўрсаткичларидан уч баравар юқори бўлди, 2-гуруҳдаги бу кўрсаткичлар соғлом болалар кўрсаткичларидан беш, ўн беш ва 6 баравар юқори бўлди.

Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЎП билан оғриган иккала кичик гуруҳдаги беморлардан фарқли ўлароқ, ЎТИН билан оғриган беморларда сийдикда ўрганилган цитокинлар концентрацияси зардобникка нисбатан фарқланди, нафақат ФНО-а, балки ИЛ-6, ИЛ-4 учун ҳам статистик жиҳатдан кўпроқ қийматга эга бўлди, буни биз ЎТИН ривожланишининг иммунопатологик механизми мавжудлиги билан боғлаймиз, бу ерда яққол ифодаланган бузилишлар 2-гуруҳ болаларига хос бўлди, букороновирус инфекцияси токсинларининг патологик таъсири туфайли юзага келган (3-расм).



3-расм. Covid-19 мавжудлигига қараб ЎТИН билан касалланган беморлар сийдигида цитокинлар концентрацияси (пг / мл)

Covid-19 фонида ЎТИН билан оғриган 15 нафар болада нефроннинг найчали бўлимининг ренал функциясини ўрганиш учун тубулотроп РФП Тс-МАГ-3 дан фойдаланиб проксимал каналчалар эпителийсининг динамик нефросцинтиграфияси қўлланилди. Такқослаш гуруҳи сифатида анамнезида Covid-19 бўлмаган ва ЎТИН билан касалланган 17 нафар болани текширилди.

Компьютер ренограммаларини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, 2/3 беморга (65%) буйрак тўқималарининг контрастни ўз вақтида бир хил тақсимлаш хос бўлди, 1/3 беморда (35%) контрастнинг тормозланиши кузатилди, Covid-19 бўлмаган ЎТИНли беморларда бу кўрсаткичлар 75 ва 25% ни ташкил қилди.

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, ЎТИН билан оғриган беморларга тубулотропик РФП Тс-МАГ3 билан ДНСГда бир текис QQt функционал зарарланишлар хос бўлди, аммо улар Covid-19 фонида ЎТИН билан оғриган беморларда кўпроқ сезиларли бўлди. ЎТИН билан оғриган беморларда буйракнинг экскретор функцияси бузилганлигини аниқланмади.

Биз ЎП билан оғриган беморларда буйракларнинг секретор-экскретор функциясини таҳлил қилдик. ДНСГ маълумотларига кўра, Covid-19 фонида ЎП билан оғриган беморларда буйракларнинг секретор дисфункцияси анамнезида Covid-19 бўлмаган ЎП билан касалланган беморларга нисбатан кўпроқ сезиларли бўлди ($7,61 \pm 0,99$; $4,85 \pm 0,4$ мин.; ($p \leq 0,05$; $p \geq 0,1$)). “III даражали активликдаги яллиғланиш” соҳасида Tmax $8,52 \pm 1,05$ ва $7,61 \pm 0,99$ ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) дақиқани, “II даражали активликдаги яллиғланиш” соҳасида эса мос равишда $6,53 \pm 0,95$ ва $4,85 \pm 0,4$ ($p \geq 0,1$) дақиқани ташкил этди.

Тадқиқотимиз давомида ЎП бўлган беморларнинг кўпчилигида контрастнинг ажралиши учун вақт оралиғининг ассиметрияси аниқланди. Covid-19 фонидида ЎП бўлган беморларда анамнезида Covid-19 мавжуд бўлмаган ЎПли беморларга қараганда буйракларнинг экскретор функциясининг сезиларли даражада зарарланиши қайд этилган. T1/2 қиймати “III даражали активликдаги яллиғланиш” соҳасида $11,55 \pm 1,45$ ва $9,84 + 1,55$ ($p \leq 0,01$) дақиқани ташкил этди, “II даражали активликдаги яллиғланиш” соҳасида $7,38 \pm 1,36$ ($p \leq 0,01$) ва $6,79 + 1,34$ дақиқага тенг бўлди ($p > 0,1$).

Биз аниқладикки, ЎП билан оғриган беморларда тубуляр секреция зарарланишлари диссимметрик, ЎТИН билан оғриган беморларда эса буйрак тўқималарининг симметрик зарарланишлари қайд этилади. Covid-19 фонидида ЎП билан оғриган беморлар учун нефроннинг найча қисмида икки томонлама характерга эга бўлган яққол ўзгаришлар характерлидир. ЎП бўлган болаларда найча секрециясининг бузилиши билан бир қаторда, кўпчилик беморларда ассиметрик бўлган экскретор бузилишлар аниқланади, ЎТИН билан оғриган беморларда эса экскретор бузилишлар қайд этилмаган.

Қондаги ФНО-а кўрсаткичи билан тубуляр функция кўрсаткичлари (суткалик протеинурия $r=0,893$; $r=0,973$; $p=0,007$) ўртасида кучли билвосита корреляцион ўзаро боғлиқлик аниқланди.

у-ИНФ ва титрланадиган кислоталилик ўртасида ($r=0,646$; $r=0,676$; $p=0,032$), шунингдек аммиак экскрецияси ($r=0,642$; $r=0,682$; $p=0,033$) ўртасида билвосита кучли ўзаро боғлиқлик аниқланган; бу ҳолат ремиссия даврида қондаги цитокинлар ва тубуляр функциялар ўртасида боғлиқлик мавжудлигини исботлайди.

ИЛ-4 юқорида қайд этилган кўрсаткичлар билан ($r=-0,733$; $r=-0,776$; $p=0,01$ титрланадиган кислоталилик учун, $r=-0,70$; $r=-0,75$; $p=0,016$ учун, $r=0,626$; $r=0,633$; $p=0,039$ рН учун) кучли коррелятив боғлиқликга эга бўлди.

Сийдикдаги ФНО-а концентрацияси сийдикдаги рН билан кучли корреляцияга эга ($r=0,620$; $r=0,650$; $p=0,042$). Сийдикдаги у-ИФН миқдори аммиакнинг чиқарилиши билан кучли боғлиқ бўлди ($r=-0,870$; $r=-0,895$ $p < 0,001$).

ЎТИНда ФНО-а ва лейкоцитурия ўртасидаги кучли ўзаро боғлиқлик фақат унинг сийдик кўрсаткичлари учун аниқланган: $r=0,695$; $r=0,702$; $p=0,018$, бу касалликнинг асептик генезга эғалигини исботлайди.

Аниқланган корреляцион муносабатлар иммунологик бузилишлар ва буйракларнинг парциал функцияларини, буйрак тўқималарида яллиғланиш ўчоғини тиклаш, шунингдек, касалликнинг тез-тез зўрайишини бартараф этиш учун болаларда Covid-19 фонидида ривожланган буйрак патологиясини самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш зарурлигини белгилайди.

ЎП билан оғриган болалар гуруҳида NGAL ажралиш миқдори ва лейкоцитоз миқдори ўртасида ўртача даражадаги билвосита корреляцион боғлиқлик ($r=0,65$; $p < 0,05$) аниқланди, шунингдек сийдикдаги NGAL даражаси ва динамик нефросцинтиграфия натижаларига бўйича буйрак паренхимаси зарарланиш даражаси ўртасида кучли билвосита корреляцион боғлиқлик ҳам аниқланди ($r=0,75$; $p < 0,05$).

Диссертациянинг тўртинчи- «Covid-19 пандемияси даврида ўткир буйрак патологияси бўлган болаларни комплекс даволаш усули натижалари ва қиёсий таҳлили» бобида COVID-19 фонидида ривожланган ўткир пиелонефрит ва

тубулоинтерстициал нефрит билан оғриган беморларни даволаш натижалари келтирилган. Болалар терапия усулига қараб 2 гуруҳга бўлинган. Таққослаш гуруҳи (1-гуруҳ) анъанавий даволаш усулида даволанган, Covid-19 фонида ЎП билан оғриган 20 нафар бемордан иборат бўлди.

Иккинчи гуруҳга комплекс даволанишда бўлган, Covid-19 фонида ЎП билан оғриган 15 бемор киритилди.

Терапевтик тадбирлар комплексига “Ингавирин” препарати киритилган (2-гуруҳ). Ушбу препаратни танлаш унинг кўплаб ижобий фармакологик таъсирини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди: бу препарат иммунологик, регенератив ва репаратив жараёнларни яхшилайти, яллиғланишга қарши ва антивирус таъсирга эга.

2-гуруҳдаги ЎПли беморларда касалликнинг буйракдан ташқари ва буйрак симптомлари 1-гуруҳга қараганда анча олдин бартараф этилган.

Фаол жараённинг баратараф этилиши таққослаш гуруҳидаги 7 (35%) беморга нисбатан 11 (73%) болада комплекс терапиянинг 9-кунида эришилди ($p \leq 0,05$). “Сийдик синдроми” таҳлили шуни кўрсатдики, анъанавий даволанишдан кейин гуруҳда патологик лейкоцитурия сақланиб қолган ва эритроцитурия норма атрофида бўлган ($p_1 \geq 0,1$).

Шундай қилиб, Covid-19 фонида ЎП билан оғриган ва анъанавий усулда даволанган болаларда асосий клиник белгиларнинг камроқ сезиларли динамикаси қайд этилди, уларнинг бартараф этилиши даволаниш бошланишидан ўртача 12-13 кун ичида содир бўлди.

Даволаш натижалари “Ингавирин” препаратини қўллашдан кейин 2-гуруҳ болаларида СКФнинг энг сезиларли ўсишини кўрсатди ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$). Бинобарин, асосий гуруҳда концентрациялаш ва ацидо-аммониогенез, реабсорбция функцияларининг тикланиши анча ишончлироқ бўлди.

3-жадвал.

Қўлланилган даволаш усулларига қараб, ЎП билан оғриган беморларда нефроннинг найча қисми функцияси кўрсаткичларининг хусусиятлари

Кўрсаткич	Даволанишдан олдин, n=35	Анъанавий даволанишдан кейин, n=20	Комплекс даволанишдан кейин, n=15
Суткалик протеинурия (мг/24)	450,0±5,4	112,5±13,6 $p_1 \leq 0,01$	35,0±1,4 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Сийдикнинг нисбий солиштира оғирлиги (бир марталик порция)	1003,57± 3,69	1015,83±0,51 $p_1 \leq 0,02$	1021,26±0,52 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Титрланадиган кислоталарнинг экскрецияси (ммоль/24)	21,43±0,88 $p < 0,001$	34,4±1,03 $p_1 \geq 0,1$	45,0±0,95 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Аммиак экскрецияси (ммоль/24)	29,17±1,15 $p < 0,001$	38,8±0,73 $p_1 \leq 0,01$	41,2±1,14 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$

Изоҳ: p_1 - даволанишдан олдин ва терапиядан кейинги кўрсаткичлар фарқининг асослилиги; p_2 -комплекс ва анъанавий даволаниш курслари таққосланганда.

Даволаш усулидан катъи назар, ўсиш тенденцияси сийдикнинг солиштирма оғирлигига хос бўлди ($p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,001$). Асосий гуруҳдаги болаларда аммиак ва титрланадиган кислоталар ажралишининг сезиларли даражада ортиши қайд этилган, бу ҳолат эса таққослаш гуруҳига хос бўлмаган. Шу сабабли, ацидо-аммониогенез кўрсаткичини энг сезиларли тикланиши комплекс терапиядан сўнг кузатилди ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$) (3-жадвал).

1-гуруҳдаги беморларда ремиссия бошланганда, тубулаларнинг функционал ҳолатини тўлиқ тикланиши кузатилмади. Бу кўрсаткичлар фақат тикланиш тенденциясига эга бўлди.

