

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Тиб.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АРИКОВА МАГИНА АКМАЛОВНА

БОЛАЛАРДА ИККИЛАМЧИ ОКСАЛАТЛИ НЕФРОПАТИЯНИНГ
КЛИНИК-ФУНКЦИОНАЛ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

14.00.09 – Педиатрия

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати муқдарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Артикова Магина Акмаловна

Болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг

клиник-функционал характеристикаси..... 3

Артикова Магина Акмаловна

Клинико-функциональная характеристика

вторичной оксалатной нефропатии у детей..... 21

Artikova Magina Akmalovna

Clinical and functional characteristics of secondary

oxalate nephropaty in children..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 42

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019. Тиб.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АРТИКОВА МАГИНА АКМАЛОВНА

БОЛАЛАРДА ИККИЛАМЧИ ОКСАЛАТЛИ НЕФРОПАТИЯНИНГ
КЛИНИК-ФУНКЦИОНАЛ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

14.00.09 – Педиатрия

ТИББИЁТ ФАҲЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ



ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуи Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib557 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: Шарипов Алишер Мирхамидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий ошпонентлар: Шамансурова Эълмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлтин Сўйфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги ДSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «23» сентябр кuni соат 13:00 даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (632 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «07» сентябр кuni тарқатилди.
(2021 йил «07» сентябр даги 108 рақамли реестр баённомаси).



А.В.Алимов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н. Хантов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И.Ахмедова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусини долзарблиги ва зарурати. Дунёда аҳолининг турли катламлари орасида метаболлик патологиялар сонининг кун сайин кўпайиши, болалар орасида иккиламчи оксалатли нефропатиянинг кенг тарқалиши алоҳида ўрин эгаллаган долзарб муаммо сифатида аҳамият касб этади. Жаҳонда соҳа етакчи олимларнинг фикрига кўра «... болалик даврида нефрологик патология таркибида оксалатли нефропатия 27-64% ни ташкил қилади...»¹. АҚШда метаболлик нефропатия 100 000 та болага 65,2 ни ташкил қилиб, касаллик эрта ёшдаги болалар орасида кузатилиши, узок вақт клиник белгиларсиз кечиши, буйрак тош касаллиги, пиелонефрит, интерстициал нефрит ва сурункали буйрак касаллиги, буйрак найларига зарар етказадиган интерстициал жараёни юзага келтириши, клиник кўриниши кристалурия каби асоратлар шаклланишида аниқланиши сабабли, иккиламчи оксалатли нефропатия муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Шу жиҳатдан ҳам иккиламчи оксалатли нефропатияни ташхислаш ва даволашдаги қатта тажрибаларга қарамай, касалликни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари самарадорлигини оширишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг эрта ташхислаш, даволашни такомиллаштириш ва профилактикасига қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, болалар орасида иккиламчи оксалатли нефропатия шаклланишида ҳавф омиллари таъсири, клиник кўриниши ва буйракнинг функционал бузилишлар хусусиятлари, касалликни эрта ташхислаш ва прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш, оксалат билан ортиқча юкланиши, овқатланиш ва сув ичиш тартибининг бузилиши, ичак микробиотаси ҳисобланувчи *Oxalobacter Formigenes*нинг ичакдаги оксалатларни абсорбциялаш орқали уларнинг буйракка ўтишини камайтириш чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш ва даволаш усуллари такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болаларда нефрологик касалликларни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «... диагностика ва даволашнинг замонавий усуллари жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник-функционал белгиларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактиканинг самарали усуллари ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига

¹Shah A., Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 2020 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32644413.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни оқлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар кўрсатишда» Қарори

мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, хомилдорлар ва болаларга кўрсатиладиган tibбий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги, 2018 йил 12 июлдаги ПҚ-3846-сон «Аҳолига ихтисослаштирилган нефрологик ва гемодиализ tibбий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъриий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрнатилганлик даражаси. Европа педиатрик уронефрология ассоциациясининг клиник кўрсатмаларига кўра, кальций оксалатли кристалурия касаллиги 1000 нафар аҳолига 32 та ҳолатни ташкил этади (Длин В.В. 2016, Завьялова А.С. 2016), бу сийдик тизимининг доминант касалликларидан бири бўлиб, сийдик йўли инфекциясининг тарқалишидан юқори (1000 болага 18 та ҳолат). Болаликда иккиламчи гипероксалурининг кенг тарқалишидан ташқари, унинг шаклланишининг ёшга боғлиқ жиҳатлари ҳам муҳимдир. Дастлабки белгилар ҳаётнинг биринчи йилида сийдикдаги оксалат шаклида кузатилиши мумкинлиги таъкидланган (Аверьянова Н.И. 2015). Бошқа муаллифларнинг тадқиқотларига кўра, касаллик белгилари кўпинча 3-4 ёшда аниқланади (Tekgül S., Dogan H.S., Erdem E., Hoebeke P., Nijman J.M. 2018; Ward J.B., Feinstein L., Pierce C., Lim J., Abbott K.C., Bavendam T., Kirkali Z., Matlaga B.R. 2019). Шу муносабат билан, ушбу ҳолатни ривожланишига олиб келадиган хавф омиллари масаласини ўрганиш муҳим бўлиб ҳисобланади.

Хорижий адабиётларда иккиламчи гипероксалурия патогенезининг асосий бўғинларидан бири сифатида ичак микрофлорасига катта эътибор берилмоқда. Оксалат метаболизмида иштирок этувчи ичак микробiotалари (биринчи навбатда *O. formigenes*, *Lactobacillus* ва *Bifidobacterium* авлодига қирувчи бактериялари) йўтон ичакда колонизациясини ўрганиш (PeBenito A., Nazzari L., Wang C. 2019), оксалатларнинг метаболизмида ичак микрофлорасининг ўрни (Норре В. 2020, Shah A. 2020) тўғрисида билимларни чуқурлаштирган.

Ўзбекистон олимлари болалар орасида турли соматик касалликлар, буйрак касалликлари, иккиламчи нефропатияни ташхислаш ва самарали даволаш борасида илмий тадқиқотлар олиб боришмоқда (Иноятова Ф.И., 2019, 2020, Д.И.Ахмедова, 2018, 2019, 2020, А.В.Алимов, 2019, 2020; Бекназаров Ж.Б., 2016); оилавий мезонлар асосида болаларда нефропатияни даволашда

тиббий хизматни ташкиллаштириш (Ишқабулов Д.И., Дильмурадова К.Р., Каримова Н.А., 2015); болаларда иккиламчи нефропатияда ренопрофилактиканинг ўрни ва ахамияти асосланган (Ахмеджанова Н.И., Дильмурадова К.Р., 2017), бироқ, болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник-функционал имкониятлари тўлиқ ва батафсил ўрганилмаган.

Шуни таъкидлаш жоизки, иккиламчи гипероксалурия диагностикаси мезонларига алоҳида эътибор берилади. Сийдикда оксалат кристалларининг мавжудлиги кўпинча яқка симптомдир, асосан мононуклеар характердаги микрогематурия, микропротеинурия, абактериал лейкоцитурия ва гиперстенурия билан биргаликда патологияни аниқлашга имкон беради. Сийдик синдроми билан сийдикнинг кристаллга қарши қобилятининг пасайиши, фосфолипидурия ва сийдикнинг фосфолипаза фаоллигининг ошиши бирга келади. Касалликнинг ультратовуш белгилари бу буйрак паренхимасининг эхогенлигининг ўчоғли кучайиши ёки буйрак жоми деворларининг қалинлашиши ҳисобланади. Клиник жиҳатдан иккиламчи гипероксалурия суст намоён бўлади. Гудак ёшдаги болалар орасида касаллик кўпинча сийдик тахлили утқазилганданатижасида тасодифан аниқланади. Оксалат кристалларини аниқланиши гипероксалурия борлигини билдирмайди. Кунлик сийдик ҳажмида оксалат микдори 1 кг тана вазнига 1 мгдан ошиши доимий равишда кузатилиши гипероксалурия ҳолатини тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ №01.980006703 «Болаларда туғма ва ортирилган касалликлар диагностикаси, даволаш ва профилактикаси» (2014-2018) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда иккиламчи оксалат нефропатиясини эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш, клиник-функционал хусусиятлари ва хавф омилларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари куйидагилардан иборат:

метаболик нефропатия таркибида иккиламчи оксалатли нефропатиянинг пайдо бўлиш даражасини баҳолаш;

болалар орасида иккиламчи оксалатли нефропатия шаклланишида хавф омиллари таъсирини аниқлаш;

иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник кўриниши ва буйракнинг функционал бузилишлар хусусиятларини аниқлаш;

болаларда иккиламчи оксалатли нефропатияни эрта ташхислаш ва прогностлаш мезонларини ишлаб чиқиш;

болаларда иккиламчи оксалатли нефропатияни микробиоталарни баҳолаш орқали ташхислаш тизими баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикаси Президенти администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасининг 1-сонли марказий маслаҳат-ташхис поликлиникасида 2017 йилдан 2020 йиллар давомида 6 ойлигилан 7 ёшгача бўлган 106 нафар гипероксалурияси бўлган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий текширувлар учун периферик қон, сийдик, микробиологик ва ПЗР текширувлари учун нажас материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, кальций, магний, фосфор, натрий, хлор, креатинин, мочевино, сийдик кислотаси биокимёвий, микробиологик, ПЗР, буйрак ва ковок ультратовуш текшируви ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда иккиламчи оксалатли нефропатия келиб чиқишида сунъий озиклантириш ҳамда антибактериал даволаш ичак микробиотасида лакто- ва бифидобактериялар миқдорининг камайтиришига таъсир этувчи, оксалат абсорбциясини қучайтирувчи хавф омиллари эканлиги исботланган;

болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг ошқозон-ичак трактининг ўткир гастрит, ўткир диарея, ичак диспепсияси касалликларининг оқибатида келиб чиқиши асосланган;

буйракларда оксалатли кристаллуриянинг нефропатияга ўтиши, тубулоинтерстициал зарарланиши белгиси бўлган микроальбуминурия, лейкоцитурия, гиперстеинурия ва микролитиаз меркерлари ҳисобланувчи Тамма-Хорсфалл оксидини аниқлаш орқали эрта ташхислаш усули ишлаб чиқилган;

иккиламчи нефропатияда полимер занжирли реакцияси ёрдамида лакто ва бифидобактериялар колониясининг кескин камайиб кетиши, *Oxalobacter formigenes* бактериясининг манфий натижа бериши, касалликнинг энтерал шаклига олиб келувчи гипероксалурия ҳолатларида ичак микробиотининг аҳамияти юқори эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иккиламчи оксалатли нефропатия билан оғриган беморларни ташхислаш ва юритиш алгоритми эрта ташхис қўйиш самарадорлигини ошириш ва асоратлар юзага келишининг олдини олиш тартиби асосланган;

сийдик таркибида микроальбуминни баҳолашда тубуло-интерстициал аппарат зарарланишини эрта баҳолаш тартиби очиб берилган;

oxalobacter formigenes ташхисоти учун полимер занжирли реакциясида оксалат нефропатиясининг энтерал турини баҳолаш имконияти исботланган;

