

**SURUNKALI GLOMERULONEFRIT: UCHRASHI, ASORATLARI VA
TUBULOINTERSTITSIAL FIBROZ RIVOJLANISHI (DOLZARBLIGI, XAVF
OMILLARI, DIAGNOSTIKASI VA DAVOLASH METODLARI)**

Yodgorova S.Oʻ.

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 2-sonli fakultet va gospital terapiya, nefrologiya
va gemodializ kafedrasida tayanch doktoranti*

Annotatsiya

Surunkali glomerulonefrit (SGN) buyrak kasalliklari orasida yetakchi oʻrinlardan birini egallab, mehnatga layoqatli aholi orasida surunkali buyrak yetishmovchiligining asosiy sabablaridan hisoblanadi. Kasallik uzoq davom etuvchi immun-yalligʻlanish jarayoni bilan kechib, asta-sekin glomerulyar shikastlanish, tubulointerstitsial toʻqimaning zararlanishi va natijada tubulointerstitsial fibroz (TIF) rivojlanishiga olib keladi. TIF surunkali glomerulonefritning eng muhim prognoz omillaridan biri boʻlib, buyrak parenximasining qaytmas strukturaviy oʻzgarishlari va buyrak funksiyasining progressiv pasayishi bilan kechadi.

Kalit soʻzlar

surunkali glomerulonefrit, tubulointerstitsial fibroz, surunkali buyrak kasalligi, proteinuriya, arterial gipertenziya, buyrak biopsiyasi, fibroz, renoprotektiv terapiya

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ,
ОСЛОЖНЕНИЯ И РАЗВИТИЕ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА
(АКТУАЛЬНОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ
ЛЕЧЕНИЯ)**

Ёдгорова С.У.

*Базовый докторант кафедры факультетской и госпитальной терапии №2,
нефрологии и гемодиализа, Ташкентский государственный медицинский
университет*

Аннотация

Хронический гломерулонефрит (ХГН) занимает одно из ведущих мест среди заболеваний почек и считается одной из основных причин хронической почечной недостаточности у населения трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется длительным иммунно-воспалительным процессом, который постепенно приводит к повреждению клубочков, вовлечению в процесс тубулоинтерстициальной ткани и, в конечном итоге, к развитию тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). ТИФ является одним из важнейших

прогностических факторов при хроническом гломерулонефрите и связан с необратимыми структурными изменениями в паренхиме почек и прогрессирующим снижением функции почек.

Ключевые слова

хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный фиброз, хроническая болезнь почек, протеинурия, артериальная гипертензия, биопсия почки, фиброз, нефропротективная терапия.

CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS: PREVALENCE, COMPLICATIONS, AND DEVELOPMENT OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS (RELEVANCE, RISK FACTORS, DIAGNOSIS, AND TREATMENT METHODS)

Yodgorova S.O.

Basic doctoral student of department of faculty and hospital therapy №2, nephrology and hemodialysis, Tashkent state medical university

Abstract

Chronic glomerulonephritis (CGN) occupies one of the leading positions among kidney diseases and is considered one of the main causes of chronic kidney failure among the working-age population. The disease is characterized by a prolonged immune-inflammatory process that gradually leads to glomerular damage, involvement of the tubulointerstitial tissue, and ultimately to the development of tubulointerstitial fibrosis (TIF). TIF is one of the most important prognostic factors in chronic glomerulonephritis and is associated with irreversible structural changes in the renal parenchyma and progressive decline in kidney function.

Key words

chronic glomerulonephritis, tubulointerstitial fibrosis, chronic kidney disease, proteinuria, arterial hypertension, kidney biopsy, fibrosis, renoprotective therapy

Kirish

Surunkali glomerulonefrit (SGN) — bu buyrak glomerularining immun-yallig'lanishli shikastlanishi bilan kechuvchi, asta-sekin progressiyalanuvchi kasallik bo'lib, surunkali buyrak kasalligi (SBK) va terminal buyrak yetishmovchiligining (TBY) yetakchi sabablaridan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, surunkali buyrak kasalligi dunyo aholining 9–11 % ida uchraydi, uning sezilarli qismi glomerulyar patologiyalar hissasiga to'g'ri keladi.

So'nggi yillarda olib borilgan klinik va morfologik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SGN kechishida faqat glomerulyar o'zgarishlar emas, balki tubulointerstitsial apparat shikastlanishi ham kasallik prognozini belgilovchi asosiy omil hisoblanadi. Ayniqsa,

tubulointerstitsial fibroz (TIF) rivojlanishi buyrak funksiyasining qaytmas pasayishiga olib keluvchi asosiy patogenetik mexanizm sifatida e'tirof etilmoqda. Mazkur maqolada surunkali glomerulonefritning uchrashi, asosiy asoratlari, SGN fonida tubulointerstitsial fibroz rivojlanishining dolzarbligi, xavf omillari, zamonaviy diagnostik va davolash yondashuvlari keng yoritiladi. Surunkali glomerulonefrit yosh va o'rta yoshdagi aholida ko'proq uchrab, erkaklarda ayollarga nisbatan biroz yuqori uchrash chastotasiga ega. Rivojlanayotgan mamlakatlarda surunkali glomerulonefrit terminal buyrak yetishmovchiligining 25–40 % sababini tashkil qiladi. Surunkali glomerulonefritning keng tarqalishiga quyidagi omillar sabab bo'ladi:

- infeksiyon kasalliklarning (streptokokk, viruslar) keng tarqalganligi;
- kech tashxis qo'yilishi;
- uzoq muddatli nazoratsiz proteinuriya;
- arterial gipertenziya.