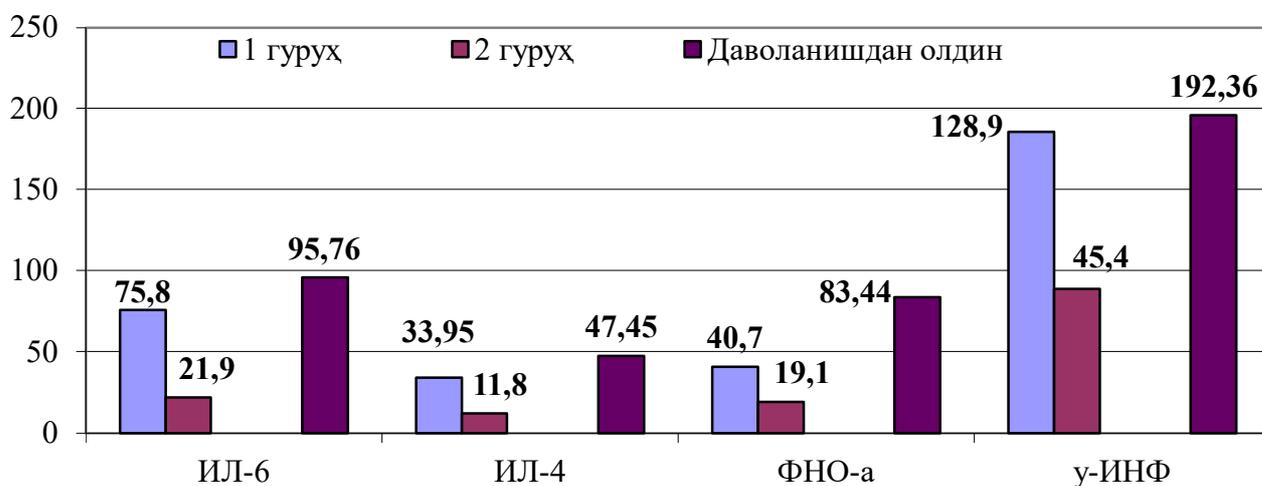
Демак, ацидо-аммониогенез кўрсаткичининг энг сезиларли тикланиши беморларда комбинацияланган терапиядан сўнг кузатилди ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

Бу Ингавирин препаратининг эпителиал ва иммун хужайралар мембранасида интерфероннинг биринчи турдаги IFNAR рецепторлари экспрессиясини кучайтириши билан боғлиқ. Интерферон рецепторлари зичлиги ортиши таъсирида хужайраларнинг эндоген интерферон импульсларига жавоби кучаяди. Хужайра ядросига импульс ўтказувчи ва вирусга қарши генлар синтезини индукцияловчи STAT1 трансмиттер-оксилнинг стимуляцияси (фосфорланиши) содир бўлади.

Шу билан бирга, болаларда "Ингавирин" препаратини қўллаш сийдикдаги NGAL миқдорининг 11 баравар пасайишига ёрдам берди ва $10,46 \pm 1,3$ нг / мл ни ташкил этди, 1-гуруҳ болаларида эса бу кўрсаткич фақат 5 баравар камайган ва $20,78 \pm 1,2$ нг/мл ни ташкил этди ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

Covid-19 фонида ЎП билан оғриган 35 болада қон зардоби ва сийдикдаги цитокинлар даражасининг динамикаси бўйича комбинацияланган терапиянинг юқори самарадорлиги кузатилди.

Ингавиринни қўллашдан кейин вируснинг цитопатик ва цитодеструктив таъсири симптомларининг сезиларли даражада пасайиши қайд этилди. Ушбу препарат зарарланган хужайралар миқдорини камайтиради, патологик ўчоқни чеклайди, патологик яллиғланиш ўчоғидаги хужайраларнинг структуравий ва морфологик манзарасини яллиғланиш ривожланишининг эрта ва кеч босқичларида тиклайди.



4-расм. Covid-19 фонида ЎП билан оғриган болаларда комбинацияланган терапиядан сўнг қондаги цитокинлар даражаси (нг/мл).

Ўтказилган даволанишдан сўнг, 1-тадқиқот гуруҳида клиник яхшиланишга қарамай, биз қон зардобида ИЛ-4, ИЛ-6, у-ИФН бироз тикланишини қайд этдик. Ҳолбуки, 2-гуруҳ болаларида барча зардоб цитокинлари миқдори анча ижобий динамикага эга бўлди, аммо барибир соғлом болалардаги даражага етмади. Олинган маълумотлар Covid-19 фонидаги ЎПнинг клиник ремиссиясида тизимли ва маҳаллий даражада иммун яллиғланиш жараёнининг фаоллиги мавжудлигини кўрсатади ва касалликнинг ривожланишини эрта ташхислаш, ҳамда, олиб борилаётган терапияни баҳолаш омили сифатида қондаги цитокинлар даражасини аниқлаш муҳимлигини таъкидлайди (4-расм).

Covid-19 фонида ЎП билан оғриган болаларда ўрганилаётган цитокинларнинг сийдикдаги миқдорий кўрсаткичларига комбинацияланган давонинг таъсири 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Қўлланиладиган даволаш усулларига қараб ЎП билан оғриган беморларда сийдикдаги цитокинлар даражасининг кўрсаткичлари (пг/мл)

Кўрсаткич	Даволанишдан олдин, n=35	Анъанавий даволанишдан кейин, n=20	Комплекс даволанишдан кейин, n=15	P
ИЛ-6	135,0±6,14	64,9±0,41 p1≤0,001	27,2±1,36 p1≤0,001,	p2≤0,001
ИЛ-4	38,8±3,23	39,50±0,60 p1≥0,1	15,26±1,2 p1≤0,01	p2≤0,001
ФНО-а	83,4±1,35	56,0±1,13 p1≤0,001	30,70±0,93 p1≤0,001	p2≤0,001
у-ИНФ	205,25±8,98	140,25±6,77 p1≤0,01	61,10±2,84 p1≤0,001	p2≤0,001

Примечание: p1- даволанишдан олдин ва кейин кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги; p2 - комплекс ва анъанавий даволаш курсларини солиштирганда.

Тадқиқотнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 2-гуруҳда ФНО-а сезиларли даражада пасайган ва соғлом болалар даражасига этган. Ушбу ходиса ўткир жараёни комбинацияланган терапиясининг энг ишончли яллиғланишга қарши таъсирга эга эканлигини кўрсатади. ИЛ-4, у-ИНФ ва ФНО-а нинг сезиларли пасайиши қайд этилди. Биз буни таклиф этилаётган терапия усулининг яллиғланишга қарши таъсири Т-лимфоцитларнинг хелпер фаоллигининг рағбатлантирилиши ва тўлдирилиши билан изоҳлаймиз.

Нефроннинг найча қисмининг функционал ҳолатини ўрганиш учун проксимал найчалар эпителийсидан ажраладиган РФП Тс-МАГ-3 тубулотроп препарати билан динамик нефросцинтиграфия ЎП билан оғриган 35 нафар болада қўлланилди.

Даволаш самарадорлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, фақат 3 нафар болада (20%) комбинацияланган даволашда Тмах бузилишлари сақланиб қолган ва 2-гуруҳнинг қолган беморларида (80%) буйрақларнинг секретор функцияси сезиларли даражада ошган (p<0,05), анъанавий терапия олган 1-гуруҳдаги

болаларда бу кўрсаткич 10 (50%) беморда ўзгаришсиз қолди ($p \geq 0,1$) ва мос равишда $4,64 \pm 1,02$ ҳамда $5,65 \pm 2,86$ дақиқани ташкил этди ($p < 0,05$).

2-гуруҳдаги беморларда буйрақларнинг экскретор функцияси сезиларли даражада ошди, T1/2 “III даражали активликдаги яллиғланиш” томонида $6,63 \pm 4,55$ ($p_1 < 0,01$) минутни, “II даражали активликдаги яллиғланиш” томонида эса $5,34 \pm 1,76$ ($p_1 < 0,05$) минутни ташкил этди. 1-гуруҳдаги болаларда буйрақларнинг экскретор функцияси ҳам тикланиш тенденциясига эга, аммо соғлом болалардаги даражага етиб бормади, бу ерда T1/2 “III даражали активликдаги яллиғланиш” томонида $7,25 \pm 6,80$ минутни ва “II даражали активликдаги яллиғланиш” томонида $5,46 \pm 2,09$ минутни ташкил этди ($p_1 > 0,1$).

Биз буни инфекция жараёнида Ингавирин препаратининг МxА вирусга қарши эффектор оксили (турли вирусларнинг рибонуклеопротеин бирикмаларининг хужайра ичидаги ташишини бартараф этадиган антивирал реакциянинг дастлабки омили) ва вирусли оксилларнинг шаклланиши, шу билан вирусларнинг кўпайишини тормозловчи фосфорланган РКР турини ишлаб чиқарилишини рағбатлантириши билан боғлаймиз. вирусли оксилларнинг шаклланиши, шу билан вирусларнинг кўпайишини тормозлайди. Расмдан кўриниб турибдики, комбинирланган давонинг самарадорлиги беморларнинг 86 %да кузатилган, таққослаш гуруҳидаги болаларда бу кўрсаткич 55%ни ташкил этган. Ингавирин препаратини биргаликда қўллашнинг терапевтик самарадорлиги 31% ни ташкил этди.

Covid-19 фонида ЎТИН билан касалланган 32 бемор комплекс терапия курсини олди, унинг таркибий қисми Ингавирин препарати эди.

Covid-19 фонида ривожланган ЎТИН билан оғриган болалар асосий гуруҳни (2-гуруҳни) ташкил қилиб, комплекс терапия олган 15 бемордан иборат эди. Таққослаш гуруҳи (1-гуруҳ) Covid-19 фонида ЎТИН бўлган 17 бемордан иборат эди.

1-гуруҳдаги беморларда асосий клиник белгиларнинг сезиларли бўлмаган даражада тикланиши қайд этилди, уларнинг тўлиқ тикланиши даволаниш бошланганидан 12-13-кунларда, 2-гуруҳ беморларида эса барча кўрсаткичлар даволаниш бошланганидан 9-10 кунгача тўлиқ тикланиш кузатилди.

Даволаш натижалари “Ингавирин” препаратини қўллашдан кейин 2-гуруҳ болаларида КФТнинг яққолроқ ўсишини кўрсатди ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

Covid -19 фонида ЎТИН билан оғриган 15 беморда комплекс терапия фонида нефрон найчаларини ҳолати ўрганилди. Таҳлил натижалари 5-жадвалда келтирилган.

Дистал найчаларнинг барча функциялари фақат 2-гуруҳда сезиларли даражада яхшиланди ва 1-гуруҳдаги беморларда анъанавий даволаш фонида фақатгина сийдикнинг нисбий солиштирма оғирлиги яққол даражада тикланди (5-жадвал). Барча параметрлар бўйича яққол фарқлар, сийдик рН дан ташқари, гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичларни солиштириш орқали аниқланди ($p_1 \leq 0,05$). Концентрациялаш функциясининг статистик ўсиши фақат 2-гуруҳда қайд этилган. Иккала гуруҳда ацидо- ва аммиогенезнинг тикланиши кузатилди, аммо титрланадиган кислоталар ва аммиакнинг экскрециясини тикланиши, сийдик рН нинг пасайиши фақат комплекс даволаш фонида яққол намоён бўлди (титрланадиган кислоталар учун $p_1 \leq 0,001$; аммиак учун $p_2 \leq 0,001$).

Қўлланиладиган даволаш усулларига қараб ЎТИН билан оғриган болаларда нефроннинг тубуляр қисми функциясининг параметрлари

Кўрсаткич	Даволанишдан олдин, (n=32)	Анъанавий даволанишдан кейин, (n=17)	Комплекс даволанишдан кейин, (n=15)
Суткалик протеинурия (мг/24)	250,0±9,5	195,0±13,1 p1≤0,01	27,56±1,63 p1≤0,001; p2≤0,001
Сийдикнинг нисбий солиштирма оғирлиги (бир марталик порция)	1005,91± 3,09	1015,7±0,52 p1≤0,05	1020,0±0,66 p1≤0,01; p2≤0,01
Титрланадиган кислоталарнинг экскрецияси (ммоль/24)	25,38±1,05 p≤0,001	35,4±0,92 p1≤0,01	48,9±2,12 p1≤0,001; p2≤0,001
Аммиак экскрецияси (ммоль/24)	32,34±1,34 p≤0,001	39,1±0,81 p1≤0,01	44,3± 0,75 p1≤0,001; p2≤0,001

***Эслатма:** p1-ЎТИН билан оғриган беморларда даволашдан олдин ва кейин курсаткичлардаги фаркларнинг ишончлилиги; p2 - ЎТИН билан оғриган беморларни анъанавий даволаш ва комплекс терапия қўлланилган гуруҳлар ўртасидаги фаркларнинг ишончлилиги.*

Шундай қилиб, 2-гуруҳ болаларида “Ингавирин” препаратини қўллаш фонида болаларда NGALнинг яққол пасайиши 12 мартагача ва $7,75 \pm 0,56$ нг / млни ташкил этди ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), анъанавий даволаш фонида эса атиги 5 марта ($16,70 \pm 1,41$ нг / мл; $p_1 < 0,001$).

Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, 2-гуруҳдаги беморларда “Ингавирин” препаратини комплекс қўллаш усули Covid-19 фонида ЎТИНда кузатилган сийдикдаги NGAL даражасини барқарор ва тўлиқ тикланишига олиб келди.