болаларда энтерал турдаги оксалат нефропатиясини даволашда янги ёндашувлари асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ретроспектив таҳлил ва проспектив тадқиқотлар, иккиламчи оксалатли нефропатия намоён бўлишининг клиник, функционал ва биокимёвий кўрсаткичлари, дисбиоз таҳлиллари ва полимер

занжир реакциясида ичак микробиота ҳолатини баҳолаш оркали болалардаги метаболик нефропатиялар даражаси, тузилиши учун илмий асосланган натижалар, кальций оксалатли кристалдурия, иккиламчи оксалатли нефропатия ривожланиш хавф омилларини, эрта ташхислаш мезонлари, болаларда иккиламчи оксалатли нефропатия профилактикасини такомиллаштиришнинг исботланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти иккиламчи оксалатли нефропатия шаклланиши хавфи юқори бўлган болаларни эрта аниқлаш, нефролитиаз, пилонефрит ва тубуло-интерстициал буйрак шикастланишининг олдини олиш, сурункали буйрак касалликлари сонини пасайтиришга таъсир қилган ҳамда ногиронликни камайтириш ва ушбу тоифадаги аҳолининг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник-функционал тавсифини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

болаларда учрайдиган иккиламчи нефропатияни самарали ташхислаш ва даволаш алгоритмларидан фойдаланиш оркали амалга оширилган илмий натижалар асосида «Болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиясининг даволаш ва ташхислаш алгоритмлари» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 июлдаги 8н-р/292-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома иккиламчи оксалатли нефропатияси бўлган болаларда касалликни эрта ташхислаш, даволаш самарадорлигини ошириш, беморларнинг шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш билан биргаликда касалликнинг асоратларини камайтириш имконини берган;

болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник-функционал кечиш хусусиятларига асосланган ҳолда ташхислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон вилоят болалар шифохонаси, Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли марказининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 04 мартдаги 8н-з/43-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши оркали иккиламчи оксалатли нефропатияси билан касалланган болаларда сийдик айириш тизими зарарланиши ноҳуш оқибатларини эрта баҳолаш, тубулоинтерстициал нефрит, сийдик чиқариш тизими инфекцияси, уро- ва нефролитиаз, буйракнинг сурункали касалликлари каби асоратлар сонининг ҳамда касаллик оқибатлари билан боғлиқ ногиронлик даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та халқаро илмий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 1 та республика, 3 та хорижий, 1 та Scopus журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

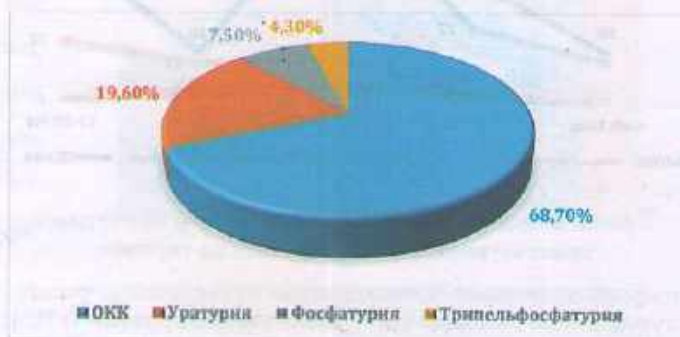
Диссертациянинг «**Болалардаги иккиламчи оксалатли нефропатия ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича масаланинг ҳолати ҳақидаги долзарб ҳолатларни таҳлил қиладиган адабиётлар шарҳи берилган. Метаболик нефропатияларни эрта ташхислашнинг устувор йўналишлари, уларнинг намоеъ бўлиш частотаси ва кечиши, прогнози ва олдини олиш масалалари баён этилган. Калций оксалатли кристаллурия (КОК) ва иккиламчи оксалатли нефропатия (ИОН) ривожланишини белгилайдиган экзоген ва эндоген характердаги хавф омиллари, шунингдек ИОНнинг клиник вариантларини аниқлаш муаммолари ва шунга мос равишда уларнинг ривожланишининг асосий сабабларини белгилайдиган тахлилий маълумотлар келтирилган. ИОНнинг энтерал вариантини ва КОК ва шунга мос нефропатияни дифференциациясига фундаментал ёндашувларни ишлаб чиқишда ичак микробиотасининг роли тўғрисида ҳозирги тушунчани таҳлил қилиш таклиф этилган, бу эса ушбу тадқиқот зарурлигини белгилайди ҳамда келажақда масала юзасидан кенг тадқиқотлар ўтказилишини талаб қилади.

Диссертациянинг «**Болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник-функционал кўрсаткичларни баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи боби турли хил кристаллурия билан касалланган 281 нафар болани амбулатория ҳолатидаги ёзувларини ретроспектив таҳлил қилиш ва гипероксалурия билан касалланган 106 нафар болани, шу жумладан, ИОНли (асосий гуруҳ) 76 нафар беморни ва КОКли (назорат гуруҳи) 30 нафар болани преспектив ўрганиш асосида тадқиқотни лойиҳалаштиришни ўз ичига олган. Иш ТошПТИ Шошилиш педиатрия ва ҳалокатлар тиббиёти кафедрасида олиб борилган ва клиник тадқиқотлар ЎзРПА ҳузуридаги Тиббиёт бош бошқармаси, педиатрия бўлими, ҳамда Республика Ихтисослаштирилган уронефрология марказида олиб борилган. Ўрганилган барча беморларда буйрак функциясини комплекс клиник ва функционал текширувлари ўтказилган, махсус тадқиқот усуллари суткалик оксалат экскрециясини перманганатометрияли титрометрик усули ёрдамида аниқланган, Шварц формуласи бўйича коптокчалар филтрация тезлиги (КФТ) ҳисобланган, сийдик чўкмасини окимли цитометриyasi, шунингдек, буйракларнинг тузилиш ҳолатини ультратовуш диагностикаси орқали Б-

режимда баҳоланган ҳамда микроалбуминурия турбидиметрия усули билан аниқланган (микроалбуминурия эрталабки сийдикда албумин миқдори 0-30 мг/дл бўлганда аниқланган).

ИОН билан касалланган 20 нафар болада гипероксалурия энтерал омилнинг ҳолатини аниқлашда дисбиоз даражасини баҳолаш учун Москва эпидемиология ва микробиология илмий-тадқиқот институтида ишлаб чиқилган нажасни бактериологик текшириш усули ёрдамида ичак микробиотаси ҳолати ўрганилган. Бундан ташқари, ушбу болалар гуруҳида нажасда *Oxalobacter formigenes* колонияларини аниқлаш учун ҚТ-ПЗР диагностик текшируви ўтказилган. Текшириш Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлиги қошида ташкил қилинган, Илғор технологиялар марказида ўтказилган. Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Microsoft Excel Windows 2016 автоматлаштирилган дастурида ва STATISTICA 8 ҳамда Statistics 17.0 SPSS статистик таҳлил дастурий пакетларида амалга оширилган.

Диссертациянинг «Болаларда метаболик нефропатия таркибида искиламчи оксалат нефропатияси пайдо бўлишнинг даражаси ва унинг пайдо бўлишда хавф омилларининг таъсирини баҳолаш» деб номланган учинчи бобида 281 нафар болада оксалат нефропатиясининг даражасини аниқлаш мақсадида кристаллурия характериға оид тадқиқот натижалари келтирилган. Таҳлил натижаси шуни кўрсатдики (1-расмға қаранг), КОК ҳолати кўпроқ аниқланган (68,7% ҳолларда). Бизнинг тадқиқотимиздаги уратурия частотаси 19,6% ни ташкил этган, фосфатурия жуда кам - 7,3% ҳолларда ва ундан камроқ - 4,3% ҳолларда трипельфосфатурия кузатилган.



1-расм. Болаларда кристаллурия турлари

Шу билан бир қаторда, яққол кристаллуриянинг 281 ҳолатида КОК кўпинча 6 ойликдан 7 ёшгача бўлган болаларда (62% да) юзага келиши аниқланган ва фақат 9% ҳоллардагина КОК 7 ёшдан 11 ёшгача бўлган болаларда намоён бўлган. Ҳолбуки, уратурия кўпинча 7 ёшдан 18 ёшгача бўлган болаларда (65% да) кузатилган ва гўдак ёшдаги болаларда кузатилмаган. Фосфатурия асосан 6 ойликдан 3 ёшгача бўлган болаларда (62% да) топилган, трипельфосфатурия деярли барча ёш гуруҳларида

аниқланган. Бинобарин, кристаллуриянинг энг кенг тарқалган варианты КОК (69% ҳолларда) бўлиб, у кўпинча 6 ойликдан 7 ёшгача бўлган болаларда ривожланган (62%).

Шундай қилиб, 281 та амбулатория карталарининг ретроспектив таҳлили шуни кўрсатдики, кристаллурия ҳолатларининг аксарияти КОКга тўғри келган, айниқса бу ҳолат 6 ойликдан 7 ёшгача бўлган болаларда кўпроқ кузатилади. Шунинг учун бизнинг тадқиқотимиз асосий гуруҳига 7 ёшгача бўлган иккиламчи оксалатли нефропатия (ИОН) билан касалланган 76 нафар бола киритилган, тадқиқотнинг стандарт комплексига эса, калций-оксалат кристаллурияси кўрсаткичлари, микро ва/ёки макрогематурия, протеинурия ва абактериал лейкоцитурия кўрсаткичлари киритилган. Далиллар асосли бўлиши ва илмий тадқиқотлар натижаларининг статистик ишончли бўлиши учун тадқиқотта ИОН ривожланиш белгиларисиз калций-оксалат кристаллурияси (КОК) бўлган бир хил ёш гуруҳидаги 30 нафар боладан иборат назорат гуруҳи киритилган.



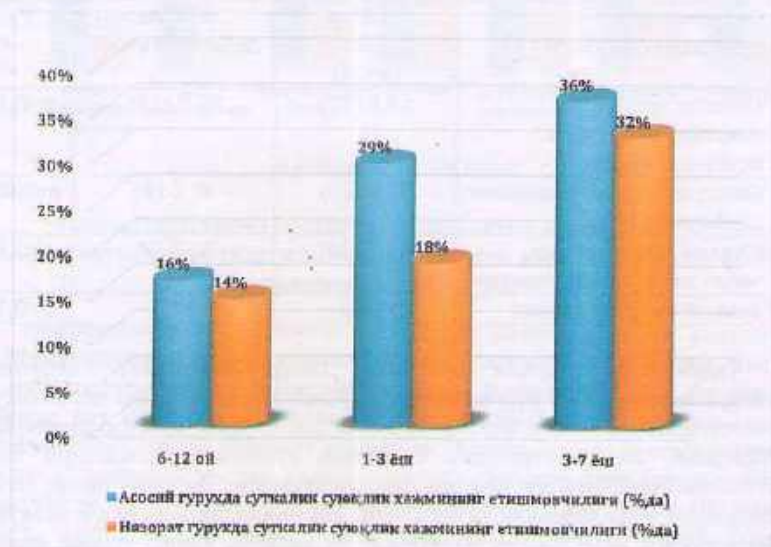
2-расм. Болаларда ёш жиҳатига қараб ҳар хил турдаги кристаллурияларнинг частотаси ва таркиби.