Surunkali glomerulonefrit buyrakning immun-yallig'lanishli kasalliklari orasida eng muhim nosologik birliklardan biri bo'lib, u butun dunyo bo'yicha surunkali buyrak kasalligi va terminal buyrak yetishmovchiligining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Epidemiologik ma'lumotlar surunkali glomerulonefritning nafaqat klinik ahamiyatini, balki sog'liqni saqlash tizimi uchun yuqori ijtimoiy-iqtisodiy yukini ham ko'rsatadi. Surunkali glomerulonefrit butun dunyo bo'ylab surunkali buyrak kasalligi tarkibidagi muhim etiologik guruhlardan biridir. Global Burden of Disease ning so'nggi tahlillarga ko'ra, surunkali buyrak kasalligi umumiy tarqalishi va unga bog'liq o'lim ko'rsatkichlari ortib bormoqda; surunkali buyrak kasalligi jahon bo'yicha o'lim sabablari qatorida yuqori o'rinlarga chiqmoqda va glomerulonefritlar surunkali buyrak kasalligi holatlarining sezilarli ulushini tashkil etadi. Bu holatlarning umumiy ijtimoiy-iqtisodiy yukini hisobga olganda, surunkali glomerulonefrit diagnostikasi va oldini olish strategiyalari jiddiy ahamiyatga ega. [18].

Epidemiologik tajribalardan ko'rinishicha, surunkali glomerulonefritning tarqalishi hududlar va populyatsiyalar bo'yicha sezilarli farq qiladi. Rivojlanayotgan mamlakatlarda infeksiyalarga bog'liq yoki kech tashxislangan glomerulopatiyalar high-burden (yuqori yuk) faktori bo'lib qolmoqda; ba'zi mamlakatlarda glomerulonefrit surunkali buyrak kasalligi va terminal buyrak yetishmovchiligiga olib boruvchi asosiy sabab sifatida qayd etiladi. Boshqa tomondan, rivojlangan mamlakatlarda diabetik nefropatiya va gipertonik nefroskleroz umumiy SBK yukida katta ulushga ega bo'lsa-da, surunkali glomerulonefrit ayniqsa yosh va mehnatga layoqatli populyatsiyalar orasida muhim sabablardan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti va Global Burden of Disease (GBD) tadqiqotlari ma'lumotlariga ko'ra, surunkali buyrak kasalligi dunyo aholisining taxminan 9–11 % ida uchraydi. Ushbu holatlarning 20–35 % i glomerulyar kelib chiqishga ega bo'lib, ularning asosiy qismini surunkali glomerulonefrit tashkil etadi. Rivojlanayotgan mamlakatlarda surunkali

glomerulonefrit terminal buyrak yetishmovchiligi sabablarining 25–40 % ini, ayrim hududlarda esa 50 % gacha qismini tashkil etadi. Rivojlangan mamlakatlarda esa diabetik nefropatiya va gipertonik nefroskleroz ustun bo‘lishiga qaramasdan, surunkali glomerulonefrit yosh va o‘rta yoshdagi aholi orasida SBKning muhim sababi bo‘lib qolmoqda. Bu esa kasallikning uzoq muddatli kechishi va ko‘pincha kech tashxislanishi bilan izohlanadi [8]. Epidemiologik tadqiqotlar surunkali glomerulonefrit ko‘proq 20–50 yosh oralig‘idagi aholidagi uchrashini ko‘rsatadi. Erkaklarda ayollarga nisbatan kasallik 1,2–1,5 marta ko‘proq uchraydi. Bu holat erkaklarda immun javob va gormonal omillarning o‘ziga xosligi, shuningdek, zararli odatlar (chekish, alkogol) va arterial gipertenziya yuqori uchrashi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bolalar va o‘smirlar orasida esa surunkali glomerulonefrit kamroq uchrasa-da, postinfeksion glomerulonefrit va IgA nefropatiya asosiy etiologik shakllar sifatida qayd etiladi. Ushbu guruhda kasallik ko‘pincha subklinik kechib, faqat laborator tekshiruvlar orqali aniqlanadi. Klinik amaliyot va epidemiologik registrlar shuni ko‘rsatadiki, surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarning bir qismi kech tashxis qo‘yiladi — bu esa kasallikning terminal bosqichga o‘tish xavfini oshiradi [10].

Surunkali glomerulonefrit uchrash chastotasi geografik hududlarga qarab sezilarli farqlanadi. Osiyo va Sharqiy Yevropa mamlakatlarida glomerulonefritlar SBKning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Afrika va Lotin Amerikasida esa infeksiyon kasalliklar (streptokokk infeksiyalari, parazitlar kasalliklar) bilan bog‘liq glomerulopatiyalar keng tarqalgan. Rivojlanayotgan mamlakatlarda tibbiy yordamga kech murojaat qilish, skrining dasturlarining yetarli emasligi va biopsiya imkoniyatlarining cheklanganligi surunkali glomerulonefritning haqiqiy tarqalishini aniqlashni qiyinlashtiradi. Shu sababli, ko‘plab bemorlarda kasallik faqat SBKning kech bosqichlarida aniqlanadi.

Surunkali glomerulonefritning etiologik tuzilmasida quyidagi shakllar ustunlik qiladi:

- IgA nefropatiya — dunyo bo‘yicha eng keng tarqalgan glomerulonefrit shakli bo‘lib, ayrim Osiyo mamlakatlarida barcha biopsiyalarning 40 % gacha qismini tashkil etadi;
- membranoz glomerulonefrit — kattalar orasida nefrotik sindromning yetakchi sababi;
- membranoproliferativ glomerulonefrit — infeksiya va autoimmun kasalliklar bilan bog‘liq holda uchraydi;
- fokal segmentar glomeruloskleroz — oxirgi yillarda uchrash chastotasi oshib bormoqda.