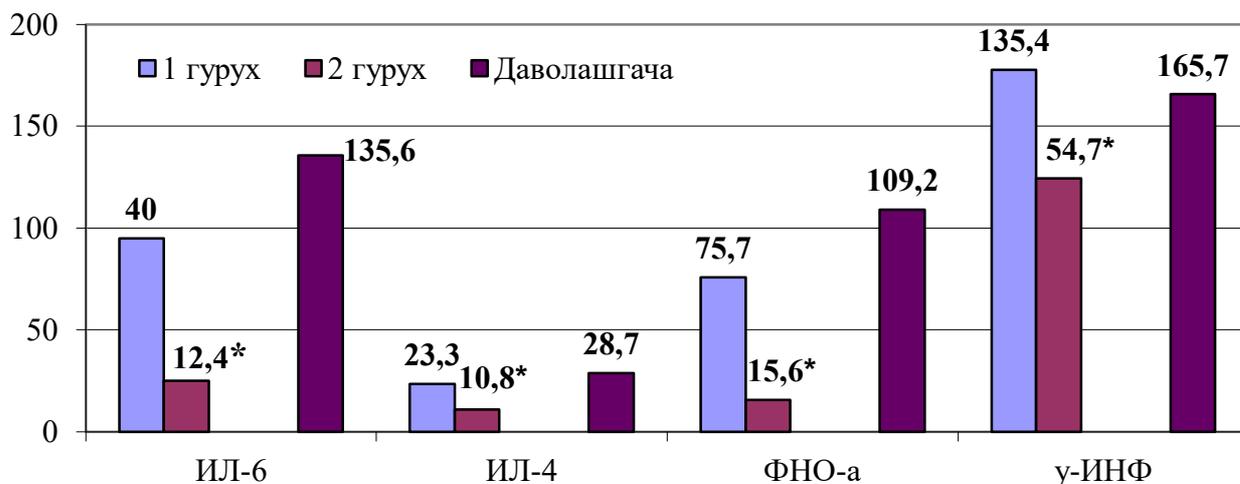
Биз комплекс терапиядан сўнг Covid-19 фонида ЎТИН бўлган 15 беморда қон зардобиди ва сийдикда цитокинлар даражасининг ҳолатини ўргандик (5-расм).

5-расмда тасвирланган тадқиқот натижалари таҳлил қилинганда, комплекс терапия фонида беморларда қондаги цитокинлар даражасининг тезроқ тикланиши акс эттирилган. Шу билан бирга, 1-гуруҳ болаларида даволашдан сўнг ФНО-а қийматлари соғлом болаларга нисбатдан деярли ўн баравар (ЎП да 6 баравар), у-INF беш баравар ва IL-6 ўн баравар юқори эди. 2-гуруҳдаги болаларда комплекс терапиядан сўнг TNF-а, у-INF ва IL-6 даражаси мос равишда назорат гуруҳи билан таққослаганда атиги 1,4, 2 ва 3 баравар юқори эди.

Даволаш пайтида биз 1-гуруҳ болаларида соғлом болаларга қараганда сийдикда ФНО-а концентрацияси тахминан саккиз (ЎП турт баравар) ва IL-6 ўн бир баравар юқори эканлигини аниқладик. 2-гуруҳда эса ФНО-а ва IL-6 даражаси даволашдан сўнг мос равишда атиги 1,5 ва 5 мартагача юқори эди.

Шундай қилиб, комплекс даволаш фонида 2-гуруҳдаги болаларда сийдикда IL-4 ва у-INF қиймати 1-гуруҳга нисбатдан пастроқ бўлиб, соғлом

болалардаги даражага яқинлашди (соғлом болаларга қараганда икки ва тўрт баравар юқори), шу билан бирга, 1-гурухда эса ушбу кўрсаткичнинг концентрацияси соғлом болаларга қараганда тўрт ва ўн баравар юқори эди.



* - ЎТИН билан оғриган беморларда анъанавий даволаш ва комплекс терапияни қўллаш билан гуруҳлар ўртасида таққослашдаги фарқларнинг аҳамияти.

5-расм. Комплекс терапиядан сўнг Covid-19 фонидида ЎТИН бўлган беморларнинг қон зардобидида цитокинлар концентрацияси (пг / мл)

Шундай қилиб, ЎТИН билан оғриган 2-чи гуруҳ беморларда ўрганилган цитокинларнинг сийдикдаги концентрацияси 1-гуруҳга нисбатан яққол даражада пасайган.

Covid-19 фонидида ЎТИН билан касалланган болаларни комплекс даволашдан сўнг, секретор функцияси ҳам "III даражали фаолиятнинг бузилиши" томонида, ҳам "II даражали фаолиятнинг бузилиши" томонида, анъанавий даволашни олган беморлар гуруҳига қараганда яққолроқ тикланди, Tmax мос равишда $5,25 \pm 1,58$ ва $4,5 \pm 1,6$ дақиқани ($p \leq 0,01$) ва $6,41 \pm 3,70$ ва $5,32 \pm 1,69$ дақиқани ($p \leq 0,05$) ташкил этди.

Биз беморларнинг 86,6 % да комплекс терапияни қўллаш фонидида тўлиқ тикланишни қайд этдик, анъанавий даволаш усулларидадан фойдалангандан сўнг бу кўрсаткич атиги 60% ни ташкил этди. Даволашнинг кейинги натижалари (6 ойгача) шуни кўрсатдики, комплекс даволаш фонидида ЎП ва ЎТИНнинг сурункали шаклга ўтиши беморларнинг фақат 18 % да (анъанавий даволашдан кейин - 55 ва 50 % да) кузатилган.

Тадқиқот натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, биз таклиф қилаётган даволаш усули касалликнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг ҳам, цитокин профилининг ҳам тез тикланиши сабабли Covid-19 фонидида ривожланган ЎП ва ЎТИНни даволашнинг энг самарали усули ҳисобланад, шунингдек, бу буйраклар функционал ҳолатини тиклаш билан боғлиқ бўлиб, касалхонада қолиш муддатини қисқартиришга, касаллик зўрайишининг рецидивлари сонининг камайишига ва ўткир яллиғланиш жараёни асоратларининг олдини олишга олиб келади.

Буларнинг барчаси ўткир буйрак етишмовчилиги сабабли ногиронлик ривожланишининг олдини олишга ва болалар ўлими сонини камайтиришга ёрдам беради.

ХУЛОСА

«Covid-19 пандемияси даврида болаларда буйрак асоратларини кийёсий баҳолаш» мавзуси бўйича олиб борилган диссертация тадқиқоти доирасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Covid-19ни ўтказган беморларда тубулоинтерстициал буйрак зарарланишлари фоизи (ўткир пиелонефрит (49%) ва ўткир тубулоинтерстициал нефрит (51%)) юқори бўлди. Вирусли этиологияли(77%) тубулоинтерстициал нефритнинг ўткир шакли (52%) устунлик қилди. Covid-19фонида ЎП билан оғриган беморларнинг 100%дава ангамнезида Covid-19бўлмаган ЎПли болаларнинг 40%да яллиғланиш жараёни фаоллигининг учинчи даражаси қайд этилган.

2. Covid-19 билан касалланган болаларда буйрак функциясининг бузилишлари уларнинг клиник полиморфизмидан қатъи назар, унинг тубуляр структуралари(реабсорбция, ацидо-аммониогенез, осмотик концентрация) бузилишлари, шунингдек, коптокчалар фильтрациясининг зарарланиши туфайли намоён бўлди.Ацидогенезнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши Covid-19 фонида ўткир тубулоинтерстициал нефрит билан оғриган беморларга хос бўлди($p=0,05$).

3. Тадқиқотимизда сийдикдаги NGAL даражаси буйрак паренхимасининг шикастланиш даражасига боғлиқлигини аниқладик. ўткир пиелонефритли болаларда NGAL ажралиши ва лейкоцитоз даражаси каби ўткир фаза кўрсаткичлари ўртасида ижобий боғлиқлик аниқланди, бу NGAL ажралиш даражасини касалликнинг ўткир даврининг белгиси сифатида фойдаланиш имконини беради.

4. Анамнезида Covid-19 бўлган барча болаларда қон зардобиди($p<0,001$) ва сийдикда($p<0,001$) ФНО-а, у-ИНФ, ИЛ-4 даражаси сезиларли даражада ошди. Ушбу цитокинлар ва титрланадиган кислоталилик, аммиакнинг чиқарилиши, яллиғланишнинг ўзига хос бўлмаган белгилари, эритроцитурия, лейкоцитурия ўртасида кучли ўзаро боғлиқлик қайд этилди, бу ФНО-а, у-ИНФ ва ИЛ-4ни буйрак тўқималарида яллиғланишни рағбатлантирувчи маҳаллий омиллар сифатида ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

5. Таклиф этилган комбинацияланган даволаш усули қўлланилгандан кейин (анъанавий терапия + “Ингавирин”) тўлиқ клиник ва лаборатория ремиссияси бошланиши буйраклар тубулоинтерстициал зарарланишлари бўлган беморларнинг 86,6 %да қайд этилган (таққослаш гуруҳида 60%). Комбинирланган даволаш усулининг қўлланилиши фонида иктисодий самарадорлик ЎП учун 31% ва ЎТИН учун 26,6%ни ташкил қилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ИСМОИЛОВА ЗИЁДА АКТАМОВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID- 19**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций под номером B2021.2.PhD/Tib1900

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале “Ziyo Net”(www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Шарипов Рустам Хайитович**
доктор медицинских наук, доцент

Рахмонова Лола Каримовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Андижанский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023 года в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском университете (ул. М.Улугбек № 70А, 2-я клиника СамГМУ (Областной многопрофильный центр детской хирургии)). Тел./факс: (366)-233-58-92, 233- 79-03, E-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирован под № _____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, 18. Тел./факс: (+99866) 233–30–34.

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2023 году
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2023 года

А.М. Шамсиев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.З. Шодикулова

Секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Ж.О. Атакулов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сегодня, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении нефрологических болезней у детей, примерно у 23 % пациентов заболевание имеет прогрессирующее течение, что может негативно сказаться на качестве жизни. Согласно данным исследования последних лет «...начиная с 2020 года в мире среди детей фиксируется около 8 млн. случаев тубулоинтерстициального поражения почек развившегося на фоне Covid- 19. Число больных за последние годы увеличилось и составляет 2,87 на 1000 населения»¹. В настоящее время выявление факторов, влияющих на течение ренальной патологии развившейся на фоне Covid- 19 у детей, назначение лечения с учетом патогенетических аспектов заболевания с целью его ранней диагностики, предупреждения и снижения уровня возможных осложнений развивающихся в результате заболевания относятся к числу проблем, требующих решения в медицине.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики ренальной патологии развившейся на фоне Covid- 19 у детей. В связи с этим определение степени адаптации детей к септическим воспалительным заболеваниям органов мочевыводящей системы и ренальной патологии развившейся на фоне Covid- 19, функционального состояния почек и их причинно-следственную связь, значение показателей цитокинового профиля при формировании и течении заболевания, особое значение имеет проведение научных исследований, направленных на прогнозирование и раннюю диагностику.

В стране проводится широкомасштабные мероприятия направленные на развитие медицинского сектора, в частности, выявление и профилактика неинфекционных заболеваний среди взрослых и детей, были проведены комплексные меры, направленные на совершенствование мер профилактики заболеваний, методов лечения и достигнуты определенные результаты. В этом отношении поставлена задача «...Приоритетные стратегические направления концепции: борьба с факторами риска неинфекционных заболеваний как избыточный вес, ожирение, высокое кровяное давление...»² Исходя из этих задач, определение показателей функционального состояние почек, оценка степени воспалительного повреждения почек, показателей цитокинового профиля в крови и моче, показателей NGAL при остром течении ренальной патологии развившейся на фоне Covid- 19 у детей, а также усовершенствование лечебных

¹ Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis// Kidney Int Reports [Internet]. 2020; 5(8):1149–60.

² Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

мероприятий путем выявления диагностических значений данных показателей позволяет снизить частоту инвалидизации и смертность.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренным по совершенствованию системы

здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление №ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с VI «Медицина и фармакология» приоритетным направлением развития науки и техники республики.

Уровень изученности проблемы. Данная патология склонна к рецидивированию и прогрессированию с формированием нефросклероза и развитием острой почечной недостаточности, приводящих к инвалидизации организма и требующих экстраординарных вмешательств. По данным ряда авторов, в настоящее время установлено, что важным компонентом патогенеза ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 является вирусное деструктивное поражение в ренальной интерстициальной ткани (Алботова Л.В., Агранович Н.В., Лихачева А.П., 2020).

В развитии ренальной патологии на фоне Covid-19 у детей имеют значение поражение не только канальцевого аппарата, но и клубочков и всех сосудов ренальной интерстициальной ткани. Этот феномен вызывает деструктивный процесс мозгового слоя переходящий в интерстициальный фиброз с вовлечением в воспалительный процесс всего нефрона (Галкина О.В., 2016; Горшкова Е.Г., Кривич М.Б., 2017). Однако наблюдения ведущих нефрологов свидетельствует, что острое течение определяется у 30% пациентов, причем у 50% из них первый рецидив возникает в течение ближайших трех месяцев после первого эпизода (Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., 2018). Вероятно, единая схема лечения, несмотря на все достоинства, не всегда определяет положительный результат лечения (Попова Е.В., 2017; Мухтаров Т.А., 2019). Эти данные свидетельствуют о необходимости применения новых методов лечения при ренальной патологии развившейся на фоне COVID-19 с учётом клинических особенностей этого заболевания (Попова Е.В., 2018; Смирнова Н.Н., 2019).