Гендер хусусиятларни ўрганиш шуни кўрсатдики (2-расмга қаранг), асосий гуруҳда ўғил болаларга (43%) нисбатан қизларда (57%) ИОН кўпроқ ривожланган, назорат гуруҳида эса ўғил болалар қизларга қараганда (60% ва 40%) сезиларли даражада кўпроқ касалланган. Таккосланган гуруҳларда оксалатуриянинг биринчи намоён бўлишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, биринчи гуруҳда оксалатлар биринчи марта 3 ёшгача бўлган болаларда (68,4% ҳолларда) тез-тез аниқланган ва 18,4% ҳолларда касалликни илк белгилари (дебюти) 3дан 7 ёшгача бўлган болалар ёшига тўғри келган. Назорат гуруҳида оксалатлар биринчи марта 3 ёшдан 7 ёшгача (63,3% ҳолларда) ва 26,7% ҳолларда - 3 ёшгача бўлган болаларда аниқланган. Асосий гуруҳда текшириш натижалари шуни кўрсатдики, оксалат

кристаллуриясининг давомийлиги тахминан 2,5 йилни ташкил етди ($M \pm m = 28,21 \pm 2,44$ ой), назорат гуруҳида эса 1 йилдан бир оз камроқ ($M \pm m = 11,43 \pm 3,27$). Бинобарин, КОК нинг ИОН га ўтиши учун гипероксалуриянинг узокроқ намоён бўлиши талаб этилади, бу унинг, айниқса кизларда, нефропатия ривожланишининг хавф омилларидан бирига айлантиради.

ИОН ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш учун биз генеалогик анамнезни кўриб чиқдик, натижада анамнезда ИОН бўлган болаларнинг ота-оналари ва яқин қариндошларида сийдик чиқариш тизими (33%) ва дизурик синдром (17%) билан касалланish даражаси юқори бўлиб, бу ирсий мойиллик, назорат гуруҳидан фаркли равишда, сезиларли даражада ошқозон-ичак касалликлари ва метаболик синдроми билан корреляция қилган.

Сўнг 3 бобда ушбу тадқиқот натижалари ИОН пайдо бўлишига таъсир килувчи хавф омилларини аниқлашга қаратилган бўлиб, уларга суюқлик қабул қилиш (3-расмга қаранг) ва овқатланиш режимларининг бузилишини, шу жумладан, кўп миқдордаги оксалатларни тутувчи озик-овқат маҳсулотларини ортиқча истеъмол қилишни ўз ичига олган (1-жадвалга қаранг).



3-расм. Иккиламчи оксалатли нефропатия ва кальций оксалатли кристаллурияли болалар гуруҳларида истеъмол қилинадиган кунлик суюқлик миқдори тақчиллигининг қиёсий хусусиятлари

Тақдосланган гуруҳларда кун давомида истеъмол қилинган суюқлик хажмини таҳлил қилиш 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган ИОН бўлган болаларда (асосий гуруҳда 29% ва назорат гуруҳида - 18%) аниқ сув танқислиги сезиларли даражада паст бўлганлиги аниқлади ва бошқа ёш гуруҳларида

суюқлик истеъмол қилишда сезиларли фарк кузатилмаган (чақалокларда - 16% ва 14%, 3 ёшдан 7 ёшгача бўлган болаларда - 36% ва 32%).

Бизнинг тадқиқотларимизга кўра, ҳам асосий (74% ҳолларда), ҳам назорат гуруҳларида (67%) болаларнинг кўпи сунъий озикланганлиги аниқланган. Иккала гуруҳда ҳам, болаларнинг овқатланишида, ёшдан қатъи назар, умумий қонуниятни кузатиш мумкин бўлган: гўшти озиқ-овқат, суг маҳсулотлари етишимовчилиги, нон ва шакар истеъмолининг кўпайиши. Аммо ИОН билан 3-7 ёшгача бўлган болалар анамнезида мева шарбатлари, кока-кола, шоколад, картошка, какао ва тез тайёрланадиган маҳсулотларнинг ортиқча истеъмол қилинишини аниқланган. Шу сабабли, 1-3 ёшдаги болаларда кунлик суюқлик танқислиги ва 3-7 ёшдаги болаларда денатурация қилинган озиқ-овқатларни ортиқча истеъмол қилишни, ИОН ривожланишидаги энг хавфли қўзғатувчи экзоген омиллар кўрсатилган.

1-жадвал

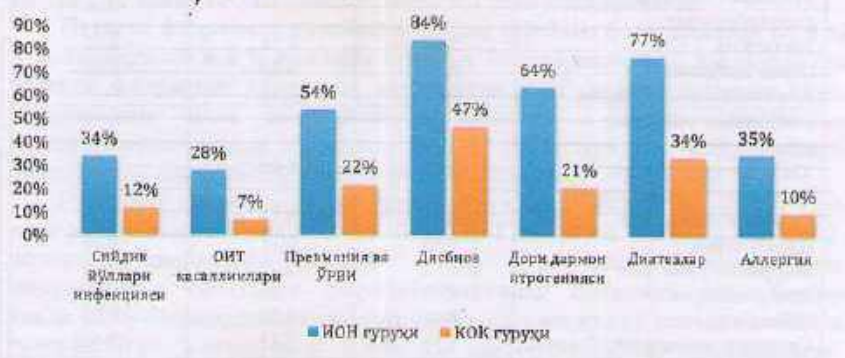
Иккиламчи оксалатли нефропатия ва кальций оксалатли кристалурия бўлган болалар гуруҳларида овқатланиш тартибининг бузилиши хавф омиллари даражаси солиштирма таснифи, %

Овқатланиш бузилиши омиллари	ИОНда даражаси (n=76)	КОКда даражаси(n=30)	P
Оксалат тутувчи овқатларни ортиқча истеъмол қилиш	65,8 (50)	60,0 (18)	p>0,1
Овқат ингредиентларининг дисбаланси	43,4 (33)	41,6 (8)	p<0,05
Сунъий бўёқ тутувчи маҳсулотларни истеъмоли	46,3 (20)	23,3 (7)	p>0,1
сунъий овқатлантириш	74%	67%	p>0,1

Тадқиқотнинг муҳим йўналиши гипероксалуриянинг нефропатия ривожланишига сабаб бўлган эндоген қўзғатувчи омилларни аёкс эттирувчи болалардаги касалланиш фонини ўрганиш эди. Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги болаларда кўпинча ошқозон-ичак тракти патологиясининг намоён бўлиши ташхис қўйилган, бу ИОН билан оғриган беморларда ичак микробиота бузилиши фактини олдиндан белгилаб қўйган. Шунинг учун ИОН бўлган болаларда биз кўпинча унинг энгерал шаклини (60% ҳолларда) ва ИОНнинг озиқ-овқат шаклини (26% да) кузатдик. Бошқа ҳолатларда ИОН ривожланишининг аниқ сабаби аниқланмаганда, биз касалликнинг идиопатик варианты сифатида изоҳладик. Ушбу шаклнинг ривожланиш сабаблари дисэмбриогенезнинг турли хил стигмалари ва сийдик чиқариш йўллари туғма аномалиялари бўлиши мумкин. Шунингдек, анамнезни йиғиш ва амбулатория қаргаларини ўрганиш жараёнида антибиотиклар, ностероид яллиғланишга қарши воситалар, кальций препаратлари, аскорбин кислота каби препаратларни ортиқча истеъмол

килиш натижасида келиб чиқадиган ятроген ўзгаришлар гипероксалурияга олиб келувчи омиллар сифатида алоҳида гуруҳга киритилган.

Шундай қилиб, эндоген ва экзоген кўзгатувчи омилларни бўйича анамнестик маълумотларни ўрганиш турли ёш гуруҳларида, айниқса генеалогик мойиллиги бўлган болаларда ИОНнинг клиник шакллари тузилиши ва частотасини аниқлашга имкон берди ва КОК билан касалланган болалар гуруҳига нисбатан нефропатия ривожланишининг индивидуал сабаблари таъсирида сезиларли фарқлай олишга имкон бериб, ИОН билан оғриган беморларда касаллик кечишининг хусусиятларини ўрганишни олдиндан белгилаб берди.



4 расм. Иккиламчи оксалатли нефропатия ва кальций оксалатли кристаллурия гуруҳидаги болаларда эндоген омиллар (морбид фон) даражаси ва структураси

Нефропатиянинг диагностик мезонлари сифатида юзага келадиган ИОНнинг ишончли клиник кўринишини аниқлаш учун болаларнинг асосий ва назорат гуруҳларида корреляцион таҳлил ўтказилди. Ренал белгилари орасида биз ИОН бўлган болаларда Тамма-Хорсфалл оксидининг пайдо бўлиши билан сийдик рНнинг кислотали бўлиши фонида гипероксалурия, микроалбуминурия, эритро- ва лейкоцитурия, гиперстенурия билан кечувчи олигурия ва дизурик синдромнинг муҳим аҳамиятини аниқладик. Шу билан бирга, экстраренал клиник белгилардан диспепсия ва қорин оғриғи синдромининг муҳим аҳамияти аниқланган. Қонда моноцитоз ва эозинофилия, гипокальциемия кўринишидаги кальций-фосфор алмашинуви бузилганлиги кузатишган, аммо буйракларнинг филтрлаш функцияси зарар кўрмаган. Ушбу ўзгаришлар буйрак ултратовуш текширувида буйрак паренхимасида гипероксиген қўшимчаларни ишончли тез-тез аниқлаш билан тасдиқланган. Олинган натижалар КОКдан фарқли равишда ИОНнинг дифференциал диагностик мезонларини олдиндан белгилаб қўйган тубулоинтерстициал буйрак жароҳатланиши ривожланишини акс эттирган. (2-жадвал)

Иккиламчи оксалатли нефропатия ва кальций оксалатли кристалуриябўлган болалар гуруҳларида ишончли фарқлар билан муҳим параметрларнинг корреляцион таҳлили

Клиник белгилар корреляцияси	ИОН гуруҳи r1 (n=76)	КОК гуруҳи r2 (n=30)	r1 ва r2 орасида p-value
Буйрак билан боғлиқ клиник белгилар:			
Олигурия	0,71	0,19	<0,01
Дизурия	0,62	0,27	<0,05
Сийдик ранги ва хидининг ўзгариши	0,91	0,74	>0,1
	0,24	0,16	-
Буйрақдан ташқари клиник белгилар:			
Диарея	0,69	0,24	<0,05
Оғрик синдроми	0,75	0,20	<0,01
Астеновегетатив синдром	0,39	0,45	-
Сийдикнинг лаборатор кўрсаткичлари:			
Оксалатларэрталабки сийдикда (+1 даякқолгача)	0,76	0,69	-
Сутқалик оксалатлар	0,84	0,54	<0,05
Протейнурия	0,45	0,11	<0,05
Микроальбуминурия	0,88	0,22	<0,01
Эритроцитгурия	0,65	0,09	<0,01
Лейкоцитгурия	0,47	0,24	<0,05
Гиалинли цилиндрлар (Тамм-Хорсфалл оксиди)	0,63	0,11	<0,01
Гиперотенурия	0,72	0,34	<0,05
Сийдик PH<5,9	0,78	0,66	-
Қоннинг лаборатор кўрсаткичлари:			
Моноцитоз	0,65	0,32	<0,05
Эозинофилия	0,58	0,24	<0,05
Гипоальбуминемия	0,11	0,13	-
Азотемия	0,16	0,14	-
Гипофилтрация	0,13	0,11	-
Фосфор-кальций алмашинуви ва паратгормон кўрсаткичлари:			
Гипокальциемия	0,72	0,24	<0,01
Гипермагнемия	0,21	0,47	<0,05
Гиперфосфатемия	0,33	0,31	-
Конда паратгормон кўрсаткичларининг ўзгариши	0,27	0,29	-
Буйрақлар УТТда гиперэхоген кiritмалар	0,71	0,22	<0,01

Иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник вариантлари таркибида унинг энтерал шакли кўпинча етакчилик қилганини ҳисобга олган ҳолда, асосий гуруҳ текширувларига ичак микробиотасини, яъни

Oxalobacterformigenes - ичакдаги оксалатларни ютадиган бактериялар колониясини ўрганиш киритилган. Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ИОН энтерал тури бўлган болаларнинг 98%да ичак микробиотасида ўзгариш кузатилган, 33,3%ида 1-даража, 2 -даража 53,3%ва 3 даража дисбиоз 11,1% болаларда кузатилган. Гуруҳдаги битта болада ичак микробиотаси бузилиш ҳолати аниқланмаган. Таҳлилларга кўра, барча болаларда нажасда лактобактериялар (10 Mc [QR]) камайган ёки йўқлиги қайд этилган. ИОНнинг энтерал тури бўлган гуруҳдаги болаларнинг 51,1 %да лактобактериялар йўқлиги аниқланди, 28,9% лактобактериялар 10^2 - 10^4 , 17,8 %ида улар микдори 10^5 - 10^7 гача бўлган. Болаларнинг 44,4 %ида бифидобактериялар сони 10^2 - 10^4 , 40 %ида 10^5 - 10^7 , болаларнинг 6,7 %ида аниқланмаган.

Патоген флоранинг кўпайиши *Proteus mirabilis* болаларининг 64,4 % ида, стафилокок 6,8 % ида қайд этилган. Болаларнинг 42,2 %ида шартли патоген флоранинг кўпайиши аниқланган. ПЗР диагностикасига кўра, касалликнинг ичак шаклидаги 20 боладан 5 тасида *Oxalobacter Formigenes* колонияси бўлмаган, қолган 15 болада эса ушбу турдаги бактериялар аниқланган, аммо барқарор бўлмаган.

ИОНнинг алиментар тури бўлган гуруҳда текширилганларнинг 10% ичак микробиотаси бузилган, 5% болалар 1 даражали дисбиозга ва 5% 2-даражали дисбиозга чалинган. Ушбу гуруҳдаги болаларда ичак микробиотаси бузилиши бифидобактериялар сонининг 10% болада ҳамда 10% болаларда лактобактериялар даражасининг пасайиши билан тавсифланган. Болаларнинг 5 фонзида лактобактериялар аниқланмаган. Болаларнинг 5 фонзида шартли патоген флоранинг кўпайиши қайд этилган. Ушбу гуруҳдаги болаларнинг 90% нормал ичак микробиотасига эга бўлган.

ИОНнинг идиопатик тури бўлган болаларда ичак микрофлорасини ўрганиш натижасида, болаларнинг 36,4 %ида ичак микробиоти бузилганлиги аниқланган. Болаларнинг 18,2 % ида иккинчи даражали дисбиоз, 9,1 %ида 1-даражали дисбиоз ва 9,1 %ида 3-даражали дисбиоз аниқланган. Болаларнинг 27,3 %ида лактобактериялар сони камайган, 9,1 % болаларида бу аниқланмаган. 9,1% болалардаги бифидобактериялар сони камайган. Болаларнинг 18,2 %ида шартли равишда патоген флора кўпайган.

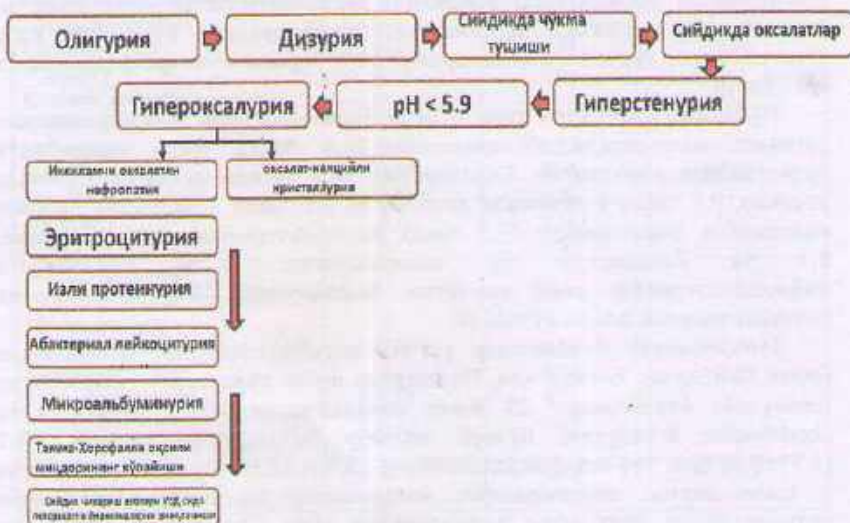
Микробиотик бузилишлар тез-тез антибиотиклардан фойдаланиш билан чамбарчас боғлиқ эди. Натижалар шуни кўрсатдики, *Oxalobacter formigenes* болаларнинг 25 %ида аниқланмаган (5 та ҳолат). Улар *Oxalobacter formigenes* бўлган болалар билан таққослаганда АБТ ($4,73 \pm 0,88$)дан тез-тез фойдаланганлар ($5,60 \pm 0,55$). Сульфаметаксозолин + триметоприм, амоксициллин, макролидлар ва метронидазол каби антибактериал дориларни қўллаганидан сўнг *Oxalobacter formigenes* бактериялари томонидан ичак колонизациясининг йўқолиши қайд этилган.



5 расм. Ичак микробиотасида оксалобактерия ва бошқа бактериалколонияларни энтeрал иккиламчи оксалатли нефропатия бўлган болаларда аниқлаш даражаси

Oxalobacter formigenesning йўқлиги бифидобактериялар сонининг (80%) кескин пасайиши билан сезиларли даражада боғлиқ бўлиб, лактобактериялар йўқ эди, бу эса Oxalobacter formigenes учун салбий ПЗР натижаси бўлган болаларда 3-даражали дисбиознинг намоён бўлиши билан тасдиқланган.

Олиб борилган текширувларга асосланиб ОКК ва ИОК эрта аниқлашга ёрдам берувчи қўшимча ташхисот мезонлари таклиф қилинган.



6-расм. Иккиламчи оксалатли нефропатия ва кальций оксалатли кристаллурия диагностик алгоритми

Иккиламчи оксалатли нефропатия ва оксалат кальцийли кристаллуриянинг таъхисот мезонлари

Гипероксалурия			
Иккиламчи оксалатли нефропатия		Оксалат кальцийли кристаллурия	
Хавф омиллари	Клиник хусусиятлари	Хавф омиллари	Клиник хусусиятлари
Жинсияти – $\bar{Y} > \bar{K}$ Mt = 28+2 ой Наслий мойиллик: буйрак ва ошқозон ичак касалликлари Истеъмол қилинадиган сувнинг суткалик танқислиги Озик-овқат маҳсулотларининг дисбаланси Қўп микдорда оксалат сакловчи маҳсулотларни истеъмол қилиш (кока-кола, шоколад ва х.к.) Сунъий йул билан озикланиш Сунъий ранг сакловчи маҳсулотларни истеъмол қилиш Морбид фон Ичак микробитасининг бузилиши	Олигурия Дизурия Сийдик рангининг ўзгариши Сийдик тиниклигининг ўзгариши Диспепсия белгилари Оғрик синдроми Астеновегетатив синдром Кристаллурия Гипертенурия Сийдик Ph 5,9 дан паст Эритроцитурия (микрөгематурия) Протеинурия Лимфоциттар лейкоцитурия Суткалик оксалат микдорининг сийдикда ошishi Микроальбуминурия Тамма-Хорсфалла оксиди микдорининг ошishi Гипокальциемия Гиперкальциемия Гиперфосфатемия Қонда паратормон микдорининг ошishi Гиперэхоген бирикмаларнинг УЗД да анникланиши	Жинсияти – $\bar{K} > \bar{Y}$ Mt = 11+3 ой Наслий мойиллик: буйрак ва ошқозон ичак касалликлари Истеъмол қилинадиган сувнинг суткалик танқислиги Озик-овқат маҳсулотларининг дисбаланси Қўп микдорда оксалат сакловчи маҳсулотларни истеъмол қилиш (кока-кола, шоколад ва х.к.) Сунъий йул билан озикланиш	Олигурия Сийдик рангининг ўзгариши Сийдик рангининг ўзгариши Сийдикда чўқмаларни ҳосил булиши Кристаллурия Гипертенурия Сийдик Ph 5,9 дан паст Гипермагниемия

ХУЛОСАЛАР

«Болаларда иккиламчи оксалатли нефропатиянинг клиник-функционал характеристикаси» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун баъжарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар берилди:

1. Болалардаги метаболик нефропатиялар таркибида кальций-оксалат кристалуриясининг (68,7%) уратурия, фосфатурия ва трипелфосфатурия устидан устуллиги аниқланди, бу нефропатиянинг иккиламчи оксалат нефропатияси (ИОН) кўринишидаги энг кўп учрайдиган клиник вариантини олдиндан белгилаб қўйди, учраши 6 ойдан ёшдан 7 ёшгача, айниқса кизларда намоён бўлди.

2. Иккиламчи оксалатли нефропатияривожланиши учун хавф омилларини баҳолаш экзоген табиатли омиллар орасида 3-7 ёшгача бўлган болаларда ($p < 0,05$) ва 6 ойлик болаларда оксалатга бой овкатларни хаддан ташқари истеъмол қилиш ўртасида кунлик суюқлик танқислиги билан ўзаро боғлиқлики ҳамда 3 ёшгача бўлганларда - анамнезида антибиотик терапияси фонида сунъий озиклантириш ва ичак дисбиози орасида ишончли корреляция борлигини аниқлади ($p < 0,05$).

3. Кальций оксалатли кристалурияли назорат гуруҳига нисбатан ИОНли беморларда касалликнинг эндоген омиллари ролини анамнестик таҳлил қилишда антибактериал препаратлар, кальций ва аскорбин кислотани тез-тез ишлаб турилиши фонида нефролитиаз ва дизурик синдром нисбатан узоқ давом этадиган гипероксалурия шароитида ичак микробиота бузилиши белгиларининг сезиларли комбинацияси аниқ етган (2,5 марта).

4. Иккиламчи оксалатли нефропатия кечилишининг клиник хусусиятларини корреляцион таҳлил қилиш, болалардаги КОКлардан фарқли ўлароқ, бундай беморларда ишончли эрта клиник мезонларни, шулардан ренал: вактинчалик олигурия, дизурия, кундалик гипероксалурия ва эритроцитурия ($p < 0,05$) ва экстраренал: диспнея, корин оғриғи синдроми ва гипокальцемиа ($p < 0,05$), шунингдек нефролитиаз ривожланишини аниқ еттирувчи Тамм-Хорсфалл оксидининг пайдо бўлиши билан кислотали сийдик фонида лейкоцитурия, буйрак тубулоинтерстициал канал шикастланиши ривожланишининг белгиси бўлган микроалбуминурия ($p < 0,01$)ни аниқлади.