Etiologik tarkib jihatidan, IgA nefropatiya (IgAN) ko‘plab mamlakatlarda eng keng tarqalgan primar glomerulonefrit hisoblanadi — uning uchrashi Osiyo va Janubiy-Sharqiy Osiyo hududlarida ayniqsa yuqori. Membranoz glomerulonefrit,

membranoproliferativ va fokal segmentar glomeruloskleroz (FSGS) kabi shakllar ham muhim o‘rin tutadi; bularning nisbiy ulushi biopsiya qaydnomalariga va hududiy skrining, biopsiya siyosatlari hamda patologik diagnostika imkoniyatlariga bog‘liq holda o‘zgaradi. SGN bilan og‘rigan bemorlarning 30–50 % ida 10–15 yil davomida terminal buyrak yetishmovchiligi rivojlanadi. Epidemiologik ma’lumotlarga ko‘ra, TBY rivojlanish tezligi kasallikning klinik shakli, proteinuriya darajasi va tubulointerstitsial fibroz mavjudligi bilan chambarchas bog‘liq. Ayniqsa, morfologik tekshiruvlarda o‘rta va og‘ir darajadagi tubulointerstitsial fibroz aniqlangan bemorlarda KFTning yillik pasayishi sezilarli darajada tezlashadi, bu esa buyrakni almashtiruvchi terapiyaga ehtiyojni erta yuzaga keltiradi. Muhim jihat — surunkali glomerulonefrit bilan og‘rigan bemorlarda tubulointerstitsial fibroz (TIF) tez-tez rivojlanishi va u renal natijalarni mustahkam prognoz qiluvchi omil hisoblanadi. Klinik va gistopatologik tadqiqotlar TIF darajasi bilan KFT pasayishi, dializga o‘tish va TBY rivojlanishi o‘rtasida mustahkam bog‘liqlikni ko‘rsatgan; shu bois surunkali glomerulonefrit epidemiologiyasini baholashda nafaqat glomerular morfologiya, balki interstitsial o‘zgarishlar ham markaziy rol o‘ynaydi. [8,10].

Surunkali glomerulonefrit ko‘pincha mehnatga layoqatli yoshdagi aholida uchrashi sababli, kasallik katta ijtimoiy-iqtisodiy zarar keltiradi. Uzoq muddatli davolash, doimiy monitoring, dializ va transplantatsiya xarajatlari sog‘liqni saqlash tizimiga katta moliyaviy yuk soladi. Shu bois, SGNning epidemiologiyasini chuqur o‘rganish, erta tashxislash va xavf guruhlarini aniqlash kasallikning og‘ir oqibatlarini kamaytirish uchun muhim strategik ahamiyatga ega.

SGNning asosiy asoratlari quyidagilardan iborat:

- surunkali buyrak yetishmovchiligi;
- nefrotik va nefritik sindrom;
- arterial gipertenziya;
- yurak-qon tomir asoratlari;
- anemiya;
- mineral-suyak almashinuvi buzilishlari.

Biroq uzoq muddatli prognozni belgilovchi eng muhim omil — bu tubulointerstitsial fibroz darajasi hisoblanadi.

Surunkali glomerulonefrit (SGN) uzoq muddat davomida kechuvchi va progressiv xususiyatga ega bo‘lgan kasallik bo‘lib, uning klinik ahamiyati ko‘p sonli tizimli va buyrakka xos asoratlarni bilan belgilanadi. Kasallikning kechishi davomida yuzaga keladigan asoratlarni nafaqat buyrak funksiyasining pasayishiga, balki yurak-qon tomir tizimi, gematologik va metabolik buzilishlarga ham olib keladi. Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, SGN bilan og‘rigan bemorlarning prognozi aynan ushbu asoratlarning og‘irligi va rivojlanish tezligiga bog‘liqdir. SGNning eng muhim va eng og‘ir asorati surunkali buyrak kasalligi (SBK) bo‘lib, u asta-sekin ko‘ptokcha filtratsiya

tezligining (KFT) pasayishi bilan kechadi. Klinik kuzatuvlarga ko'ra, SGN bilan og'rigan bemorlarning taxminan 30–50 % ida 10–15 yil davomida terminal buyrak yetishmovchiligi (TBY) rivojlanadi [4]. Buyrak funksiyasining qaytmas pasayishida faqat glomeruloskleroz emas, balki tubulointerstitsial fibroz va tubulyar atrofiya hal qiluvchi rol o'ynaydi. Morfologik tadqiqotlar shuni tasdiqlaydiki, interstitsial fibroz darajasi KFT pasayishini glomerulyar shikastlanishdan ko'ra aniqroq prognoz qiladi [3].