В Узбекистане оценка показателей функционального состояния почек, цитокинового профиля и NGAL у больных с ренальной патологией развившейся на фоне COVID-19 изучены в основном у людей старшего возраста, но у детей полноценно не изучены (Зуфаров Ш.А. и соавт., 2021; Шарипов Т.А., 2022).

Исходя из вышеизложенных, возможно проведения научных исследований направленных на предупреждения развития острой почечной недостаточности путем ранней оценки функционального состояния почек, изучения показателей цитокинового профиля и NGAL у детей больных с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 и повышение эффективности методов лечения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета № 01980006703 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2019-2021гг).

Цель исследования. определить особенности ренальных нарушений и оценить взаимосвязь между парциальными функциями почек и цитокиновым профилем у детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19.

Задачи исследования:

изучить клинико-лабораторные показатели у детей с острой ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 и оценить состояние ренальных функций;

определить значение цитокинового профиля у детей с острыми заболеваниями органов мочевой системы на фоне Covid-19 как интегрального показателя деятельности почек;

выявить клиническую и диагностическую значимость определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) в моче у детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19;

определить корреляционную взаимосвязь между показателями ренальных функций и цитокиновым профилем сыворотки крови и мочи у детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19;

обосновать эффективность комплексной терапии острой ренальной патологии на фоне Covid-19 у детей и наметить пути адаптации их в современном практическом здравоохранении.

Объектом исследования были взяты 132 детей в возрасте от 4 до 18 лет, находившихся на лечении с острой ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 в нефрологическом отделении Хорезмского областного детского многопрофильного медицинского центра.

Материалами исследования служили венозная кровь и сыворотка для общеклинических и биохимических исследований, а также моча, взятых у больных.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, лабораторные, эпидемиологические, биохимические, вирусологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлены частота встречаемости и особенности течения тубулоинтерстициального поражения почек (острый пиелонефрит - 49% и острый тубулоинтерстициальный нефрит - 51%) у больных перенесших Covid-19;

впервые обоснована диагностическая ценность определения в моче липокалина-2, связанного с нейтрофильной желатиназой (НГАЛ) у детей с острой патологией почек, развившейся на фоне Covid-19; оптимизирован метод ранней диагностики тубулоинтерстициального поражения почек за счет определения цитокинового профиля (ФНО- α , у-ИФН, ИЛ-4, ИЛ-6) в крови и моче у пациентов перенесших Covid-19;

обоснована эффективность дифференцированного подхода к лечению за счёт включения препарата ингавирина к традиционной терапии у детей с острой патологией почек, развившейся на фоне Covid-19.

Практические результаты исследования следующие:

установлено, что наличие Covid-19, приводящее к развитию тубулоинтерстициального поражения (острое течение, патологическая активация мочевого синдрома), ухудшает прогноз течения пиелонефрита и ТИН в детском возрасте;

мониторинг концентраций цитокинов в моче у больных с почечной патологией развившейся на фоне Covid-19 позволяет оценить активность иммунновоспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани и прогнозировать его хронизацию на ранних сроках заболевания;

доказано, что определение количества НГАЛ в моче обеспечивает раннюю диагностику поражения паренхимы почки, повышает качество дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения больных;

установлена корреляционная взаимосвязь между показателями парциальных функций почек и цитокиновым профилем крови и мочи при ренальной патологии на фоне Covid-19 у детей определяют необходимость совершенствования методов эффективного лечения.

разработана систематизированная комплексная терапевтическая тактика, адаптированная к условиям практического здравоохранения для детей с острой почечной патологией развившейся на фоне Covid-19.

Достоверность результатов исследования основана на теоретических подходах и методах, использованных в исследовании, методологической правильности проведенного исследования, отборе

достаточного количества пациентов, современности используемых методов, клинико-лабораторных, инструментальных, дополняющие друг друга бактериологические и статистические методы исследования. Мероприятие, направленное на лечение, основано тем, что специфичность мероприятий сопоставляется с международным и местным опытом, заключение, полученные результаты подтверждаются компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов работы заключается в обосновании новых методических подходов к изучению клинико-патогенетических вариантов ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 и анализа патогенетически значимых изменений при данной патологии у детей. Выявленные изменения показателей цитокинового профиля, функционального состояния почек и установленные корреляционные взаимосвязи между этими показателями определяют необходимость совершенствования методов эффективного лечения ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 у детей.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что модифицированное комплексное применение препарата «Ингавирин» у больных с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 способствует более скорой ремиссии клинических признаков, восстановлению показателей цитокинового профиля и функционального состояния почек, в результате удлинению периода ремиссии и предотвращению развития непосредственных и отдаленных осложнений.

Внедрение результатов исследования. Внедрены в практику в соответствии с приказом № 832 от 22.05.2023г. Хорезмского областного Детского многопрофильного медицинского центра и приказом № 1/23 от 11.11.2023г. клиники Ургенчского филиала ТМА.

Нарушения ренальных функций у детей перенесших Covid-19 проявлялись на фоне поражения тубулярных структур (реабсорбции, ацидо-аммониогенеза, осмотического концентрирования) и гломерулярной фильтрации. Статистически достоверное уменьшение ацидоаммониогенеза было характерно больным острым тубулоинтерстициальным нефритом на фоне Covid-19, поэтому рекомендуется контроль парциальных функций почек у детей с легочными признаками Covid-19 в целях ранней диагностики и терапии при их повреждении. С целью определения латентной ренальной патологии больным с изолированным мочевым синдромом в активную фазу болезни необходим длительный мониторинг для улучшения сроков выживаемости почек.

У всех детей имевших в анамнезе Covid-19 значительно повышались уровни ФНО-а, у-ИНФ, ИЛ-4 в сыворотке крови и моче. Отмечена сильная корреляционная взаимосвязь между данными цитокинами и титруемой

кислотностью, экскрецией аммиака, неспецифическими маркерами воспаления, эритроцитурией, лейкоцитурией, что указывает на необходимость исследования ФНО-а, у-ИНФ и ИЛ-4, как местных факторов стимуляции воспаления в почечной ткани. С целью контроля течения латентных поражений тубулярных функций (скрининг-исследование) у больных перенесших Covid-19 необходимо изучить уровень цитокинов (у-ИНФ, ФНО-а, ИЛ-4) в моче, на основании которых можно определить степень пролиферативных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек и сформировать группы риска больных по хронизации процесса.

Уровень NGAL в моче прямо пропорционален степени поражения ренальной ткани. Между экскрецией NGAL и уровнем лейкоцитоза у детей с острым пиелонефритом выявлена положительная корреляция, что указывает на необходимость определения значения NGAL в моче как маркера активной фазы заболевания, что способствует ранней диагностике воспалительного процесса в почечной ткани и повышает эффективность лечения, замедляя развитие необратимых стадий почечных нарушений.

Внедрение разработанных рекомендаций по диагностике и лечению острого пиелонефрита и острого тубулоинтерстициального нефрита развившегося на фоне Covid-19 способствовало сокращению продолжительности пребывания больных детей в стационаре на 5 дней, на каждого пациента были сэкономлены 800000 сум за 5 дней; за счет 37 пациентов была достигнута общая экономия бюджетных средств в размере 29 600 000 сум. Улучшена диагностика и лечение у детей с острым пиелонефритом и острым тубулоинтерстициальным нефритом на фоне Covid-19, что позволило сэкономить бюджетные средства на 160000 сум за счет 1 дня лечения 1 пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В части введение обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, описаны цель и задачи исследования, характеризуется объект и материал исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации с наименованием **«Характер этиопатогенеза острой ренальной патологии у детей на фоне Covid-19 (обзор литературы)»** приводится обзор литературы по данной проблеме связанной с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 у детей. Анализируются современные представления о патогенезе и факторов риска. В этой же главе обобщены литературные данные, основанные на актуальности проблемы. В отдельном разделе представлены данные о вопросах современной диагностики и лечения, а также дана полная информация о тех частях этой проблемы, которые не решены и требуют уточнения.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика и методы лабораторно-инструментального обследования у детей с острой нефрологической патологией на фоне Covid-19»**, описываются материалы и методы исследования.

В настоящем исследовании представлены результаты обследования и лечения 132 детей с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19, в фазе активного воспалительного процесса, находившихся в детском отделении нефрологии областного детского многопрофильного медицинского центра г. Ургенч, в период с 2020-2023 года. Больные проходили общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования.

С учетом клинического варианта заболевания все больные были разделены на две группы, каждую из них разделили на две подгруппы. В первую группу включены дети с острым пиелонефритом (n=65), где 1 подгруппу составили 30 детей не имевших в анамнезе Covid-19, а 2 подгруппу составили 35 больных перенесших в анамнезе Covid-19. Во вторую группу вошли больные с острым тубулоинтерстициальным нефритом (n=67), которые также были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – 35 пациента у которых в анамнезе не отмечен Covid-19 и 2 подгруппа – 32 больных, которые в анамнезе перенесли Covid-19.

Результаты наших исследований показали, что среди наших больных ОП мальчиков насчитывалось 29 (44,5%), а девочек 36 (55,3%) и нужно отметить, что число мальчиков 13 (20%) ОП в возрасте от 4 до 6 лет превалировало над количеством девочек 9 (13,8%) (рис.1).

Основной контингент наших больных составили 43 (32,5 %) ребенка в возрасте от 7 до 11 лет, где большинство больных были женского пола 21 (32,3%), а мальчики составили – 10 (15,3%). Возрастные группы были сформированы на основании классификации периодов детства, по А.Ф. Тур. Соотношение девочки /мальчики составило 1,24: 1.

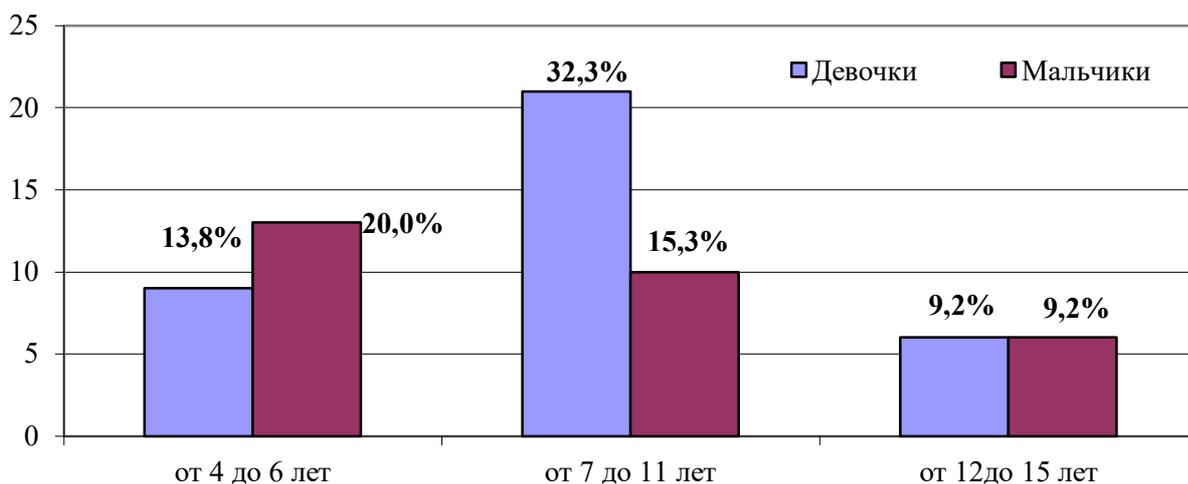


Рис 1. Распределение обследованных детей ОП в зависимости от возраста и пола

Постановка клинического диагноза острый пиелонефрит проводилась по критериям диагностики, предложенных в классификации Н.А. Коровиной (2003), где особое внимание уделялось характеристике родословного анамнеза: определение инфекции мочевыводящей системы, острого пиелонефрита и острого тубулоинтерстициального нефрита.

У детей с ОП определены следующие основные клинические симптомы: лихорадка фебрильного характера у 90% (27) и у 100% (35) детей на фоне симптомов интоксикации. Эти признаки сочетались с дизурическими нарушениями (императивные позывы, поллакиурия, редкие микции) у 33,3% (10) и у 48,5% (17) детей, болезненность при мочеиспускании отмечена в 33,3% (9) и в 25,7% (10) случаев.

Диагноз заболевания в группе больных с ОТИН устанавливался по рабочей классификации ТИН у детей (Коровина Н. А., Захарова И. Н., 2003).

Наиболее часто ОТИН у детей встречался в возрасте от 16 до 18 лет у 26 (38,8%) детей из 67, по сравнению с детьми в возрасте от 7 до 11 лет -12 (17,9%) больных, а у пациентов 12-15 летнего возраста ОТИН отмечен у 22 (32,8%) больных (из них 12 (17,9%) мальчиков и 10 (14,9%) девочек) и еще реже у детей от 4 до 6 лет (7 (10,5%)).

В отличие от первой группы, мальчики доминировали среди больных ОТИН (35 из 67) (52,2%). В этой категории больных преобладали дети старшего школьного возраста (26 (38,8%)).

Срок определения ОТИН после перенесенного заболевания Covid-19 в анамнезе от даты поступления составил от 1 месяца до 3 месяцев.