5. Болаларда ИОН диагностикаси бўйича ишлаб чиқилган мезонларга асосланиб, нефропатиянинг энтерал шакли кўпроқ (60%), озик-овкат ва идиопатик - нисбатан кам (мос равишда 26% ва 14%) кузатиладигани аниқланди, бу эса ИОН ривожланишида ичак микробиотаси муҳим рол ўйнаганлигини кўрсатди. Энтерал дисбиозни келтириб чиқарадиган антибактериал дорилар таъсири остида, бифидо ва лактобактериялар колонияларининг сезиларли даражада камайиши ва *Oxalobacter Formingenes* бактериялари мавжудлигига салбий ПЗР натижаларини бундан тасдиқлади.

6. Нефропатия ривожланишининг кўзгатувчи омиллари ва нефропатия прогнози ёмонлашуви маркерлари ҳамда ИОН кечилишининг клиник хусусиятлари асосида ишлаб чиқилган диагностика алгоритмига асосланиб, кальций оксалат кристалурияси бўлган болалар орасида хавф гуруҳини шакллантириш ва ичак микробиотаси ва патологик ўзгаришларини олдини олиш учун болаларда энтерал ва алиментар шаклларда профилактика чораларини ўтказиш мумкин бўса, идиопатик нефропатия билан оғриган беморларда - нефролитиазга қарши профилактика чораларини кўриш имконини беради.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АРТИКОВА МАГИНА АКМАЛОВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВТОРИЧНОЙ
ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2021



Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 2018.1.PhD/Tib557.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Шаринов Алишер Мирхамидович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Шамансурова Эльмира Амауллаевна доктор медицинских наук, профессор Шамсиев Фазилддин Сайфутдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «23» Июня 2021г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богиншамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

С диссертацией доктора философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № 630). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богиншамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «07» Июня 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 108 от «07» Июня 2021 года.)



А. В. Алимов
Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

К. Н. Хантов
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени, доктор медицинских наук

Д. И. Ахмедова
Председатель Научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время происходит рост числа метаболической патологии, в том числе и в педиатрической практике. По оценкам ведущих ученых мира, «... оксалатная нефропатия в детском возрасте в составе нефрологической патологии составляет 27-64% ...»¹. Метаболическая нефропатия в США составляет 65,2 случаев на 100000 детей². В связи с этим, несмотря на большой опыт диагностики и лечения вторичной оксалатной нефропатии, необходимо повышать эффективность методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболевания.

Во всем мире особое внимание уделяется вопросам ранней диагностики, усовершенствования лечения и профилактике вторичной оксалатной нефропатии у детей. В связи с этим фокус современных исследований в области обменных нефропатий от генетических изысканий меняется в сторону выявления нарушений питания и водного баланса у детей. Более того, проводится широкий поиск причин изменений в микробиоте кишечника, особенно по направлению изучения состояния активности колоний *Oxalobacter formingenes*, который утилизирует оксалаты в кишечнике. Имеются ряд до конца не изученных вопросов в диагностике обменных нефропатий, такие как своевременное выявление ранних клинических признаков, которые коррелируются с проявлениями оксалатно-кальциевой кристаллурии.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию медицинского сектора, приведению медицинских услуг в соответствие с мировыми стандартами, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики нефрологических заболеваний у детей. В нашей стране определены такие приоритеты, как «... внедрение современных методов диагностики и лечения, оказание высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины ...». В связи с этим целесообразно разработать эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики клинико-функциональных симптомов вторичной оксалатной нефропатии у детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан за №-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», УП за №-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан», Постановлениях Президента за № -5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному

¹ Длин, В. В. Диметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В. В. Длин, И. М. Османов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 42. – С. 8–16.

² Shah A., Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. 2020 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32644413. [PubMed](#)

развитию сферы здравоохранения», ПП № -4513 от 8 ноября 2019 г. «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», УП №-3846 от 12 июля 2018 г. «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан», а также в иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по детской уронефрологии частота развития оксалатно-кальциевой кристаллурии составляет 32 случая на 1000 детского населения (Длин В.В. 2016, Завьялова А.С. 2016), что превышает распространенность одного из доминирующих заболеваний органов мочевыделительной системы – инфекции мочевыводящих путей (18 случаев на 1000 детского населения). Кроме высокой распространенности вторичной гипероксалатурии в детском возрасте также важны возрастные аспекты ее формирования. Отмечено, что начальные признаки могут наблюдаться уже на первом году жизни в виде появления в моче кристаллов оксалата (Аверьянова Н.И. 2015). Согласно исследованиям других авторов, признаки заболевания чаще выявляются в возрасте 3–4 лет (Tekgül S., Dogan H.S., Erdem E., Hobeke P., Nijman J.M. 2018; Ward J.B., Feinstein L., Pierce C., Lim J., Abbott K.C., Bavendam T., Kirkali Z., Matlaga B.R., 2019). В связи с этим важным представляется вопрос о предрасполагающих факторах, действие которых приводит к развитию данного состояния.

В патогенезе вторичной гипероксалатурии основное место отводится нарушению обмена оксалатов. В настоящее время в зарубежной литературе большое внимание уделяется микрофлоре кишечника как одному из главных звеньев патогенеза вторичной гипероксалатурии. Изучение колонизации толстой кишки микроорганизмами, метаболизирующими оксалат в первую очередь *O. formigenes*, бактериями рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (PeBenito A., Nazzari L., Wang C. 2019), позволит углубить наши знания о роли кишечной микрофлоры в метаболизме оксалатов (Hoppe B. 2020, Shah A. 2020).

В нашей стране ряд ученых проводят исследования по диагностике и эффективному лечению различных соматических заболеваний, заболеваний почек, вторичной нефропатии у детей (Иноятова Ф.И., 2019, 2020, Д.И. Ахмедова, 2018, 2019, 2020, Алимов А.В., 2019, 2020; Бекназаров Ж.Б., 2016); по вопросам организации медицинского обслуживания детей нефропатии по семейному принципу (Ишкатулов Д.И., Дильмурадова К.Р., Каримова Н.А., 2015); о роли и значении ренопрофилактики при вторичной нефропатии у детей (Ахмеджанова Н.И., Дильмурадова К.Р., 2017), однако, клинические и функциональные характеристики вторичной оксалатной нефропатии у детей не были полностью и всесторонне изучены.

Определенное внимание уделяется критериям диагностики вторичной гипероксалурии. Наличие кристаллов оксалата в моче часто служит единственным симптомом, который в сочетании с микрогематурией, микропротенурией, абактериальной лейкоцитурией, носящей преимущественно моноклеарный характер, и гиперстенурией позволяет диагностировать патологию. Мочевому синдрому сопутствуют снижение антикристаллообразующей способности мочи, фосфолипидурия и повышение фосфолипазной активности мочи. Ультразвуковыми признаками заболевания служат очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы либо уплотнение стенок лоханок почек. Клинически вторичная гипероксалурия мало выражена. Среди детей раннего возраста заболевание зачастую обнаруживается случайно по изменениям в анализах мочи. По обнаружению кристаллов оксалата в разовых порциях мочи нельзя диагностировать гипероксалурию. Диагноз правомерен при экскреции оксалата в суточной моче, превышающей 1 мг на 1 кг массы тела ребенка, сохраняющейся в динамике.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научно-исследовательского проекта №01.980006703 «Диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2014-2018 гг.).

Целью исследования явились изучение факторов риска и клинико – функциональных особенностей вторичной оксалатной нефропатии у детей для разработки критериев ее ранней диагностики.

Задачи исследования заключаются в следующем:

изучить частоту встречаемости вторичной оксалатной нефропатии в структуре обменных нефропатий у детей;

оценить влияние факторов риска на формирование вторичной оксалатной нефропатии у детей;

выявить особенности клинической картины вторичной оксалатной нефропатии у детей и характер функциональных нарушений почечных функций;

разработать критерии ранней диагностики и прогноза течения вторичной оксалатной нефропатии у детей;

разработать критерии диагностики вторичной оксалатной нефропатии путем оценки микробиоты кишечника.

Объектом исследования были 106 детей с гипероксалурией, в возрасте от 6 месяцев до 7 лет, наблюдавшихся с 2017 по 2020 года, в Центральной консультативно-диагностической поликлинике № 1 Главного Управления медицины при Администрации Президента Республики Узбекистан.

Предметом исследования были периферическая кровь и моча для биохимических, кал для микробиологических и ПЦР исследований.

Методы исследований. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические исследования такие как, определение уровня кальция, магния хлора, натрия, креатинина, мочевины, мочевой

кислоты в сыворотке крови, ПЦР, микробиологические, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

научный подход к оценке провоцирующих причин развития ВОН у детей установил многофакторность риска, определяемого искусственным кормлением, нарушением микробиоты кишечника как следствие антибиотикотерапии, проявляющийся за счет снижения количества лакто- и бифидобактерий;

обосновано развитие вторичной оксалатной нефропатии у детей после перенесенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как, острая диарея, острый гастрит, кишечная диспепсия;

выявление особенностей течения ВОН у детей установило ранние достоверно значимые клинические признаки, позволяющие определить переход ОК-кристаллурии в нефропатию, что требует изменения лечебно-профилактической тактики и оценки прогноза развития ВОН, который основывается на разработанных критериях, включающих микроальбуминурию, отражающей тубулоинтерстициальное поражение почек, и лейкоцитурию с гиперстенурией и появлением белка Гамма-Хорсфалла, являющихся маркером нефролитиаза;

установление дисбиотических нарушений кишечника у детей с ВОН за счет резкого подавления колоний лакто- и бифидобактерий и отрицательного результата ПЦР-диагностики на наличие бактерий *Oxalobacter formigenes* научно обосновывают роль микробиоты кишечника в развитии выраженной гипероксалатурии, приводящей к энтеральной форме нефропатии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработанный алгоритм диагностики и введения пациентов с вторичной оксалатной нефропатией будет способствовать повышению эффективности ранней диагностики и предотвратит возникновение осложнений;

определение микроальбумина в моче является предиктором ранней диагностики вовлечения в процесс тубулоинтерстициального аппарата;

метод ПЦР диагностики *Oxalobacter formigenes*, может быть рекомендован для выявления энтерального типа оксалатной нефропатии;

рекомендуется применение использования новых подходов к лечению оксалатной нефропатии у детей с энтеральным типом течения.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в диссертационной работе, обоснованием теоретических основ полученных результатов, методологическим подходом к проведению настоящей работы, соответствием подбора пациентов к поставленным задачам, достаточным объемом общеклинических, биохимических и статистических исследований, критическим сравнением достигнутых результатов с международными и отечественными работами, подтверждением логической обоснованности представленных выводов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что на основании проведенного ретроспективного анализа и проспективного