Proteinuriya SGNning asosiy klinik belgisi va muhim prognostik omilidir. Uzoq davom etuvchi va yuqori darajadagi proteinuriya (≥ 1 g/kun) tubulyar epiteliy hujayralariga toksik ta'sir ko'rsatib, interstitsial yallig'lanish va fibroz jarayonlarini kuchaytiradi [1]. Ayrim glomerulonefrit shakllarida, xususan membranoz glomerulonefrit va fokal segmentar glomerulosklerozda nefrotik sindrom rivojlanadi. Bu holat gipoalbuminemiya, giperlipidemiya va periferik shishlar bilan namoyon bo'lib, tromboembolik asoratlarni xavfini oshiradi. Arterial gipertenziya SGN bilan og'rigan bemorlarning 60–80 % ida uchraydi va kasallikning rivojlanishida muhim patogenetik omil hisoblanadi. Buyrak parenximasining shikastlanishi renin–angiotenzin–aldosteron tizimi (RAAS) faollashuviga olib kelib, qon bosimining doimiy oshishiga sabab bo'ladi. Nazorat qilinmagan arterial gipertenziya glomerulyar kapillyarlarda gemodinamik stressni kuchaytirib, glomeruloskleroz va tubulointerstitsial fibrozning tezlashishiga olib keladi. Shu sababli arterial bosimni optimal darajada ushlab turish SGNni davolashning asosiy maqsadlaridan biridir. SGN va SBK bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari asosiy o'lim sababi hisoblanadi. Ateroskleroz, chap qorincha gipertrofiyasi, yurak yetishmovchiligi va aritmiyalar SGN fonida tez-tez uchraydi [18]. Proteinuriya, surunkali yallig'lanish, oksidativ stress va mineral almashinuvi buzilishlari yurak-qon tomir xavfini sezilarli oshiradi. Epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, KFTning har 10 ml/min/1,73 m² ga pasayishi yurak-qon tomir o'limi xavfini 20–30 % ga oshiradi. SGNning kech bosqichlarida buyrak tomonidan eritropoetin ishlab chiqarilishining kamayishi natijasida normoxrom normotsitar anemiya rivojlanadi. Anemiya to'qimalarda gipoksiya chaqirib, tubulointerstitsial shikastlanish va fibroz jarayonlarini yanada kuchaytiradi. Anemiya mavjudligi bemorlarning hayot sifatini pasaytiribgina qolmay, yurak yetishmovchiligi va chap qorincha gipertrofiyasi rivojlanishiga ham hissa qo'shadi. Surunkali buyrak kasalligi bilan kechuvchi SGNda kalsiy–fosfor almashinuvi buzilib, ikkilamchi giperparatireoz rivojlanadi. Bu holat suyaklarning mo'rtlashishi, tomirlar kalsifikatsiyasi va yurak-qon tomir asoratlari xavfini oshiradi [1,3,14].

Zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, SGNning barcha klinik asoratlari ichida tubulointerstitsial fibroz kasallikning uzoq muddatli prognozini belgilovchi asosiy determinant hisoblanadi. Og'ir darajadagi TIF mavjud bo'lgan bemorlarda KFTning yillik pasayishi sezilarli darajada tezlashib, dializga ehtiyoj erta yuzaga keladi. Shu

sababli surunkali glomerulonefrit bilan ogʻrigan bemorlarda faqat klinik belgilarni emas, balki morfologik va molekulyar koʻrsatkichlarni ham baholash kasallikning oqibatlarini oldindan aniqlashda muhim ahamiyatga ega. Tubulointerstitsial fibroz (TIF) surunkali buyrak kasalliklarining, jumladan surunkali glomerulonefrit (SGN)ning kech bosqichlarida rivojlanadigan asosiy patomorfologik jarayonlardan biri hisoblanadi. U interstitsial boʻshliqda hujayradan tashqari matriks komponentlarining (kollagen I, III, IV turlari, fibronektin, laminin) ortiqcha toʻplanishi, tubulyar epiteliy hujayralarining atrofiyasi va peritubulyar kapillyar tarmoqning kamayishi bilan tavsiflanadi. Zamonaviy nefrologiyada TIF buyrak yetishmovchiligining rivojlanishida faqat ikkilamchi hodisa emas, balki kasallik prognozini belgilovchi markaziy determinant sifatida qaralmoqda. Klinik va eksperimental tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, interstitsial fibroz darajasi glomerulyar shikastlanishdan koʻra buyrak funksiyasining pasayishi bilan kuchliroq korrelyatsiyaga ega [14]. TIFning morfologik asosi fibroblastlarning faollashuvi va miofibroblastlarga differensiyalanishi bilan bogʻliq boʻlib, bu hujayralar asosiy kollagen sintezlovchi manba hisoblanadi. Miofibroblastlarning kelib chiqishi bir nechta manbalar bilan izohlanadi: rezident interstitsial fibroblastlar, peritsitlar, epiteliya-mezenximal transformatsiya (EMT) va suyak iligi kelib chiqishli hujayralar. Gistologik jihatdan TIF Masson trixrom boʻyogʻida interstitsial kollagenning intensiv koʻk rangda boʻyalishi, PAS boʻyogʻida esa tubulyar bazal membranalarning qalinlashuvi va struktura buzilishi bilan namoyon boʻladi. Ushbu oʻzgarishlar tubulyar transport funksiyasining izdan chiqishi va nefronlarning qaytmas yoʻqolishiga olib keladi []. SGNda glomerulyar shikastlanish natijasida rivojlanadigan proteinuriya tubulointerstitsial fibrozning asosiy qoʻzgʻatuvchi omillaridan biridir. Filtratsiyalangan oqsillar proksimal tubulyar epiteliy hujayralarida yalligʻlanish mediatorlari (TNF- α , IL-1 β , MCP-1) va fibrogenik sitokinlar, xususan TGF- β 1 sekretsiasini kuchaytiradi [9]. Bundan tashqari, surunkali gipoksiya, oksidativ stress, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) faollashuvi ham TIF rivojlanishiga hissa qoʻshadi. Angiotenzin II toʻgʻridan-toʻgʻri fibroblast proliferatsiyasini ragʻbatlantirib, kollagen sintezini oshiradi [4,6,7].