Необходимо выделить особенности клинического статуса ОТИН, учитывая проблему ранней диагностики. Клинические симптомы ОТИН у 60% (40) детей наблюдались на 3 - 4 неделе после начала заболевания в виде признаков интоксикации: снижения аппетита, слабости, боли в головной области, нарушении сна наблюдались у 74% (26) и у 93% (30) пациентов 1-й и 2-й подгрупп, незатяжной фебрильной лихорадки у 80% (28) и у 93,75% (30) соответственно, частых абдоминальных болей у 43% (15) и у 59% (19) больных. Экстраренальные проявления (отёчный синдром) наблюдались у

60% (21) и у 87,5% (28) пациентов соответственно, изолированный мочевого синдром у 34% (12) и у 16% (5) больных, склонность к гипертонии отмечена лишь у 25% (8) детей 2-й подгруппы.

Методы исследования. Проводился сбор анамнестических данных по истории болезни госпитализированных в стационар, а так же по форме №112 у всех изучаемых больных. С целью определения активности патологического процесса применяли: общий и биохимический анализ крови (общий белок, протеинограмма, СРБ); общий и биохимический анализ мочи; накопительные пробы (по Нечипоренко, Аддису-Каковскому); посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Для анализа парциальных функций почек применяли:

1 - методы, определяющие состояние всех структур нефрона: капсулы Шумлянско-Боумана; проксимальных тубул (суточной протеинурии); дистальных тубул (осмотическое концентрирование мочи (проба Зимницкого), уровень титрационных кислот и аммиака в моче, рН мочи));

2 - методы, оценки суммарной работы нефрона: концентрация креатинина, мочевины, электролитов в сыворотке, определение кислотно-основного состояния крови.

Кроме того, всем больным проводили ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы, определение артериального давления, ультрозвуковую доплерографию ренальной гемодинамики, по показанию рентгено-контрастные исследования (экскреторная урография) и динамическую сцинтиграфию с тубулотропным препаратом Tc^{99m} - MAG-3, урофлоуметрию, магнитно-резонансную томографию.

Цитокины определяли на основании использования диагностических наборов коммерческих тестов – систем ИЛ-6, ИЛ-4, γ -ИНФ, ФНО- α (фирма ЗАО «Вектор - Бест») в ЦНИЛ института Иммунологии и геномики человека (руководитель докт. мед. наук, профессор Арипова Д.) и в лаборатории клиники «Гунчамед» в г. Ташкент. Использовали методику «sandwich»-твёрдофазного иммуносорбентного определения (ELISA-enzym-linkedimmunosorbentassay).

Уровень NGAL измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа (набор BioVendor Laboratory Medicine).

Динамическая нефросцинтиграфия. Извлекали суммарные ренограммы с первичным расчетом экстраренального фона, в виде диаграмм трансформации число импульсов, рассчитанных за каждые 20 секунд второго периода исследования и показывают прохождение препарата через ренальные гломерулы, тубулы и собирательную систему.

В третьей главе диссертации **«Показатели парциальных функций почек, цитокинового профиля, динамической нефросцинтиграфии и уровень NGAL в моче при острой ренальной патологии на фоне Covid-19 у детей»** представлены результаты оценки состояния парциальных функций почек, цитокинового профиля, динамической нефросцинтиграфии и уровень NGAL в моче обследуемых больных при поступлении. Ренальная патология

развившаяся на фоне Covid-19 у пациентов диагностировалась анамнестически и по данным лабораторного анализа.

Между показателями функционального состояния почек у здоровых детей в зависимости от возраста установлены статистически недостоверные различия, что и послужило основанием для объединения этих показателей в общую группу и использования в дальнейшем средние показатели, как нормативные. У 100% больных с ренальной патологией развившейся на фоне Covid-19 до лечения отмечались изменения в моче.

Мы провели оценку состояния «мочевого синдрома» у детей с острым пиелонефритом и определили более выраженные нарушения всех клинико-лабораторных показателей у детей имевших в анамнезе Covid -19. Следовательно, эти параметры меняются по-разному в зависимости от этиологического фактора болезни.

Результаты исследования показали, что гломерулярная фильтрация в активной стадии болезни у детей с ОП без наличия Covid-19 оставалась сохранной, тогда как у детей с ОП на фоне Covid-19 отмечено снижение СКФ, что мы связываем с патогенетическим воздействием токсинов вирусной инфекции.

Реабсорбционная функция проксимальных канальцев в обеих группах была достоверно снижена, но более значимое нарушение было характерно больным с ОП на фоне Covid-19.

Мы отметили более выраженное нарушение функции осмотического концентрирования мочи (по пробе Зимницкого и в одноразовых порциях) на высоте воспаления дистальных канальцев у больных ОП 2 подгруппы, которое указывало на нарушение ацидогенетической функции, которая является результатом взаимодействия между различными органами — интенсивной вентиляцией при тяжелой гипоксемии, что связано с изменением функции почек как компонентом перекрестного взаимодействия органов (табл. 1).

Мы отметили, что реакция мочи оставалась в пределах нормы ($p > 0,1$).

Таблица 1

Показатели функционального состояния дистальных канальцев больных ОП в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых	До лечения	
		1 группа (n=30)	2 группа (n=35)
Относительный удельный вес мочи	1022,31±4,33	1015,63±0,71 $p < 0,05$	1013,55±0,52 $p < 0,001$
pH мочи	5,8±1,44	6,12±1,32 $p \geq 0,1$	6,18±1,12 $p \geq 0,1$
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	51,0±2,8	25,03±1,06 $p < 0,001$	21,43±0,88 $p < 0,001$
Экскреция аммиака (ммоль/24)	46,8±1,2	32,10±1,41 $p < 0,001$	29,17±1,15 $p < 0,001$

Примечание: p- достоверность различий при сравнении между собой параметров активной стадии ОП и у здоровых детей.

К наиболее интересным и менее изученным относится липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), или сидерокалин, который первоначально был идентифицирован в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул. Уровень NGAL в моче у детей 2 группы был достоверно выше, чем у детей из группы сравнения ($110,74 \pm 1,27$ и $65,66 \pm 0,64$ нг на 1 мг креатинина соответственно; $p < 0,001$).

Таким образом, концентрация NGAL в моче у детей при ОП развившемся на фоне Covid-19 была достоверно выше, чем у детей из группы сравнения ($p < 0,001$). Анализируя результаты этого исследования, установлено, что концентрация NGAL в моче прямо коррелирует со степенью поражения паренхимы почек, что доказывает развитие наиболее значимого повреждение ренальной ткани у детей при воздействии короновиральной инфекции.

Нарушения функции почек у детей, перенесших COVID-19, проявлялись вне зависимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения тубулярных структур почки (обратного всасывания, ацидо-аммониогенеза, осмотического концентрирования), а также из-за поражения клубочковой фильтрации. Для больных острым пиелонефритом на фоне COVID-19 было характерно статистически значимое уменьшение ацидогенеза ($p < 0,001$).

Острое течение тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН) было диагностировано у 67 (51%) детей, из них 35 (52%) ребенка без наличия в анамнезе Covid-19 составили 1 группу и 2 группу составили 32 (48%) детей с наличием в анамнезе Covid-19.

На основании тщательно собранного анамнеза заболевания, стало известно, что у всех больных с ОТИН манифестация заболевания приходилась на 3-4, максимально на пятой неделе от проникновения этиологического фактора. ОТИН характеризуется неспецифичностью клинической картины, что обуславливает трудность своевременной диагностики.

У детей ОТИН 1 подгруппы мы не обнаружили нарушения СКФ, тогда как у детей 2 подгруппы отмечено достоверное ее снижение в сравнении с группой у здоровых, что является результатом патогенетического воздействия токсинов вирусной инфекции.

Снижение реабсорбционной функции (осмотическое концентрирование) проксимальных канальцев у больных 2 подгруппы было более выраженным по сравнению с пациентами группы сравнения (1 группы).

Выраженные нарушения показателей аммониацидогенеза и осмотического концентрирования мочи у больных 2 подгруппы свидетельствует на более значимое поражение дистальных канальцев по сравнению с 1 подгруппой. Выявленные различия связаны с патогенетическим воздействием короновиральной инфекции (табл.2).

Мы провели оценку состояния ренальной функции у детей с ОТИН и определили более выраженные нарушения показателей ацидо- и аммониогенеза, осмотического концентрирования, а также показателя

максимального времени динамической нефросцинтиграфии у детей 2 подгруппы. Следовательно, парциальные функции почек меняются по-разному в зависимости от этиологического фактора болезни.

Таблица 2

Показатели функционального состояния дистальных канальцев больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19

Показатель	У здоровых (n=20)	До лечения	
		1 подгруппа (n=35)	2 подгруппа (n=32)
Относительный удельный вес мочи	1020,31±4,33	1008,78±0,37 p≤0,01	1002±3,42 p≤0,01 p1≤0,05
pH мочи	5,8±1,44	7,00±1,21 p≥0,1	7,2±1,34 p≥0,1 p1≥0,1
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	51,0±2,8	27,3±0,80 p≤0,001	25,38±1,05 p≤0,001 p1≤0,05
Экскреция аммиака (ммоль/24)	46,8±1,2	35,46±0,89 p≤0,001	32,34±1,34 p≤0,001 p1≤0,01

Примечание: p - статистическая разница между показателями до лечения и здоровыми детьми. p1 – достоверность различий между показателями 1 и 2 подгрупп

Определена достоверно высокая концентрация NGAL в моче у детей 2 подгруппы, по сравнению с данным показателем у детей из группы сравнения (89,75±1,61 и 18,76±2,54 нг на 1мг креатинина соответственно; p<0,001).

Таким образом, увеличение экскреции NGAL сочеталось лишь с наличием инфекции мочевых путей и позитивным посевом мочи, тогда как на фоне ишемии-реперфузии паренхимы почек характерное ОТИН отмечено менее выраженное увеличение NGAL в моче.

Мы определили повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 у больных 1 подгруппы более чем в пять раз (p≤0,001), по сравнению со значениями у здоровых, что сочеталось с увеличением уровня ФНО-а и у-ИНФ (почти в девять и семь раз). Тогда как, у больных 2 подгруппы ИЛ-4 в сыворотке крови был повышен в более чем шесть раз, ФНО-а в более чем одиннадцать раз и у-ИНФ в восемь раз соответственно. Средние значения ИЛ-6 повышались в 7 раз (p≤0,001). Самые высокие уровни ИЛ-6 в крови были зарегистрированы при ОП на фоне Covid-19 в 39,9 раз (p≤0,001) (рис.2).

Мы определили, что нарушение цитокинового профиля сыворотки крови было более выражено у больных имевших в анамнезе Covid-19, что связано с наличием цитокинового шторма при острой почечной патологии возникающего из-за воспаления почек, повышенной проницаемости сосудов, потери жидкости, внутрибрюшной гипертензии, гиповолемии и последующего шока.

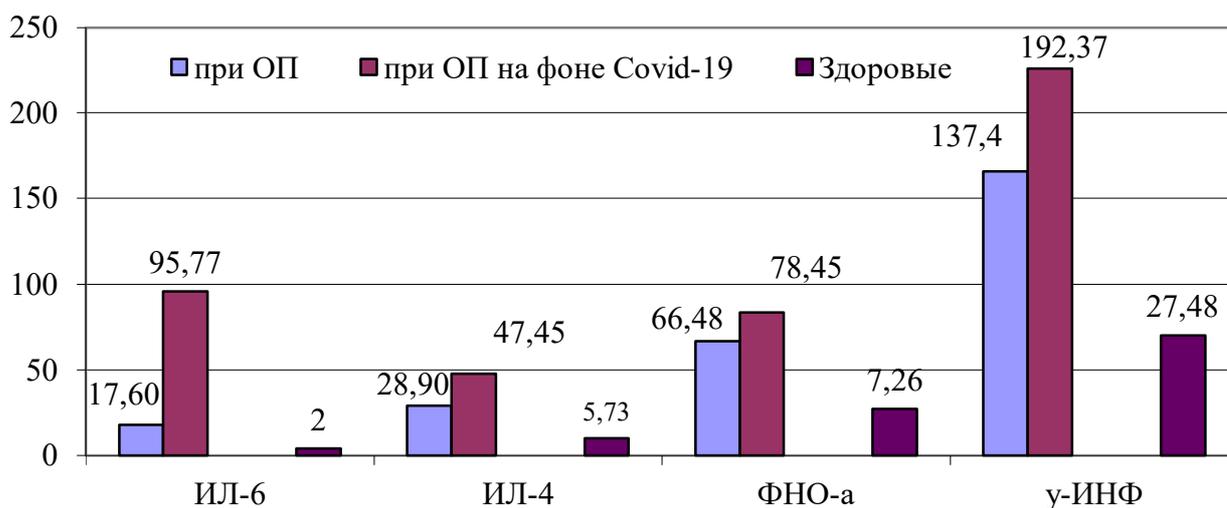


Рис. 2. Концентрация цитокинов сыворотки больных ОП в зависимости от наличия Covid-19(пг/мл)

Как свидетельствуют полученные данные, активный процесс сочетался со значимо повышенной концентрацией ИЛ-4, ФНО-а и у – ИНФ в моче. У больных 1 подгруппы показатели ФНО-а повысились в четыре, а у - ИНФ в одиннадцать раз по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как у детей 2 подгруппы данные показатели превышали в 7 и в 15 раз и составили $83,4 \pm 2,66$ и $205,25 \pm 3,32$ пг/мл ($p \leq 0,001$) соответственно. На этом фоне превышение ИЛ-4 составило более чем в шесть раз ($38,8 \pm 1,33$ пг/мл ($p \leq 0,001$)).