исследования, включающего изучение клинико-функциональных и биохимических показателей проявлений вторичной оксалатной нефропатии и состояния микробиоты кишечника методами анализа дисбиоза и ПЦР-диагностики, получены научно-обоснованные результаты по определению частоты и структуры обменных нефропатий у детей, установлены факторы риска по развитию оксалатно-кальциевой кристаллурии и вторичной оксалатной нефропатии, выявлены критерии ранней диагностики и сформулированы предложения по профилактике вторичной оксалатной нефропатии у детей, что вносит существенный вклад в совершенствование научных исследований в области педиатрии и детской нефрологии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты открывают путь к раннему выявлению детей с высоким риском формирования вторичной оксалатной нефропатии, и соответственно предупреждению развития нефролитиаза, пиелонефрита и тубуло-интерстициального поражения почек, что в итоге позволит снизить количество хронических заболеваний почек и повлиять на улучшение прогноза, уменьшение инвалидизации и повышение качества жизни данной категории населения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов исследования по усовершенствованию диагностических и лечебных мероприятий больных детей с вторичной оксалатной нефропатией:

утверждена методическая рекомендация «Лечебно-диагностические алгоритмы вторичной оксалатной нефропатии у детей» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8н-р/292 от 5 июля 2019 г.). Следовательно, применение лечебно-диагностических алгоритмов у детей с вторичной оксалатной нефропатией позволило на ранней стадии диагностировать заболевание, повысить эффективность лечения, уменьшить осложнения, а также сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре;

полученные научные результаты внедрены в клиническую работу Областной детской больницы города Андижан, Детском многопрофильном центре Ташкентской области (утверждено в Министерстве здравоохранения 2021 год 04 март №8н-з/43). Это позволило повысить экономическую эффективность за счет удлинения ремиссии, снижения частоты рецидивов заболевания, улучшения качества жизни больных путем применения разработанного нами комплексного метода лечения больных детей с вторичной оксалатной нефропатией.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 10 журнальных статей, в том числе 1 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций и 1 в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка цитированной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «Современные представления о вторичной оксалатной нефропатии у детей (обзор литературы)» приводится обзор литературы, в котором проанализированы современные представления о современном состоянии вопроса по изучаемой проблеме. Изложены вопросы приоритетных направлений по ранней диагностике обменных нефропатий, частоты и структуры их проявлений, прогноза и профилактики. Представлена аналитическая информация о факторах риска экзогенного и эндогенного характера, обуславливающих развитие ОКК и ВОН, а также проблемы по определению клинических вариантов течения ВОН и соответственно установлению основных причин их развития. Предложен критический анализ современного представления о роли микробиоты кишечника в развитии энтерального варианта ВОН и принципиальных подходов к дифференциации ОКК и соответствующей нефропатии, что требует дополнительного детального изучения, определяющего необходимость проведения настоящего исследования. Обзор литературы составлен из 4 источников отечественной, 47 русскоязычной и 126 иностранной литературы.

Вторая глава диссертации «Материал и методы исследования» включает дизайн исследования, основанного на ретроспективном анализе амбулаторных карт 281 ребенка с различными видами кристаллурии и проспективном изучении 106 детей с гипероксалурией, включая 76 пациентов с ВОН (основная группа) и 30 детей с ОКК (контрольная группа). Работа выполнена на кафедре «Неотложной педиатрии, медицины катастроф» ТашПМИ, а клиническое исследование проводилось на базе педиатрического отделения в ЦКДП №1 ГМУ и в Республиканском специализированном центре Уронефрологии. Всем исследуемым пациентам проводилось комплексное клиничко-функциональное изучение функций почек, в специальные методы исследования включали определение суточной экскреции оксалатов с помощью титрометрического метода перманганатометрии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца, проточной цитрометрии мочевого осадка, а также осуществлялись оценка структурного состояния почек у детей методом УЗИ-диагностики в В-режиме и выявление микроальбуминурии методом турбидиметрии (микроальбуминурией оценивалась уровень альбумина в утренней моче 0-30 мг/дл).

Для оценки состояния энтерального фактора гипероксалурии у 20 детей с ВОН изучали состояние микробиоты кишечника с помощью метода бактериологического исследования кала, разработанного в Московском НИИ

эпидемиологии и микробиологии, на предмет оценки степени дисбиоза. Дополнительно в данной группе детей проводили тест ОТ-ПЦР-диагностики для определения в кале наличия колоний *Oxalobacter formigenes*. ПЦР диагностику *Oxalobacter formigenes* проводили в Центре передовых технологий при Министерстве Инновационного развития Республики Узбекистан. Статистическая обработка результатов исследования проводилась в автоматизированной программе Microsoft Excel Windows 2016 и в пакетах программ для статистического анализа STATISTICA 8 и Statistics 17.0. SPSS.

В третьей главе «Частота встречаемости вторичной оксалатной нефропатии в структуре обменных нефропатий у детей и оценка влияния факторов риска на ее формирование» представлены результаты исследования на предмет характера кристаллурии у 281 ребенка с целью установления частоты оксалатной нефропатии. Анализ показал (рис.1), что чаще всего определялась ОКК (в 68,7% случаях). Частота уратурии в нашем исследовании составила 19,6% случаев, намного реже наблюдалась фосфатурия - в 7,3% случаях и еще реже - трипельфосфатурия в 4,3 % случаев.

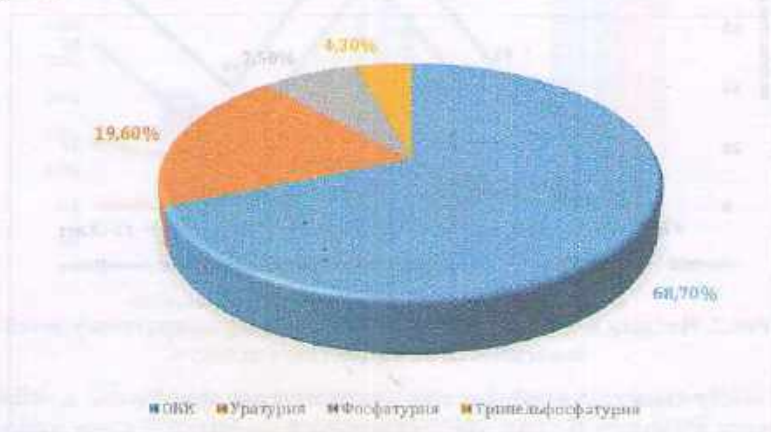


Рис.1. Виды кристаллурии у детей

При этом выявили, что в 281 случае манифестной кристаллурии чаще всего определялась ОКК в возрасте от 6 мес. до 7 лет (в 62%) и только в 9% случаях ОКК манифестировалась в возрасте от 7 до 11 лет. Тогда как уратурия чаще всего наблюдалась у детей в возрасте от 7 до 18 лет (в 65%), и не встречалась у детей грудного возраста. Фосфатурия больше всего была выявлена у детей в возрасте от 6 мес до 3 лет (в 62%), трипельфосфатурия встречалась почти одинаково во всех возрастных группах. Следовательно, самым частым манифестным вариантом кристаллурий являлась ОКК (в 69% случаях), которая чаще всего развивалась у детей в возрасте от 6 мес. до 7 лет (62%).

Таким образом, ретроспективный анализ 281 амбулаторных карт показал, что ОКК составляют большинство случаев кристаллурий, особенно в возрасте от 6 мес до 7 лет. Поэтому, в основную группу нашего исследования вошли 76 детей с вторичной оксалатной нефропатией (ВОН) в возрасте до 7 лет соответствие со стандартным комплексом исследования, включая показатели оксалатно-кальциевой кристаллурии, микро и/или макрогематурии, протеинурии и абактериальной лейкоцитурии. Для доказательной основы и определения статистической достоверности результатов научного исследования в исследование включили контрольную группу из 30 детей той же возрастной категории с оксалатно-кальциевой кристаллурией (ОКК) без признаков развития ВОН.



Рис.2. Частота и структура различных видов кристаллурии у детей в зависимости от возрастного аспекта.

Изучение гендерной характеристики показало (рис.2), что в основной группе в большей степени ВОН развивалась у девочек (57%), чем мальчиков (43%), в отличие от контрольной группы, где мальчиков было достоверно больше (60% и 40% соответственно). Анализ первого проявления оксалурии в сравниваемых группах показал, что в основной группе впервые оксалаты были выявлены чаще у детей в возрастной категории до 3 лет (в 68,4% случаях), а в 18,4 % случаях дебют кристаллурии был отмечен в возрастной категории от 3 до 7 лет. В контрольной группе впервые оксалаты были установлены чаще в возрасте от 3 до 7 лет (в 63,3% случаях) и 26,7% случаях – в возрасте до 3 лет. У обследуемых в основной группе длительность течения оксалатной кристаллурии составила около 2,5 года ($M \pm m = 28,21 \pm 2,44$ мес.), а в контрольной группе – чуть меньше 1 года ($M \pm m = 11,43 \pm 3,27$). Следовательно, для перехода ОКК в ВОН необходима более длительная

манифестация гипероксалурии, определяя ее как один из факторов риска развития нефропатии, особенно у девочек.

С целью изучения факторов риска по развитию ВОН мы исследовали генеалогический анамнез, который показал, что у родителей и ближайших родственников детей с ВОН в анамнезе определили с высокой частотой МКБ (33%) и дизурический синдром (17%), которые достоверно коррелировали с наследственной отягощенностью по заболеваниям ЖКТ и метаболическому синдрому в отличие от контрольной группы.

Далее в 3 главе представлены результаты настоящего исследования по выявлению факторов риска, оказывающих влияние на возникновение ВОН, куда отнесли нарушения питьевого режима (Рис.3) и питания, включая чрезмерное употребление продуктов, содержащих оксалаты в большом количестве (Таблица 1).



Рис.3. Сравнительная характеристика дефицита суточного объема потребляемой жидкости в группах детей с ВОН и ОКК

Проведенный анализ объема потребляемой жидкости в течение суток в сравниваемых группах определил достоверную зависимость выраженного дефицита воды у детей с ВОН в возрасте от 1 до 3 лет (в основной группе 29%, а в контрольной – 18%), а в остальных возрастных группах достоверной разницы в приеме жидкостей не наблюдалось (у грудничков - 16% и 14%, а у детей в возрасте от 3 до 7 лет 36% и 32% соответственно).

По данным нашего исследования было установлено, что как в основной (в 74% случаях), так и в контрольной (в 67%) группах большинство детей находились на искусственном виде вскармливания. В обеих группах было отмечено, что в рационе питания у детей в обеих группах исследования независимо от возраста прослеживается общая закономерность: нехватка

мясных продуктов питания, молочных продуктов и повышенное потребление хлебопродуктов и сахара.

Таблица 1

Сравнительная характеристика частоты факторов нарушения питания в группах детей с ВОН и ОКК

Факторы нарушения питания	Частота при ВОН (n=76) %	Частота при ОКК (n=30) %	Достоверность
Чрезмерное потребление оксалат содержащих продуктов	65,8 (30)	60,0 (18)	p>0,1
Дисбаланс пищевых ингредиентов	43,4 (33)	41,6 (8)	p<0,05
Употребление продуктов содержащих искусственные красители	46,3 (20)	23,3 (7)	p>0,1
Искусственное вскармливание в анамнезе	74%	67%	p >0,1

Но достоверно чаще мы определили в анамнезе у детей с ВОН в возрасте 3-7 лет чрезмерное употребление фруктовых соков, кока-колы, шоколада, картофеля, какао и фаст-фуда. Следовательно, дефицит потребляемой суточной жидкости у детей в возрасте 1-3 лет и чрезмерный прием диетических продуктов у детей 3-7 лет мы оцениваем как наиболее вероятностные провоцирующие экзогенные факторы развития ВОН.