TIFning klinik ahamiyati uning buyrak funksiyasining prognozini aniqlashdagi roli bilan belgilanadi. Bir qator biopsiya asosidagi tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, interstitsial fibroz va tubulyar atrofiya (IF/TA) darajasi KFTning yillik pasayish surʼati bilan mustaqil bogʻliqdir. Masalan, IF/TA ≥ 50 % boʻlgan bemorlarda KFTning oʻrtacha yillik pasayishi 6–8 ml/min/1,73 m² ni tashkil etib, bu koʻrsatkich minimal fibrozga ega bemorlarga nisbatan 2–3 barobar yuqoridir. Shu sababli TIF mavjudligi terminal buyrak yetishmovchiligi va dializga ehtiyoj rivojlanishini oldindan bashorat qilishda muhim marker hisoblanadi.

Soʻnggi yillarda TIFni oʻrganish nefrologiyada ustuvor ilmiy yoʻnalishlardan biriga aylandi. Molekulyar darajada TGF- β /Smad signal yoʻli, Wnt/ β -katenin, Notch va

gipoksiya-induktsiyalanuvchi faktorlar (HIF) fibroz jarayonining asosiy regulyatorlari sifatida aniqlangan . Bundan tashqari, metalloproteinazalar (MMP-2, MMP-9) va ularning to‘qima ingibitorlari (TIMP-1, TIMP-2) o‘rtasidagi muvozanat buzilishi hujayradan tashqari matriksning parchalanishini cheklab, fibrozni chuqurlashtiradi. Shu bois MMP/TIMP nisbatlari TIFning biomarkerlari sifatida ko‘rib chiqilmoqda. Surunkali glomerulonefrit yosh va mehnatga layoqatli aholi orasida keng tarqalganligi sababli, TIFning rivojlanishi nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy-iqtisodiy muammo ham hisoblanadi. Dializ va transplantatsiya bilan bog‘liq xarajatlar sog‘liqni saqlash tizimi uchun katta yuk bo‘lib, fibroz jarayonlarini erta aniqlash va sekinlashtirish dolzarb vazifa hisoblanadi . Shu nuqtai nazardan, TIFni erta bosqichda aniqlash, uning patogenetik mexanizmlarini chuqur o‘rganish va antifibrotik terapiya usullarini ishlab chiqish surunkali glomerulonefrit bilan og‘rigan bemorlar prognozini yaxshilashga xizmat qiladi [14,16].

Tubulointerstitsial fibroz (TIF) surunkali glomerulonefrit (SGN) kechishida rivojlanadigan murakkab va ko‘p bosqichli patobiologik jarayon bo‘lib, u yallig‘lanish, hujayraviy transformatsiya, ekstrasellyulyar matriks (ESM) qayta qurilishi va mikrotsirkulyatsiya buzilishlari bilan tavsiflanadi. Zamonaviy qarashlarga ko‘ra, TIF buyrak to‘qimasining shikastlanishiga nisbatan nospetsifik javob bo‘lib, kasallik etiologiyasidan qat’i nazar, surunkali buyrak yetishmovchiligining yakuniy umumiy yo‘li hisoblanadi. SGNda fibroz jarayonining boshlanishida glomerulyar filtratsiya to‘sig‘ining buzilishi va proteinuriya yetakchi ahamiyatga ega. Oqsillarning haddan tashqari filtratsiyasi proksimal tubulyar epiteliy hujayralari tomonidan endotsitoz qilinib, ularning faollashuviga olib keladi. Natijada tubulyar hujayralar yallig‘lanish mediatorlari — monotsitlarni jalb qiluvchi protein-1 (MCP-1), interleykin-6 (IL-6), tumor nekroz faktori- α (TNF- α) va profibrotik sitokin — transformatsiyalovchi o‘shish omili β 1 (TGF- β 1) ni ajrata boshlaydi . Proteinuriya darajasi bilan interstitsial yallig‘lanish va fibrozning og‘irligi o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liqlik aniqlangan bo‘lib, bu proteinuriyani SGNda TIF rivojlanishining asosiy modifikatsiyalanuvchi xavf omili sifatida ko‘rsatadi . Tubulointerstitsial hududga infiltratsiyalangan monotsitlar, makrofaglar va T-limfotsitlar fibroz jarayonining davom etishida muhim rol o‘ynaydi. Faollashgan makrofaglar TGF- β , PDGF, fibroblast o‘shish omili (FGF) va reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarib, fibroblastlarning proliferatsiyasi va miofibroblastlarga differensiyalanishini rag‘batlantiradi . Surunkali yallig‘lanish natijasida sitokinlar va kemokinlar o‘zaro kuchayuvchi “yopiq doira” hosil qiladi, bu esa fibroz jarayonining mustaqil davom etishiga olib keladi, hatto boshlang‘ich zarar omili bartaraf etilgan taqdirda ham . TIFning asosiy effektor hujayralari miofibroblastlar bo‘lib, ular kollagen I va III turlarining asosiy manbai hisoblanadi. Miofibroblastlar quyidagi manbalardan kelib chiqishi mumkin:

- rezident interstitsial fibroblastlar;

- peritsitlar;
- epitelial–mezenximal transformatsiya (EMT);
- endotelial–mezenximal transformatsiya (EndMT);
- suyak iligi kelib chiqishli fibroblastlar.