Таким образом, полученные нами результаты, свидетельствуют о серьезной роли ИЛ-6 как провоспалительного фактора в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения, его уровень в моче был повышен в 31,2 раза у детей 1 подгруппы и в 38,5 раза у пациентов 2 подгруппы, что связано с вирусом SARS-COV-2, который может непосредственно поражать проксимальные каналцы.

У пациентов с ОТИН наблюдалось достоверное повышение сывороточных ФНО-а и у-ИНФ цитокинов. В три раза превышал контрольные значения протективный ИЛ-4 на фоне повышения концентрации ФНО-а почти в десять раз и у-ИНФ в четыре раза у детей 1 подгруппы, тогда как у детей 2 подгруппы данные показатели превышали уровень у здоровых детей в пять, пятнадцать и в 6 раз. Сывороточные концентрации ИЛ-6 нарастали у детей с ОТИН развившемся на фоне Covid-19 ($P < 0,001$).

Анализ результатов исследования показал, что в моче концентрации изучаемых цитокинов у пациентов с ОТИН имели статистически наиболее достоверное значение в отличие от сывороточных, не только по ФНО-а, но и по ИЛ-6, ИЛ-4, в отличие с таковыми при ОП у больных обеих подгрупп, что мы связываем с наличием иммунопатологического механизма развития ОТИН, где более выраженные нарушения были характерны детям 2 подгруппы, что было обусловлено патологическим воздействием токсинов короновиральной инфекции (рис.3).

С целью изучения функционального состояния почек у 15 детей с ОТИН на фоне Covid-19 проведен анализ результатов динамической нефросцинтиграфии с

использованием тубулотропного РФП Тс-МАG-3, экскретируемый эпителием проксимальных тубул. Обследовано 17 (48,5%) детей с ОТИН без наличия в анамнезе Covid-19 в качестве группы сравнения.

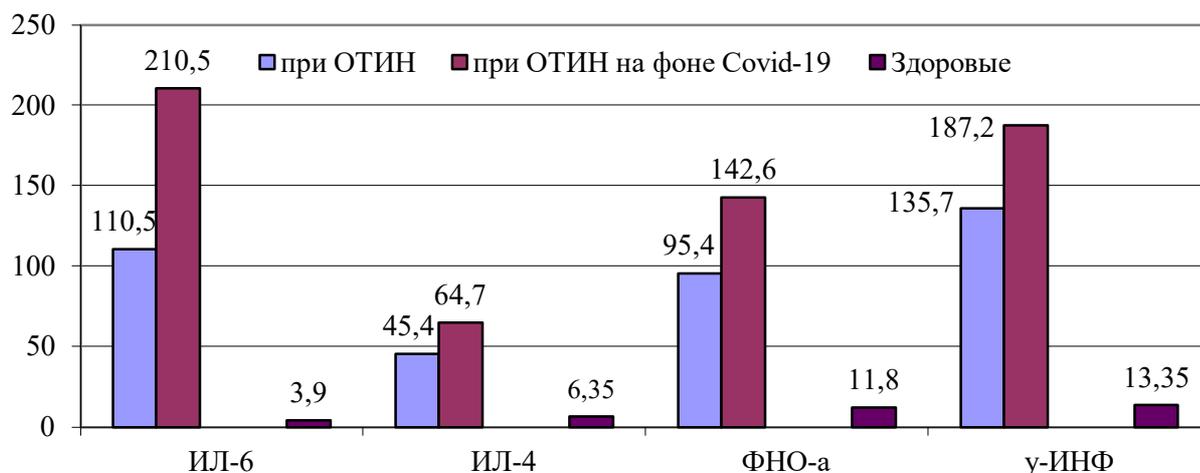


Рис.3. Концентрация цитокинов мочи больных ОТИН в зависимости от наличия Covid-19 (пг/мл)

Результаты анализа компьютерных ренограмм показали, что у 2/3 больных (65%) ОП на фоне Covid-19 было свойственно своевременное равномерное распределение контраста почечной ткани, а торможение контраста было свойственно 1/3 пациентам (35%) этой группы. Тогда как у больных с ОТИН без наличия Covid-19 эти параметры составили 75 и 25%.

Как показал анализ полученных данных, пациентам с ОТИН свойственны равномерные QQt функциональные поражения при ДНСГ с тубулотропным РФП Тс -МАG3, но наиболее значимое нарушение данного показателя отмечено у пациентов с ОТИН на фоне Covid-19. Мы не отметили нарушение экскреторной функции почек у больных с ОТИН.

Мы проанализировали секреторно-экскреторную функцию почек у пациентов с ОП. По данным ДНСГ секреторная дисфункция почек у больных с ОП на фоне Covid-19 была наиболее значимой, по сравнению с пациентами с ОП без наличия Covid-19 ($7,61 \pm 0,99$; $4,85 \pm 0,4$ мин.; ($p \leq 0,05$; $p \geq 0,1$)). В области «III степени активности» T_{max} составило $8,52 \pm 1,05$ и $7,61 \pm 0,99$ ($p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$) минут, тогда как в области «II степени активности» $6,53 \pm 0,95$ и $4,85 \pm 0,4$ ($p \geq 0,1$) минут соответственно. У большинства больных ОП в период нашего исследования определялась асимметрия промежутка времени выделения контраста.

Отмечено более значимое поражение экскреторной функции почек у пациентов с ОП на фоне Covid-19, чем у больных с ОП без наличия Covid-19, $T_{1/2}$ было равно в области «III степени активности» $11,55 \pm 1,45$ и $9,84 \pm 1,55$ ($p \leq 0,01$) минут, а в области «II степени активности» $7,38 \pm 1,36$ ($p \leq 0,01$) и $6,79 \pm 1,34$ минут соответственно.

Мы определили, что у пациентов с ОП, поражения тубулярной секреции имеют диссимметричный характер, тогда как у пациентов с ОТИН отмечено симметричное поражение почечной ткани. Для больных ОП на фоне Covid-19 характерны более выраженные изменения тубулярного отдела нефрона, причем имеющие двусторонний характер. У детей с ОП наряду с нарушениями

канальцевой секреции, выявляются экскреторные нарушения, асимметричные у большинства больных, тогда как у больных с ОТИН экскреторных нарушений не отмечено.

Нами определена сильная прямая корреляционная взаимосвязь параметра ФНО-а крови с показателями тубулярных функций (суточной протеинурией $r=0,893$; $r=0,973$; $p=0,007$).

Прямая сильная взаимосвязь определена между у-ИНФ и титруемой кислотностью ($r=0,646$; $r=0,676$; $p=0,032$), а так же экскрецией аммиака ($r=0,642$; $r=0,682$; $p=0,033$) в фазе ремиссии доказывают наличие связи между тубулярными функциями и цитокинами в крови.

С нижеперечисленными параметрами ($r=-0,733$; $r=-0,776$; $p=0,01$ для титруемой кислотности, $r=-0,70$; $r=-0,75$; $p=0,016$ для аммиака, $r=0,626$; $r=0,633$; $p=0,039$ для рН) ИЛ-4 имел сильную корреляционную взаимосвязь

Мочевые концентрации ФНО-а имеют сильную корреляцию с рН мочи ($r=0,620$; $r=0,650$; $p=0,042$). Уровень у-ИНФ в моче был сильно взаимосвязан с экскрецией аммиака ($r=-0,870$; $r=-0,895$ $p<0,001$).

При ОТИН между ФНО-а и лейкоцитурией сильная взаимосвязь выявлена лишь для его мочевых значений: $r=0,695$; $r=0,702$; $p=0,018$, что доказывает асептическое происхождение заболевания.

Установленные нами корреляционные взаимосвязи определяют необходимость разработки методов эффективного лечения ренальной патологии развившейся на фоне Covid-19 у детей, с целью восстановления иммунологических нарушений и парциальных функций почек, ликвидации воспалительного очага в почечной ткани, а также устранения частых обострений заболевания.

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

В четвертой главе **«Результаты и сравнительный анализ комплексного метода лечения у детей при острой ренальной патологии в период пандемии COVID-19»** представлены результаты лечения больных с острым пиелонефритом и тубулоинтерстициальным нефритом развившемся на фоне COVID-19. Дети с ОП были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимой терапии. Группу сравнения (1 группу) составили 20 пациентов с ОП на фоне Covid-19, которые получали традиционное лечение.

Во вторую группу вошли 15 пациентов с ОП на фоне Covid-19 получавших комплексное лечение. В комплекс лечебных мероприятий включён препарат «Ингавирин» (2 группа). Курс препарата «Ингавирин» применялся в независимости от течения ОП с момента поступления в стационар. Выбор данного препарата сделан учитывая его многочисленные положительные фармакологические эффекты: он улучшает,

иммунологические, регенераторные и репаративные процессы, оказывает противовоспалительное и противовирусное действие.

У больных 2 подгруппы достоверно раньше, чем в 1 группе, исчезали, как экстраренальные, так и ренальные симптомы заболевания. Ликвидирование активного процесса было достигнуто к 9-му дню комплексной терапии у 11 (73%) детей против 7 (35%) больных группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Как показал анализ «мочевого синдрома» патологическая лейкоцитурия сохранялась в группе после применения традиционного лечения, а эритроцитурия была в пределах нормы.

Результаты лечения показали наиболее достоверное повышение СКФ у детей 2 группы после применения препарата «Ингавирин» ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$). Следственно, восстановление функции концентрирования и ацидо-аммониогенеза, реабсорбции, более достоверно происходило в основной группе.

Достоверное увеличение в независимости от варианта лечения было характерно удельному весу мочи ($p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,001$). Значимое увеличение выделения аммиака и титруемых кислот отмечено у детей основной группы, тогда как такая закономерность в группе сравнения не была характерной. Следовательно, наиболее значимое восстановление показателя ацидо-аммониогенеза наблюдалось у больных после комплексной терапии ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

При наступлении ремиссии у пациентов 1 группы полного восстановления функционального состояния тубул не наблюдалось. Эти показатели имели лишь тенденцию к восстановлению. Следовательно, наиболее значимое восстановление показателя ацидо-аммониогенеза наблюдалось у больных после комплексной терапии ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$) (табл.3).

Таблица 3

Особенности параметров функции канальцевого отдела нефрона у больных ОП в зависимости от применяемых методов лечения

Показатель	До лечения n=35	После традиционного лечения, n=20	После комплексной терапии, n=15
Суточная протеинурия (мг/24)	450,0±5,4	112,5±13,6 $p_1 \leq 0,01$	35,0±1,4 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
Относительный удельный вес мочи	1003,57± 3,69	1015,83±0,51 $p_1 \leq 0,02$	1021,26±0,52 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
экскреция титруе мых кислот (ммоль/24)	21,43±0,88 $p < 0,001$	34,4±1,03 $p_1 \geq 0,1$	45,0±0,95 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
экскреция аммиа ка (ммоль/24)	29,17±1,15 $p < 0,001$	38,8±0,73 $p_1 \leq 0,01$	41,2±1,14 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до лечения и после применения терапии; p_2 - при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОП.

Это обусловлено с тем, что препарат Ингавирин увеличивает экспрессию рецептора интерферона первого типа IFNAR на мембране эпителиальных и иммунных клеток. Под воздействием увеличения плотности интерфероновых рецепторов возрастает реакция клеток к импульсам эндогенного интерферона. Наступает стимуляция (фосфорилирование) белка-трансммиттера STAT1, передающий импульс в клеточное ядро и индуцирует синтез антивирусных генов.

Наряду с этим, применение препарата «Ингавирин» у детей способствовало снижению уровня NGAL в моче в 11 раз и составило $10,33 \pm 0,53$ нг/мл, тогда как у детей 1 группы данный показатель уменьшился лишь в 5 раз и составил $20,75 \pm 1,32$ нг/мл ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

Наблюдалась высокая эффективность применения комплексной терапии по динамике уровня цитокинов в сыворотке и моче у всех детей с ОП на фоне Covid-19.

Отмечено достоверное снижение симптомов цитопатического и цитодеструктивного воздействия вируса после применения препарата Ингавирин. Данный препарат снижает уровень инфицированных клеток, ограничивает патологический очаг, восстанавливает структурную и морфологическую картину клеток в очаге патологического воспаления и на раннем, и на позднем его этапе развития.