Рис.4. Частота и структура эндогенных факторов (морбидного фона) в группах детей с ВОН и ОКК

Важным аспектом исследования было изучение морбидного фона у детей, отражающего эндогенные провоцирующие факторы, при которых гипероксалурия приводила к развитию нефропатии. Полученные нами результаты показали, что чаще всего у детей в основной группе было

диагностированы проявления патологии ЖКТ, что предопределило факт нарушения микробиоты кишечника у больных с ВОН. Поэтому, у детей с ВОН мы чаще наблюдали ее энтеральную форму (в 60% случаях) и пищевая форма ВОН (в 26%). В остальных случаях, когда нами не была установлена определенная причина развития ВОН, вследствие чего мы интерпретировали заболевание как идиопатический вариант ВОН. Большой степенью вероятности причинами развития данной формы являлись различные стигмы дисэмбриогенеза и врожденные аномалии МВС. Так же в процессе сбора анамнеза и изучения амбулаторных карт в отдельную группу факторов, стимулирующих воздействие гипероксалурии нами, были включены ятрогенные изменения, обусловленные чрезмерным применением таких лекарственных препаратов, как антибиотики, НПВС, препараты кальция и аскорбиновой кислоты.

Таким образом, изучение анамнестических данных относительно провоцирующих эндогенных и экзогенных факторов позволило нам установить структуру и частоту клинических форм ВОН в различных возрастных группах, особенно с генеалогической отягощенностью, и получить достоверную разницу по влиянию отдельных причин на развитие нефропатии по сравнению группой детей с ОКК, что предопределило исследование клинических особенностей течения у больных с ВОН.

С целью установления достоверных клинических проявлений ВОН, которые могут выступать в качестве диагностических критериев нефропатии, в четвертой главе «Клинические особенности течения вторичной оксалатной нефропатии у детей» был проведен корреляционный анализ в основной и контрольной группах детей. Среди ренальных признаков определили достоверную значимость олигурии и дизурического синдрома у детей с ВОН, протекающих с более выраженными показателями суточной гипероксалурией, микроальбуминурией, эритро- и лейкоцитурией, гиперстенурией на фоне кислой мочи с появлением белка Тамма-Хорсфалла. При этом, из экстраренальных клинических особенностей выявили достоверную значимость диспепсии и болевого абдоминального синдрома. В крови наблюдали моноцитоз и эозинофилия, нарушение кальций-фосфорного обмена в виде гипокальциемии, однако фильтрационная функция почек не страдала. Данные изменения подтверждались достоверно частым обнаружением на УЗИ почек гиперэхогенных включений в паренхиме почек. Полученные результаты отражали развитие тубуло-интерстициального поражения почек, которые предопределили дифференциально-диагностические критерии ВОН в отличие от ОКК (Таблица 2).

Принимая во внимание, что в структуре клинических вариантов ВОН чаще всего наблюдали ее энтеральную форму в исследование основной группы было включено изучение микробиоты кишечника, включая определение наличия *Oxalobacter Formingenes* – колонии бактерий, поглощающих оксалаты в кишечнике. Анализ данных показал, что, у 98% детей с энтеральным типом ВОН имели нарушение микробиоты кишечника, которое характеризовалось

дисбиозом 1 степени у 33,3 %, 2 степени 53,3% и 3 степени 11,1 %. Один ребенок в группе не имел нарушения микробиоты кишечника.

Таблица 2

Корреляционный анализ значимых параметров с их достоверным различием в группах детей с ВОИ и ОКК

Корреляция клинических признаков	Группа ВОИ r1 (n=76)	Группа ОКК r2 (n=30)	p-value между r1 и r2
Ренальные клинические проявления:			
Олигурия	0,71	0,19	<0,01
Дизурия	0,62	0,27	<0,05
Изменения цвета и прозрачности мочи	0,91	0,74	>0,1
Изменения запаха мочи	0,24	0,16	-
Экстраренальные клинические проявления:			
Диспепсия	0,69	0,24	<0,05
Болевой синдром	0,75	0,20	<0,01
Астеновегетативный синдром	0,39	0,45	-
Лабораторные показатели мочи:			
Оксалаты в утренней моче (от +1 до сплошь)	0,76	0,69	-
Суточные оксалаты	0,84	0,54	<0,05
Протеинурия	0,45	0,11	<0,05
Микроальбуминурия	0,88	0,22	<0,01
Эритроцитурия	0,65	0,09	<0,01
Лейкоцитурия	0,47	0,24	<0,05
Гиалиновые цилиндры (Белок Тамма-Хорсфала)	0,63	0,11	<0,01
Гиперстенурия	0,72	0,34	<0,05
РН мочи <5,9	0,78	0,66	-
Лабораторные показатели крови:			
Моноцитоз	0,65	0,32	<0,05
Эозинофиллез	0,58	0,24	<0,05
Гипоальбуминемия	0,11	0,13	-
Азотемия	0,16	0,14	-
Гипофильтрация	0,13	0,11	-
Показатели фосфорно-кальциевого обмена и паратормона:			
Гипокальциемия	0,72	0,24	<0,01
Гипермагниемия	0,21	0,47	<0,05
Гиперфосфатемия	0,33	0,31	-
Изменения уровня паратормона в крови	0,27	0,29	-
Гиперэхогенные включения на УЗИ почек	0,71	0,22	<0,01

По данным анализа было отмечено, что все дети имели понижение или отсутствие количество лактобактерий (10 Me [IQR]) в кале. У 51,1 % детей в группе с энтеральным типом ВОН было выявлено отсутствие лактобактерий, у 28,9% детей лактобактерии были в пределах 10^2 - 10^4 , у 17,8% детей в количестве 10^5 - 10^7 . Количество бифидобактерий у 44,4 % детей составил 10^2 - 10^4 , у 40% 10^5 - 10^7 , у 6,7 % детей не был определен. Отмечалось повышение патогенной флоры у 64,4% детей *Proteus mirabilis*, у 6,8% детей стафилококки. У 42,2 % детей было определено повышение условно-патогенной флоры. Из 20 детей с энтеральной формой по данным ПЦР-диагностики у 5 отсутствовала колония *Oxalobacter Formingenes*, а у остальных 15 детей, данный вид бактерий определялся, но не устойчиво.

У обследованных в группе с пищевым типом ВОН у 10% имелось нарушение микробиоты кишечника. 5% детей имели дисбиоз 1 степени и 5 % дисбиоз 2-й степени. Нарушение микробиоты кишечника у детей в данной группе характеризовалось снижением количества бифидобактерий у 10 %, понижением уровня лактобактерий у 10% детей. У 5 % детей лактобактерии не были выявлены. У 5% детей было отмечено повышение условно-патогенной флоры. 90% детей в данной группе имели нормальные показатели микробиоты кишечника.

По данным исследования микрофлоры кишечника у детей с идиопатическим типом ВОН было выявлено что, 36,4% детей имели нарушение микробиоты кишечника. У 27,3% детей количество лактобактерий был понижен, у 9,1% детей не был определен. Количество бифидобактерий у 9,1 % детей был понижен. Условно патогенная флора у 18,2 % детей был повышен.



Рис.5. Частота выявления Оксалоактера и другими колониями бактерий в микробиоте кишечника у детей с энтеральной формой ВОН

Нарушения микробиоты тесно коррелировали с частым приемом антибиотиков. Результаты показали, что у 25% детей (5 случаев) *Oxalobacter formigenes* не был идентифицирован. У них отмечалось более частое применение АБТ (5.60 ± 0.55) по сравнению с детьми, у которых был обнаружен *Oxalobacter formigenes* (4.73 ± 0.88). После применения антибактериальных препаратов таких, как сульфаметаксозолин+триметоприм, амоксициллин, макролидов и метронидазола отмечается исчезновение колонизации кишечника бактериями *Oxalobacter formigenes*. Отсутствие оксалобактера достоверно коррелировало с резким снижением количества бифидобактерий (80%), а лактобактерий отсутствовали, что подтверждалось проявлениями 3 степени дисбиоза у детей с отрицательным ПЦР-результатом на *Oxalobacter formigenes*.

На основании результатов проведенного исследования были разработаны дополнительные диагностические критерии и алгоритмы, способствующие ранней диагностике ОКК и ВОН (Таблица 3 и Рис.6).

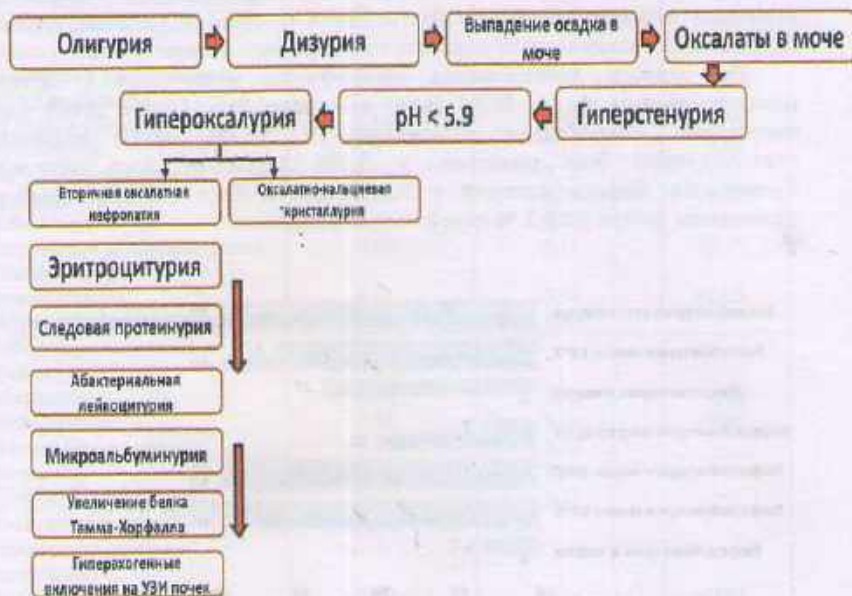


Рис.6. Алгоритм диагностики вторичной оксалатной нефропатии и оксалатно-кальциевой кристаллурии

Таблица 3

Критерии диагностики вторичной оксалатной нефропатии и оксалатно-кальциевой кристаллурии