TGF- β /Smad signal yo‘li miofibroblastlar differensiyalanishining markaziy regulyatori bo‘lib, uning faollashuvi fibroz jarayonining kuchayishiga olib keladi [12,13]. Normal sharoitda ESM sintezi va parchalanishi o‘rtasida muvozanat saqlanadi. TIFda esa bu muvozanat metalloproteinazalar (MMP-2, MMP-9) faolligining pasayishi va ularning to‘qima ingibitorlari (TIMP-1, TIMP-2) darajasining oshishi hisobiga buziladi. Natijada kollagen va boshqa matriks komponentlarining parchalanishi cheklanib, ular interstitsial hududda to‘planadi. Ayniqsa, MMP-9/TIMP-1 nisbatining pasayishi SGN bilan og‘rigan bemorlarda tubulointerstitsial fibrozning og‘irligi va KFT pasayish tezligi bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan. Fibroz jarayonida peritubulyar kapillyarlarning yo‘qolishi (kapillyar rarefaksiya) buyrak to‘qimasida surunkali gipoksiya rivojlanishiga olib keladi. Gipoksiya-induksiyalanuvchi faktor-1 α (HIF-1 α) faollashuvi fibroblast proliferatsiyasini va kollagen sintezini yanada kuchaytiradi. Shu tariqa gipoksiya TIFning nafaqat oqibati, balki uni davom ettiruvchi muhim patogenetik omilga aylanadi. RAAT faollashuvi, ayniqsa angiotenzin II, fibroz jarayoniga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta‘sir ko‘rsatadi. Angiotenzin II TGF- β ekspressiyasini oshirib, fibroblast faolligini kuchaytiradi va oksidativ stressni rag‘batlantiradi [11]. Oksidativ stress reaktiv kislorod turlarining ko‘payishi orqali hujayra shikastlanishini chuqurlashtirib, yallig‘lanish va fibroz kaskadini kuchaytiradi. TIF patogenezing ko‘p komponentli xarakteri uni davolashni murakkablashtiradi. Shu bilan birga, patogenetik zanjirning turli bosqichlariga ta‘sir ko‘rsatish (proteinuriyani kamaytirish, RAAS blokadasi, yallig‘lanishni bostirish va antifibrotik terapiya) fibroz jarayonini sekinlashtirish imkonini beradi. Tubulointerstitsial fibroz (TIF) rivojlanishi surunkali glomerulonefrit (SGN) bilan og‘rigan bemorlarda kasallik prognozini belgilovchi asosiy omillardan biri bo‘lib, uning shakllanishi klinik, molekulyar-genetik va morfologik omillarning murakkab o‘zaro ta‘siri natijasidir. Zamonaviy tadqiqotlar TIF rivojlanishida ayrim xavf omillari mustaqil prognostik ahamiyatga ega ekanini ko‘rsatgan. Proteinuriya TIF rivojlanishining eng muhim va modifikatsiyalanuvchi xavf omili hisoblanadi. Uzoq muddat davom etuvchi va yuqori darajadagi proteinuriya tubulyar epiteliy hujayralarining faollashuvi, yallig‘lanish mediatorlari ajralishi va fibrogen sitokinlar ekspressiyasini kuchaytiradi. Klinik kuzatuvlarda proteinuriya darajasi bilan interstitsial fibroz og‘irligi o‘rtasida kuchli korrelyatsiya aniqlangan [1]. Arterial gipertenziya buyrak ichki gemodinamikasini buzib, intraglomerulyar bosimni oshiradi va peritubulyar kapillyarlarning shikastlanishiga olib keladi. Bu esa surunkali gipoksiya va fibroblastlar faollashuvini rag‘batlantiradi [6]. Buyrak funksiyasining pasayishi (KFT < 60 ml/min/1,73 m²) TIF rivojlanishining nafaqat natijasi, balki

mustaqil xavf omili sifatida ham qaraladi. KFT pasayishi bilan interstitsial shikastlanish chuqurligi ortadi va fibroz jarayoni tezlashadi [7]. Yoshning oshishi TIF rivojlanish xavfini oshiradi, chunki qarish jarayonida buyrak to‘qimasining regenerativ imkoniyatlari kamayadi va oksidativ stress kuchayadi. Erkak jinsda esa fibroz jarayonining tezroq rivojlanishi ayrim populyatsiyalarda qayd etilgan. Genetik moyillik ham muhim rol o‘ynaydi. TGF- β 1, COL1A1, MMP-9, TIMP-1, ACE genlaridagi polimorfizmlar fibroz jarayoniga individual sezuvchanlikni oshirishi ko‘rsatilgan. SGNning immun vositachiligida kechadigan shakllarida (masalan, IgA nefropatiya, lupus nefriti) surunkali immun faollik interstitsial hududda yallig‘lanish hujayralari infiltratsiyasini kuchaytiradi. Yallig‘lanish jarayonining uzoq davom etishi fibrozning shakllanishiga olib keladi. Proinflamator sitokinlar — TNF- α , IL-1 β , IL-6 — va profibrotik mediatorlar (TGF- β , CTGF) darajasining oshishi TIF rivojlanish xavfini sezilarli oshiradi [16]. Biopsiya asosida aniqlanadigan interstitsial yallig‘lanish darajasi, tubulyar atrofiya va peritubulyar kapillyar yo‘qolishi TIF rivojlanishining kuchli morfologik prediktorlari hisoblanadi. Klinik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, glomerulyar shikastlanish darajasi bir xil bo‘lgan bemorlarda ham interstitsial o‘zgarishlar prognozni ancha aniqroq belgilaydi.