После проведённой терапии, несмотря на клиническое улучшение в 1 исследовательской группе, мы зафиксировали незначительное восстановление: ИЛ-4, ИЛ-6, у-ИНФ в сыворотке крови (рис. 4). Тогда как, у детей 2 группы, уровни всех сывороточных цитокинов имели наиболее положительную динамику, но всётаки не достигли уровня у здоровых детей.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при клинической ремиссии ОП на фоне Covid-19 существует активность иммуновоспалительного процесса как на системном, так и местном уровнях, и подчеркивают важность определения уровня цитокинов в крови как фактора, способствующего ранней диагностике прогрессирования болезни, а так же оценки проводимой терапии.

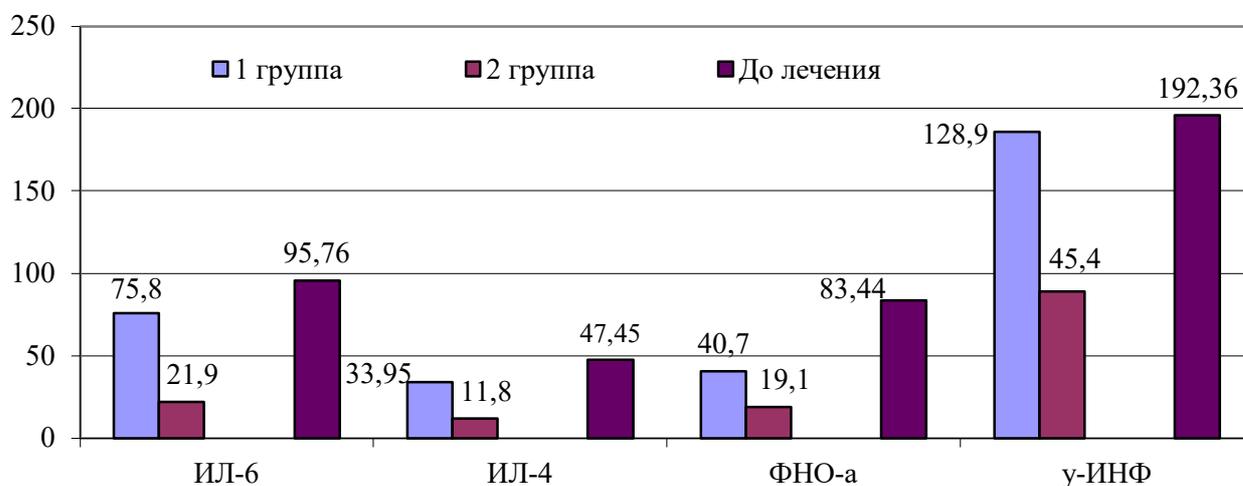


Рис. 4. Уровень цитокинов в крови после применения комплексной терапии у детей ОП развившемся на фоне Covid-19 (нг/мл).

Воздействие комплексного лечения на показатели мочевых уровней изучаемых цитокинов у детей ОП на фоне Covid-19 представлено в таблице 4.

Таблица 4

Показатели мочевых уровней цитокинов у больных ОП в зависимости от применяемых методов лечения (пг/мл)

Показатель	До лечения, n=35	После традиционного лечения, n=20	После комплексной терапии, n=15	P
ИЛ-6	135,0±6,14	64,9±0,41 p1≤0,001	27,2±1,36 p1≤0,001,	p2≤0,001
ИЛ-4	38,8±3,23	39,50±0,60 p1≥0,1	15,26±1,2 p1≤0,01	p2≤0,001
ФНО-а	83,4±1,35	56,0±1,13 p1≤0,001	30,70±0,93 p1≤0,001	p2≤0,001
у-ИНФ	205,25±8,98	140,25±6,77 p1≤0,01	61,10±2,84 p1≤0,001	p2≤0,001

Примечание: p1- достоверность различий показателей до и после лечения; p2— при сравнении курсов комплексного и традиционного лечения.

В группе больных получавших комплексное лечение отмечалось значимое уменьшение ФНО-а, которое доходило до уровня у здоровых детей. Данный факт указывает на наиболее достоверный противовоспалительный эффект комплексной терапии острого процесса. Отмечено достоверное уменьшение показателей ИЛ-4, у-ИНФ и ФНО-а. Мы связываем это с тем, что противовоспалительный эффект предлагаемого метода терапии дополняется и обуславливается стимуляцией хелперной активности Т- лимфоцитов.

С целью изучения функционального состояния канальцевого отдела нефрона использована динамическая нефросцинтиграфия с тубулотропным препаратом РФП Тс-MAG-3 у 35 детей ОП.

Анализ эффективности лечения показал, что лишь у 3 детей (20%) при комплексном лечении сохраняются нарушения Тмах, а у остальных пациентов 2 группы (80%) секреторная функция почек значимо повысилась (p<0,05), тогда как у детей 1 группы получавших традиционную терапию данный параметр сохранялся без изменений у 10 (50%) больных (p≥0,1) и составил соответственно 4,64±1,02 и 5,65±2,86 минут (p<0,05).

У больных 2 группы экскреторная функция почек значимо повысилась, T1/2 составило на стороне «нарушения III степени активности» 6,63±4,55 (p1<0,01) минут, на стороне «нарушения II степени активности» 5,34±1,76(p1<0,05) минут. У детей 1 группы экскреторная функция почек тоже имела тенденцию к восстановлению, но не достигала уровня у здоровых детей, где T1/2 составило на стороне «нарушения III степени активности» 7,25±6,80 минут, а на стороне «нарушения II степени активности» 5,46±2,09 минут (p>0,1).

Мы связываем это с тем, что при инфекционном процессе препарат Ингавирин стимулирует продукцию противовирусного эффекторного белка МхА (ранний фактор антивирусной реакции, ликвидирующий внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых соединений различных вирусов) и фосфорилированного типа РКР, блокирующий образование вирусных белков, таким образом тормозя размножение вирусов.

Таким образом, благоприятный исход после применения комплексного лечения наступал у 86% больных основной группы, тогда как у детей в группе сравнения данный показатель составил 55%. Терапевтическая эффективность комплексного применения препарата Ингавирин составила 31%.

32 пациента с ОТИН на фоне Covid-19 получили курс комплексной терапии, составляющим компонентом которой являлся препарат «Ингавирин».

Основную группу (2 группа) детей с ОТИН развившемся на фоне Covid-19 составили 15 больных, которым применяли комплексную терапию. Группу сравнения (1 группа) составили 17 пациентов с ОТИН на фоне Covid-19.

У больных 1 группы отмечалось менее значимое восстановление основных клинических признаков, полная нормализация которых наблюдалась на 12-13-й день от начала лечения, тогда как у больных 2 группы восстановление всех показателей происходило в более ранние сроки и наступало к 9-10 дню от начала комплексного лечения.

Результаты лечения показали наиболее достоверное повышение СКФ у детей 2 группы после применения препарата «Ингавирин» ($p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$).

Состояние тубулярного отдела нефрона на фоне комплексной терапии исследовано у 15 больных с ОТИН на фоне Covid-19. Результаты анализа даны в таблице 5.

Таблица 5

Показатели функции канальцевого отдела нефрона у детей ОТИН в зависимости от применяемых методов лечения

Показатель	До лечения n=32	После традиционного лечения, n=17	После комплексной терапии, n=15
Суточная протеинурия (мг/24)	250,0±9,5	195,0±13,1 $p_1 \leq 0,01$	27,56±1,63 $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$
Относительный удельный вес мочи	1005,91± 3,09	1015,7±0,52 $p_1 \leq 0,05$	1020,0±0,66 $p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,01$
pH мочи	7,0±1,21	5,7±0,92 $p_1 \geq 0,1$	5,25±0,65 $p_1 \geq 0,1$; $p_2 \geq 0,1$
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	25,38±1,05 $p \leq 0,001$	35,4±0,92 $p_1 \leq 0,01$	48,9±2,12 $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$
Экскреция аммиака (ммоль/24)	32,34±1,34 $p \leq 0,001$	39,1±0,81 $p_1 \leq 0,01$	44,3± 0,75 $p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей до и после лечения больных с ОТИН; p_2 — при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

Все функции дистальных канальцев значительно улучшались лишь во 2 группе, а у пациентов 1 группы на фоне традиционного лечения существенно восстанавливался максимальный удельный вес. Достоверные различия для

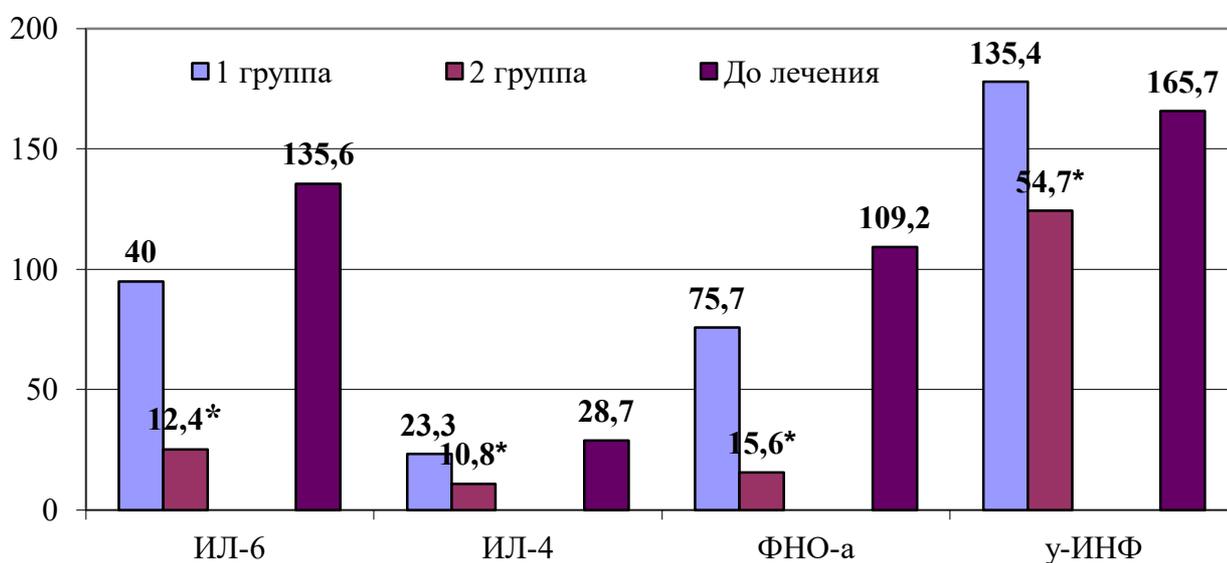
всех параметров определены при сравнении показателей между группами ($p_1 \leq 0,05$), кроме рН мочи. Статистическое повышение показателей концентрационной функции отмечено лишь во 2 группе. Наблюдалась нормализация ацидо- и аммиогенеза в обеих группах, но восстановление экскреции титруемых кислот и аммиака, уменьшение рН мочи было наиболее достоверным у детей на фоне комплексного лечения ($p_1 \leq 0,001$ для титруемых кислот; $p_2 \leq 0,001$ для аммиака).

Так, у детей 2 группы на фоне применения препарата «Ингавирин» наблюдалось достоверное снижение NGAL у детей в 12 раз и составило при этом $7,75 \pm 0,56$ нг/мл ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), тогда как при общепринятом лечении всего лишь в 5 раз ($16,70 \pm 1,41$; $p_1 < 0,001$).

Результаты исследований свидетельствуют, что метод комплексного применения препарата «Ингавирин» у больных 2 группы приводит к устойчивой и полной коррекции уровня NGAL в моче, наблюдаемых при ОТИН на фоне Covid-19 у детей.

Нами было изучено состояние уровня цитокинов в сыворотке и моче у 15 пациентов с ОТИН на фоне Covid-19 после применения комплексной терапии.

Анализ результатов исследования описанный на рисунке 5, отражает наиболее скорое восстановление уровня цитокинов в крови у пациентов на фоне комплексной терапии. При этом у детей 1 группы значения ФНО-а почти в десять (при ОП в шесть), у-ИНФ в пять раз, а ИЛ-6 в десять раз превышали контрольные, тогда как у детей 2 группы уровень ФНО-а, у-ИНФ и ИЛ-6 после применения комплексной терапии превышали лишь в 1,4, в 2 и 3 раза соответственно.



*- достоверность различия при сравнении между группами с традиционным лечением и применением комплексной терапии у больных с ОТИН.

Рис.5. Концентрация цитокинов сыворотки больных ОТИН на фоне Covid-19 после применения комплексной терапии (нг/мл)

Мы определили, что у детей 1 группы на фоне лечения концентрация ФНО-а в моче около восьми (при ОП в четыре), а ИЛ-6 в одиннадцать раз превышали значения у здоровых детей, тогда как у пациентов 2

группы уровень ФНО-а и ИЛ-6 превышали лишь в 1,5 и 5 раз соответственно.