Гипероксалурия			
Вторичная оксалатная нефропатия		Оксалатно-кальциевая кристаллурия	
Факторы риска	Клинические особенности	Факторы риска	Клинические особенности
<p>Гендер – М>Д</p> <p>Мт = 28+2 мес</p> <p>Наследственная отягощенность: болезни почек и ЖКТ*</p> <p>Суточный дефицит потребляемой воды</p> <p>Дисбаланс питания</p> <p>Оксалатная нагрузка (кока-кола, шоколад и т.д.)</p> <p>Искусственное вскармливание в анамнезе</p> <p>Употребление продуктов, содержащих искусственные красители</p> <p>Дисбаланс пищевых ингредиентов</p> <p>Морбидный фон (частые ОРВИ, пневмония, нарушение микрофлоры кишечника, лекарственная ятрогения)</p>	<p>Олигурия</p> <p>Дизурия</p> <p>Изменение цвета мочи</p> <p>Изменение прозрачности мочи</p> <p>Дислипемия</p> <p>Болевой синдром</p> <p>Астеновегетативный синдром</p> <p>Кристаллурия</p> <p>Гипертенурия</p> <p>Ph мочи ниже 5,9</p> <p>Эритроцитурия (микрогематурия)</p> <p>Протеинурия (следовая)</p> <p>Лимфоцитарная лейкоцитурия</p> <p>Повышение оксалатов в суточной моче</p> <p>Микроальбуминурия</p> <p>Повышение количество БТХ</p> <p>Гипокальциемия</p> <p>Гиперкальциемия</p> <p>Гиперфосфатемия</p> <p>Увеличение уровня паратормона в крови</p> <p>Гиперэхогенные включения на УЗИ почек</p>	<p>Гендер – М<Д</p> <p>Мт = 11+3 мес</p> <p>Наследственная отягощенность: болезни почек и ЖКТ</p> <p>Суточный дефицит потребляемой воды</p> <p>Дисбаланс питания</p> <p>Оксалатная нагрузка (кока-кола, шоколад и т.д.)</p> <p>Искусственное вскармливание в анамнезе</p> <p>Дисбаланс пищевых ингредиентов</p> <p>Нарушение микрофлоры кишечника</p>	<p>Олигурия</p> <p>Изменение цвета мочи</p> <p>Выпадение в осадок мочи</p> <p>Темный цвет мочи</p> <p>Кристаллурия</p> <p>Гипертенурия</p> <p>Ph мочи ниже 5,9</p> <p>Гипермагниемия</p>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В структуре обменных нефропатий у детей установлено доминирование оксалатно-кальциевой кристаллурии (68,7%) над уратурией, фосфатурией и трипельфосфатурией, что предопределило самый частый клинический вариант нефропатии в виде вторичной оксалатной (ВОН), манифестация которой в большинстве случаев выявили в возрасте от 6 мес до 7 лет, особенно у девочек.

2. Оценка факторов риска развития ВОН определила, что среди провоцирующих причин экзогенного характера отмечалась достоверная

корреляция чрезмерного приема продуктов, богатыми оксалатами с дефицитом потребляемой суточной жидкости у детей в возрасте 3-7 лет ($p < 0,05$), а у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет – искусственное вскармливание в анамнезе и дисбиоз кишечника на фоне антибактериальной терапии ($p < 0,05$).

3. Анамнестический анализ роли эндогенных факторов в развитии ВОН у детей отразил достоверное сочетание признаков нарушения микробиоты кишечника на фоне частого применения антибактериальных препаратов, кальция и аскорбиновой кислоты с генеалогической предрасположенностью в отношении нефролитиаза и дизурического синдрома в условиях более длительного течения гипероксалурии (в 2,5 раза) по сравнению с контрольной группой с ОКК.

4. Корреляционный анализ клинических особенностей течения ВОН в отличие от ОКК у детей установил достоверно значимые ранние клинические признаки, включая ренальные: транзиторную олигурию, дизурию, выраженную суточную гипероксалурию и эритроцитурию ($p < 0,05$), и экстраренальные: диспепсию, абдоминальный болевой синдром и гипокальциемию ($p < 0,05$), а также не благоприятные по прогнозу критерии в течении ВОН в виде микроальбуминурии ($p < 0,01$), являющегося маркером прогрессирования тубулоинтерстициального поражения почек, а также лейкоцитурии, гиперстенурии на фоне кислой мочи с появлением белка Тамма-Хорсфалла, отражая возможность развития нефролитиаза.

5. На основании разработанных критериев диагностики ВОН у детей установили, что энтеральная форма нефропатии наблюдалась чаще всего (60%), а пищевая и идиопатическая – значительно реже (26% и 14% соответственно), подтверждая значимую роль в развитии ВОН патологических изменений микробиоты кишечника под воздействием антибактериальных препаратов, которые вызывали энтеральный дисбиоз, отражением чего было установлено достоверное подавление колоний бифид- и лактобактерий и отрицательные ПЦР-результаты на бактерии *Oxalobacter formigenes*.

6. На основании разработанного алгоритма диагностики, включающего клинические особенности течения ВОН, провоцирующие факторы и прогностические маркеры прогрессирования нефропатии позволит сформировать группу риска среди детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией и проводить методы профилактики у детей с энтеральной и пищевой формами по предупреждению патологических изменений в микробиоте кишечника и у пациентов с идиопатической формой нефропатии – принятию превентивных мер в отношении нефролитиаза.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ARTIKOVA MAGINA AKMALOVNA

**CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SECONDARY
OXALATE NEPHROPATHY IN CHILDREN**

14.00.09-Pediatrics

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



TASHKENT – 2021

The theme of dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2018.1.PhD/Tib557

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute

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

Scientific adviser:

Sharipov Alisher Mirkhamidovich
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Shomansurova Elmira Amanullaevna
Doctor of medical sciences, professor

Shamsiev Faslitdin Sayfutdinovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent Medical Academy

Defense will take place «23» July 2021 at 1^{pm} at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019 Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. 332. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «07» July 2021 year
(mailing report 108 on «07» July 2021 year)



[Handwritten signature]

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

[Handwritten signature]

K. N. KHaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council for the award of the degree of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences

[Handwritten signature]

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to study risk factors and clinical and functional characteristics of secondary oxalate nephropathy in children to develop criteria for its early diagnosis.

The object of the research 106 children with hyperoxaluria, of which in 76 cases secondary oxalate nephropathy was established (SON - main group) and 30 cases - calcium oxalate crystalluria (COC - control group), after a retrospective analysis on outpatient records of 281 children with metabolic disorders in the form of various variants of crystalluria.

The scientific novelty of the research consists of the following:

artificial feeding and antibacterial therapy in the development of secondary oxalate nephropathy in children have been shown to be risk factors that reduce the amount of lacto- and bifidobacteria in the intestinal microbiota, increasing oxalate absorption;

based on the origin of secondary oxalate nephropathy in children as a result of diseases of the gastrointestinal tract, acute gastritis, acute diarrhea, intestinal dyspepsia;

identification of the features of the course of SON in children established early reliably significant clinical signs that allow determining the transition of OK crystalluria to nephropathy, which requires a change in therapeutic and prophylactic tactics and an assessment of the prognosis of the development of SON, which is based on the developed criteria, including microalbuminuria reflecting tubulointerstitial kidney damage, and leukocyturia with hypersthenuria and the appearance of the Tamm-Horsfall protein, which are a marker of nephrolithiasis;

the establishment of dysbiotic disorders of the intestine in children with SON due to a sharp suppression of colonies of lacto- and bifidobacteria and a negative result of PCR diagnostics for the presence of *Oxalobacter formigenes* bacteria scientifically substantiate the role of the intestinal microbiota in the development of severe hyperoxaluria, leading to the enteric form of nephropathy.

Implementation of research results.

the results of the dissertation research were introduced into the clinical work of the Regional Children's Hospital in the city of Andijan, the Children's Multidisciplinary Center of the Tashkent Region.

The structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Artikova M.A. Dysmetabolic nephropaty in children: etiopathogenesis, the role of oxalobacter formigenes in the development of secondary oxaluria// European science review. -Austria, Vienna.2017. № 7-8.-P.19-21.(14.00.00; №19)
2. Шарипов А.М., Артикова М.А., Хамзаев К.А. Новые парадигмы на факторы риска развития вторичной гипероксалурии у детей//Педиатрия. -Ташкент. -2018.-№4. – С.165-172. (14.00.00; №16).
3. Sharipov A.M., Artikova M.A., Ahmatolieva M.A. Features of disorders of the intestinal microbiota in children with secondary oxalate nephropathy// European journal of research. -2019. -P-17-24. (IF:1,5655).
4. Sharipov A.M., Artikova M.A. The Rate and Structure of Causes in Development of Secondary Metabolic Nephropathy in Children// International Journal of Current Research and Review. -2020. -№12. -P. 73-76. (IF:6,1). Scopus
5. Sharipov A.M., Artikova M.A. Analysis of the Influence of Risk Factors on the Formation of Secondary Oxalate Nephropathies in Children// American Journal of Medicine and Medical Sciences. -.2020. -№10 (9). -P. 715-718. (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть, Part II)

6. Артикова М.А., Шарипов А.М., Хамзаев К.А. Лечебно-диагностические алгоритмы вторичной оксалатной нефропатии у детей //Методические рекомендации. -Ташкент. -2019.34 с.
7. Артикова М.А. Обменная нефропатия у детей // «Приоритетные научные направления: от теории к практике», сборник материалов XII Международной научно-практической конференции. -Новосибирск. -2017. -С. 13-17.
8. Артикова М.А., Шарипов А.М., Абдураупова Г.А. Роль желудочно-кишечного тракта в развитии оксалатной нефропатии у детей//«International scientific review of the problems of natural sciences and medicine», VIII Специализированная конференция с выходом электронного сборника. -Бостон. -2018 г. -С.34-43.
9. Артикова М.А. Вторичная оксалатная нефропатия у детей с ожирением// Материалы Международных научно-практических мероприятий Общества науки и творчество «Образовательная система: структурные преобразования и перспективные направления развития научной мысли». -Казань. -2019. -С. 320-363.
10. Артикова М.А., Шарипов А.М. Нарушение микробиоты кишечника у детей с вторичной оксалатной нефропатией// Вестник Смоленской

государственной медицинской академии. -Смоленск. -2019. -Т18. -№ 3, -С. 83-87.

11. Артикова М.А. Анализ роли оксалотрофных бактерий в развитии вторичной оксалатной нефропатии// Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. -Махачкала. -2019. -№ 3(32). -С.65-67.

12. Артикова М. А. Обменные нефропатии у детей с вторичной лактазной недостаточностью// V Республиканская научно-практическая конференция посвященная 70-летию кафедр детской хирургии «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии». -Ташкент. -2017. -С. 88.

13. Артикова М. А. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристулурией у детей с функциональной диареей// V Республиканская научно-практическая конференция посвященная 70-летию кафедр детской хирургии «Актуальные вопросы детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии». -Ташкент. -2017. -С. 88.

14. Артикова М.А. Развитие вторичной оксалатурии у детей с частым применением антибиотикотерапии// Материалы XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». -Киров. -2018. -С 8-9.

15. Артикова М.А., Шарипов А.М. Энтеральная оксалатная нефропатия у детей// Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы нефрологии». -Ташкент. -2019. -С 7-8.

16. Шарипов А.М., Артикова М.А. Роль oxalobacter formigenes в развитие вторичной оксалатной нефропатии у детей// Профилактик тиббиётда юкори инновацион технологияларни қўллаш» мавзусидаги республика илмий – амалий анжумани материаллари. -Андижон. -2020. -Б 615.

17. Sharipov A.M., Artikova M.A. Secondary oxalate nephropathy in children with allergic pathology// Science Research, development. -2020. -Rotterdam. -№31. -P 105-106.

18. Artikova M.A. The role of Oxalobacter formigenes in the development of secondary oxalate nephropathy in children//Pediatrics & Therapeutics.-2020.-Vol.10.-Spe.Iss.1

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

Босишга рухсат этилди: 26.06.2021 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 2,8. Адади 100. Буйуртма № 71

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