So‘nggi yillarda TIF rivojlanishini oldindan bashorat qilish uchun bir qator biomarkerlar taklif etilmoqda. Ular orasida:

- siydik va qon zardobida TGF- β 1,
- MMP-9/TIMP-1 nisbati pasayishi,
- NGAL, KIM-1, β 2-mikroglobulin darajasining oshishi

TIF xavfi va fibroz og‘irligi bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan [13,16]

Nefrotoksik dori vositalarini (NYQVlar, aminoglikozidlar, kontrast moddalar) uzoq muddat qo‘llash tubulointerstitsial shikastlanishni chuqurlashtiradi. Bundan tashqari, infeksiyalar va metabolik buzilishlar (giperurikemiya, dislipidemiya) fibroz jarayonini tezlashtiruvchi qo‘shimcha omillar sifatida qaraladi [15].

Tubulointerstitsial fibroz (TIF) diagnostikasi surunkali glomerulonefrit (SGN) bilan og‘rigan bemorlarda kasallik prognozini baholash va davolash strategiyasini tanlashda muhim ahamiyatga ega. Zamonaviy yondashuvlar TIFni aniqlashda klinik, laborator, instrumental, gistopatologik va molekulyar-biologik usullarning kompleks qo‘llanilishini talab etadi.

TIFning klinik belgilari ko‘pincha nospetsifik bo‘lib, buyrak funksiyasining asta-sekin pasayishi bilan namoyon bo‘ladi. Diagnostik jarayonda quyidagi ko‘rsatkichlar muhim hisoblanadi:

- **KFT** — CKD-EPI yoki MDRD formulalari asosida hisoblanadi. KFTning pasayish tezligi TIF og‘irligi va progressiyasini bilvosita aks ettiradi. Tadqiqotlar KFT <60 ml/min/1,73 m² bo‘lgan bemorlarda interstitsial fibroz darajasi sezilarli yuqori ekanini ko‘rsatgan.

• **Proteinuriya** — 24 soatlik siydik tahlili yoki albumin/kreatinin nisbatida aniqlanadi. Doimiy proteinuriya TIF rivojlanishining muhim klinik belgisi va prognostik koʻrsatkichi hisoblanadi [19].

• **Arterial gipertenziya** — buyrak ichki gemodinamik buzilishlarni kuchaytirib, fibroz jarayonining bilvosita klinik markeri sifatida qaraladi.

Laborator tekshiruvlar TIFni bevosita aniqlashdan koʻra, uning rivojlanishiga olib keluvchi patogenetik jarayonlarni baholash imkonini beradi.

Qon zardobi koʻrsatkichlari:

- kreatinin, mochevina;
- C-reaktiv oqsil ;
- sitokinlar (TGF- β 1, IL-6, TNF- α — ilmiy tadqiqotlar doirasida).

Siydik biomarkerlar:

- **NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin),**
- **KIM-1 (kidney injury molecule-1),**
- **β 2-mikroglobulin,**
- **MMP-9 va TIMP-1,** ularning nisbatlari.

Bu biomarkerlarning oshishi tubulyar shikastlanish va interstitsial fibroz bilan bogʻliqligi koʻplab klinik tadqiqotlarda tasdiqlangan [20].

UTT buyraklarning oʻlchami kichrayishi, parenxima qalinligining kamayishi va exogenlikning oshishini aniqlash imkonini beradi. Parenxima exogenligining oshishi koʻpincha fibroz jarayonining bilvosita belgisi sifatida baholanadi. Soʻnggi yillarda buyrak elastografiyasi (shear-wave elastography) interstitsial fibrozni noinvaziv baholash usuli sifatida joriy etilmoqda. Buyrak toʻqimasi qattiqligining oshishi fibroz darajasi bilan korrelyatsiyaga ega ekani koʻrsatilgan [16]. KT va MRT yordamida buyrak parenximasining struktura oʻzgarishlari aniqlanishi mumkin, ammo kontrast moddalar qoʻllanishi SBK bor bemorlarida cheklangan. MRT asosidagi diffuziya-tortilgan tasvirlash (DTT) fibrozni baholashda istiqbolli yoʻnalish hisoblanadi. Buyrak biopsiyasi TIFni aniqlashning **oltin standarti** hisoblanadi. Biopsiya orqali quyidagi oʻzgarishlar baholanadi:

- interstitsial kollagen toʻplanishi;
- tubulyar atrofiya;
- yalligʻlanish hujayralari infiltratsiyasi;
- peritubulyar kapillyar yoʻqolishi.

Maxsus boʻyoqlar:

- **Masson trixrom** — kollagen tolalarini koʻk rangda aniqlaydi;
- **PAS boʻyoq** — bazal membrana qalinlashuvi va tubulyar struktura buzilishini koʻrsatadi;

- **Sirius Red** — kollagen I va III ni aniqlashda qoʻllaniladi.

TIF darajasi yarim miqdoriy shkalalar (0–3 yoki 0–4 ball) asosida baholanib, klinik prognoz bilan kuchli bog‘liqlik ko‘rsatadi [1,54]. Ilmiy tadqiqotlarda TIF diagnostikasini chuqurlashtirish maqsadida quyidagilar o‘rganilmoqda:

- TGF- β 1, CTGF, COL1A1 genlarining ekspressiyasi;
- MMP/TIMP tizimi gen polimorfizmlari;
- epigenetik markerlar (miRNA-21, miRNA-29).

Bu usullar hozircha klinik amaliyotda keng joriy etilmagan bo‘lsa-da, erta diagnostika va shaxsiylashtirilgan davolash uchun istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi [16,20].