Таким образом, значение ИЛ-4 и у-ИНФ в моче во 2 группе на фоне комплексного лечения был ниже по сравнению с 1 группой и приблизился к уровню у здоровых детей (в два и четыре раза выше уровня у здоровых), тогда как в 1 группе в четыре и десять раз превышал концентрацию данного показателя у здоровых.

Так, мочевые концентрации изучаемых цитокинов больных с ОТИН имели достоверное уменьшение, по сравнению с 1 группой.

После комплексного лечения детей с ОТИН на фоне Covid-19 секреторная функция как на стороне «нарушения III степени активности», так и на стороне «нарушения II степени активности» имела более выраженное достоверное улучшение в сравнении с группой больных получавших традиционное лечение, T_{max} составило $5,25 \pm 1,58$ и $4,5 \pm 1,6$ минут ($p \leq 0,01$), и $6,41 \pm 3,70$ и $5,32 \pm 1,69$ минут ($p \leq 0,05$), соответственно.

Мы отметили полное выздоровление на фоне применения комплексной терапии у 86,6% пациентов, тогда как после применения традиционных методов лечения данный показатель составил лишь 60%. Катамнестические результаты лечения (в сроки до 6 месяцев) показали, что на фоне применения комплексного лечения переход ОП и ОТИН в хроническое течение наблюдался только у 18% пациентов (после традиционного лечения - у 55% и у 50% больных, соответственно).

Анализ результатов исследования показал, что предлагаемый нами метод лечения, является наиболее эффективным способом лечения ОП и ОТИН развившихся на фоне Covid-19, в силу ускоренного восстановления, как клиничко-лабораторных параметров заболевания, так и показателей цитокинового профиля, а также в отношении восстановления функционального состояния почек, что приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению числа рецидивов обострения, профилактике осложнений острого воспалительного процесса.

Всё это способствует предотвращению развития инвалидизации и сокращению количества детской смертности от острой почечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

В рамках диссертационного исследования на тему «Сравнительная оценка ренальных осложнений у в период пандемии Covid-19» были сформированы следующие выводы:

1. У больных перенесших Covid-19наблюдался высокий процент тубулоинтерстициальных поражений почек (острый пиелонефрит (49%) и острый тубулоинтерстициальный нефрит (51%)). Доминировала острая форма тубулоинтерстициального нефрита (52 %) вирусной этиологии (77%). У 100% больных ОП на фоне Covid-19и у 40% детей с ОП без наличия в анамнезе Covid-19отмечена третья степень активности воспалительного процесса.

2. Нарушения функции почек у детей перенесших Covid-19проявлялись в независимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения её тубулярных структур (обратного всасывания, ацидо-аммониогенеза, осмотического концентрирования), а так же поражением клубочковой фильтрации. Статистически достоверное уменьшение ацидогенеза ($p=0,05$) было характерно больным острым тубулоинтерстициальным нефритом на фоне Covid-19.

3. У всех детей имевших в анамнезе Covid-19значимо ($p<0,001$) повышались уровни ФНО-а, у-ИНФ, ИЛ-4 в сыворотке крови и моче ($p<0,001$). Отмечена сильная корреляционная взаимосвязь между данными цитокинами и титруемой кислотностью, экскрецией аммиака, неспецифическими маркерами воспаления, эритроцитурией, лейкоцитурией, что указывает на необходимость исследования ФНО-а, у-ИНФ и ИЛ-4, как местных факторов стимуляции воспаления в почечной ткани.

4. В нашем исследовании мы определили, что уровень NGAL в моче зависит от степени повреждения паренхимы почек. Установлена положительная корреляция между экскрецией NGAL и такими острофазовыми показателями, как уровень лейкоцитоза у детей с острым пиелонефритом, что позволяет использовать уровень экскреции NGAL в качестве маркера острого периода заболевания.

5. После применения предлагаемого метода сочетанной терапии (традиционная терапия + «Ингавирин») отмечено наступление полной клинико-лабораторной ремиссии у 86,6% пациентов с тубулоинтерстициальными поражениями почек (в группе сравнения - 60%. Разница показателя полного выздоровления между группами составила 31% для ОП и 26,6% - для ОТИН.

**SCIENCE COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE: SAMARKAND STATE MEDICAL
UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

ISMOILOVA ZIYODA AKTAMOVNA

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF RENAL COMPLICATIONS IN
CHILDREN DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

14.00.09-Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

Samarkand-2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2021.2.PhD/Tib1900.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

Abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page at mt.sammu.uz and on the Information and educational portal "Ziyonet" at: www.ziyonet.uz.ziyonet.uz

Scientific supervisor: **Akhmedzhanova Nargiza Ismoilovna**
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents: **Sharipov Rustam Xayitovich**
Doctor of Medical Sciences, docent

Raxmonova Lola Karimovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Andijan state medical institute**

The defense of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2023, at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc 04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical University (Address: 70A M.Ulugbek str, 140100, Samarkand. Clinic No. 2 at Samarkand State Medical University (Multidisciplinary Specialised Centre of Pediatric Surgery)). Tel./fax: 0(366)-233-58-92, 233-79-03; email: shodikulovagulandom@mail.ru).

The dissertation is available in the Information and Resource Center of the Samarkand State Medical University (registered under No. ____). (Address: 140100, Samarkand, Amir Temur st. 18. Tel./fax: (99866) 233-07-66).

The abstract of the dissertation was sent out « ____ » _____ 2023
(registry of the mailing protocol No. _____ dated « ____ » _____ 2023).

A.M. Shamsiev

Chairman of the Scientific Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.Z. Shodikulova

Secretary of the Scientific Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

J.O. Atakulov

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study. To determine the features of renal disorders and evaluate the relationship between partial kidney functions and cytokine profile in children with acute renal pathology developed against the background of Covid-19.

The scientific novelty of the study is as follows:

frequency of occurrence and peculiarities of the course of tubulointerstitial kidney damage (acute pyelonephritis - 49% and acute tubulointerstitial nephritis - 51%) in Covid-19 patients were revealed;

for the first time the diagnostic value of determination of lipocalin-2 associated with neutrophil gelatinase (NGAL) in urine in children with acute kidney pathology developed against the background of Covid-19 was substantiated;

the method of early diagnosis of tubulointerstitial kidney damage was optimised by determining the cytokine profile (TNF- α , γ -IFN, IL-4, IL-6) in blood and urine in patients who underwent Covid-19;

the effectiveness of differentiated approach to treatment by inclusion of inhavirin to traditional therapy in children with acute kidney disease developed against the background of Covid-19 was substantiated.

Implementation of research results. Introduced into practice in accordance with the order № 832 from 22.05.2023 of the Khorezm Regional Children's Multidisciplinary Medical Centre and order № 1/23 from 11.11.2023 of the clinic of Urgench branch of TMA.

Renal function disorders in children with Covid-19 were manifested against the background of tubular structures damage (reabsorption, acid-ammoniogenesis, osmotic concentration) and glomerular filtration. Statistically significant decrease in acidoammoniogenesis was characteristic of patients with acute tubulointerstitial nephritis on the background of Covid-19, therefore, it is recommended to monitor partial renal functions in children with pulmonary signs of Covid-19 for the purpose of early diagnosis and therapy in case of their damage. In order to identify latent renal pathology in patients with isolated urinary syndrome during the active phase of the disease, long-term monitoring is necessary to improve renal survival.

All children with a history of Covid-19 had significantly increased levels of TNF- α , γ -INF, IL-4 in serum and urine. A strong correlation between these cytokines and titratable acidity, ammonia excretion, non-specific markers of inflammation, erythrocyturia, leukocyturia was observed, indicating the necessity to study TNF- α , γ -INF and IL-4 as local factors of inflammation stimulation in renal tissue.

In order to control the course of latent lesions of tubular functions (screening study) in patients who underwent Covid-19, it is necessary to study the level of cytokines (γ -INF, TNF- α , IL-4) in urine, on the basis of which it is possible to determine the degree of proliferative changes in tubulointerstitial renal tissue and to form risk groups of patients for chronicisation of the process.

The level of NGAL in urine is directly proportional to the degree of renal tissue damage. Positive correlation between NGAL excretion and leukocytosis level in children with acute pyelonephritis was revealed, which indicates the necessity of NGAL value determination in urine as a marker of active phase of the disease, which

promotes early diagnostics of inflammatory process in renal tissue and increases treatment efficiency, slowing down the development of irreversible stages of renal disorders.

Implementation of the developed recommendations on diagnosis and treatment of acute pyelonephritis and acute tubulointerstitial nephritis developed on the background of Covid-19 contributed to the reduction of the duration of stay of sick children in hospital by 5 days, for each patient were saved 800,000 sums for 5 days; at the expense of 37 patients was achieved a total saving of budgetary funds in the amount of 29,600,000 sums. Diagnosis and treatment of children with acute pyelonephritis and acute tubulointerstitial nephritis on the background of Covid-19 was improved, which allowed to save budget funds by UZS 160000 for 1 day of treatment of 1 patient.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Исмоилова З.А., Н.И. Ахмеджанова, И.А. Ахмеджанов, Г.Н. Гаппарова. Клинико-лабораторная оценка ренальных осложнений у детей в период пандемии COVID-19. Доктор ахборотномаси № 2 (110)—2023.13-16-бетлар
2. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А. Характеристика клинико-лабораторных параметров пиелонефрита у детей. Журнал Гепато-гастроэнтерологических исследований. Тошкент-2022. 51-54-бетлар
3. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И. Тажиева З.Б. Корреляционная взаимосвязь между цитокиновым профилем и парциальными функциями почек при острой ренальной патологии в период COVID-19 у детей. Eurasian journal of medical and natural sciences. Volume 3 Issue 5, May 2023. 227-231 бетлар.
4. Исмоилова З.А., Тажиева З.Б. Болаларда COVID-19 фонида ўткир буйрак патологиясида цитокинлар кўрсаткичи ва буйраклар функциясининг бузилиши. Биология ва тиббиёт муаммолари 2023, №3 (144). 105-108-бетлар.
5. Исмоилова З.А., Н.И. Ахмеджанова, И.А. Ахмеджанов, Г.Н. Гаппарова Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: Обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. Том 30, № 3 ,2023. 25–33-бетлар. (Scopus)
6. Исмоилова З.А., Н.И. Ахмеджанова. Клинико-иммунологические особенности развития острой ренальной патологии у детей на фоне COVID-19. Евразийский журнал академических исследований Том 12, № 3. 72–80-бетлар

II бўлим (II часть; Part II)

7. Ismoilova Z.A., Klicheva T.A. Comparative assessment of renal complications in children during the Covid -19 pandemic. World journal of Advanced Research and Reviews. 13/02/2022. 117-120-бетлар.
8. Ismoilova Ziyoda Aktamovna, Ahmedjanova Nargiza Ismoilovna and Muhammad Arsalan Ali Sajid. Renal complications in children during the pandemic Covid-19. World journal of Advanced Research and Reviews. 11.08.2022. 258-262 –бетлар.
9. Исмоилова З.А., Тажиева З.Б. Character of the etiopathogenesis of acute renal pathology in children on the background of COVID -19. Internal bulletin of medical sciences and clinical research. Volume 3, Issue 3, March,2023. 19-24-бетлар

10. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И. Clinic and laboratory characteristics of acute kidney failure in children during the COVID-19 pandemic. World journal of Advanced Research and Reviews. 4.08.2022. 52-57-бетлар.

11. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А. Features of clinical and laboratory indicators of renal complications during the COVID-19 pandemic. Межвузовский международный конгресс. Высшая школа: научные исследования. г. Москва, 27 апреля 2023г. 82-87-бетлар

12. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И., Тажиева З.Б. Клиническая характеристика и методы лабораторно-инструментального обследования у детей с острой нефрологической патологией на фоне COVID-19. International bulletin of medical sciences and clinical research. Volume 3, Issue 5, May, 2023. 242-248 бетлар

13. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И. Роль липокалина-2, связанного с желатиназой нейтрофильных клеток (NGAL), в развитии острой нефрологической патологии у детей на фоне COVID-19. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 3(06), 151–156.

14. Исмоилова З.А., Тажиева З.Б. Character of clinical and laboratory parameters in acute tubulointerstitial nephritis in children on the background of COVID-19. International scientific and practical conference in cooperation with University Rostock on Innovative approach to the treatment of urological diseases. Andijan. 24.03. 2023. 45-46-бетлар

15. Исмоилова З.А. Острая почечная поражения на фоне COVID-19 у детей. International scientific and practical conference in cooperation with University Rostock on Innovative approach to the treatment of urological diseases. Andijan. 24.03. 2023. 46-бет

16. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И. Характер этиопатогенеза острой ренальной патологии у детей на фоне COVID-19. International scientific and practical conference «Topical issues of science». Amerika. 01.06.2023

17. Исмоилова З.А., Ахмеджанова Н.И. Особенности течения ренальной патологии у детей на фоне COVID-19. Международная научно-практическая конференция «Инновационные подходы в современной науке». Rossiya. 01.06.2023

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали
тахририяида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме)
даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 19.12.2023 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,49

Тираж: 60 экз. Заказ № 251

Тел/факс: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com