Tubulointerstitsial fibroz (TIF) surunkali glomerulonefrit (SGN) kechishida buyrak yetishmovchiligining progressiyasini belgilovchi asosiy patomorfologik substrat hisoblanadi. Hozirgi vaqtda TIFni to‘liq regressiyaga uchratadigan spetsifik terapiya mavjud emas, ammo patogenetik mexanizmlarga yo‘naltirilgan kompleks yondashuv fibroz jarayonini sekinlashtirish va buyrak funksiyasini saqlab qolish imkonini beradi. SGNning asosiy shakliga qarab etiologik terapiya muhim o‘rin tutadi. Immun vositachiligida kechadigan glomerulonefritlarda (IgA nefropatiya, membranoz GN, lupus nefriti) immunosupressiv davolash fibroz rivojlanishining boshlang‘ich zanjirini susaytiradi.

- Glyukokortikoidlar (prednizolon, metilprednizolon) yallig‘lanishni kamaytirib, TGF- β ekspressiyasini bilvosita pasaytiradi.

- Sitostatiklar va immunomodulyatorlar (siklofosamid, mikofenolat mofetil, azatioprin) glomerulyar yallig‘lanish nazoratiga xizmat qiladi .

Biroq kech bosqichlarda, ya‘ni yaqqol interstitsial fibroz shakllanganda, immunosupressiv terapiyaning samaradorligi cheklangan bo‘lishi ta‘kidlanadi. Proteinuriya TIF rivojlanishining asosiy modifikatsiyalanuvchi omili bo‘lgani sababli, uni agressiv nazorat qilish davolashning markaziy qismi hisoblanadi.

- AAFI ingibitorlari (enalapril, ramipril)
- angiotenzin II retseptor blokatorlari (losartan, valsartan)

proteinuriyani kamaytirib, intraglomerulyar bosimni pasaytiradi hamda angiotenzin II vositasida yuzaga keladigan fibrogen signallarni susaytiradi. Klinik tadqiqotlarda RAAS blokadasi TIF rivojlanishini sekinlashtirishi va eGFR pasayish tezligini kamaytirishi isbotlangan . Arterial gipertenziya TIFni kuchaytiruvchi mustaqil xavf omili bo‘lgani sababli, qon bosimini qat‘iy nazorat qilish zarur. Maqsadli arterial bosim <130/80 mm.sim.ust darajasida saqlanishi tavsiya etiladi. RAAT blokatorlariga qo‘shimcha ravishda kalsiy kanali blokatorlari, diuretiklar qo‘llanilishi mumkin, ammo ularning antifibrotik ta‘siri RAAT blokatorlariga nisbatan cheklangan. TIF rivojlanishida oksidativ stress va metabolik buzilishlar muhim rol o‘ynaydi. Shu bois dislipidemiya statinlar bilan korreksiya qilinadi, giperurikemiya allopurinol yoki febuksostat bilan davolanadi, metabolik asidoz bikarbonat terapiyasi

orqali tuzatiladi. Bu choralar buyrak to‘qimasida fibroz jarayonini bilvosita sekinlashtiradi. So‘nggi yillarda TIFga qarshi maqsadli antifibrotik terapiyalar faol o‘rganilmoqda:

- TGF- β signal yo‘lini bloklovchi preparatlar (monoklonal antitanalar, Smad ingibitorlari);

- pirfenidon va nintedanib — fibrozga qarshi dori vositalari bo‘lib, ularning buyrak fibrozidagi samaradorligi klinik sinovlarda baholanmoqda;

- anti-CTGF terapiya (pamrevlumab) fibroz mediatorlarini bloklashga qaratilgan.

Hozircha bu preparatlar keng klinik amaliyotga to‘liq joriy etilmagan bo‘lsa-da, ular TIFni davolashda istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi. Kompleks davolash doirasida tuz iste‘molini cheklash, oqsil yuklamasini individual nazorat qilish, nefrotoksik dori vositalaridan saqlanish, infeksiyalarni erta davolash buyrak funksiyasini saqlab qolish va fibroz jarayonini sekinlashtirishga xizmat qiladi [17]. Tubulointerstitsial fibrozni davolashda asosiy maqsad — fibrozni to‘liq yo‘qotish emas, balki uning progressiyasini sekinlashtirishdir. Proteinuriyani kamaytirish, RAAS blokadasi, arterial bosim va yallig‘lanishni nazorat qilish hozirgi kunda klinik jihatdan eng samarali strategiyalar hisoblanadi. Kelajakda antifibrotik va molekulyar yo‘naltirilgan terapiyalar TIFni davolash imkoniyatlarini kengaytirishi kutilmoqda.

Xulosa

Surunkali glomerulonefritda tubulointerstitsial fibroz buyrak yetishmovchiligining asosiy determinantidir. TIFni erta aniqlash va unga qaratilgan davolash choralari kasallikning sekinlashishiga xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Abbate M., Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98, № 5. – P. 1127–1136. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.021.
2. Boor P., Floege J. Renal fibrosis in 2020: new insights into mechanisms and therapeutic targets // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 79–94. – DOI: 10.1038/s41581-020-00348-5.
3. Brunskill N.J. Pathogenesis of progressive chronic kidney disease // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 47–52. – DOI: 10.7861/clinmed.2019-0320.
4. Chung A.C.K., Lan H.Y. MicroRNAs in renal fibrosis: mechanisms and therapeutic implications // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 270–282. – DOI: 10.1681/ASN.2019080807.
5. Eddy A.A. Fibrogenesis in kidney disease: molecular mechanisms and clinical relevance // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 431–444. – DOI: 10.1681/ASN.2019070709.

6. Farris A.B., Alpers C.E. What is the best way to measure renal fibrosis? // *Kidney International Supplements*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 23–32. – DOI: 10.1016/j.kisu.2020.11.004.
7. Fomin V.V., Kotenko O.N. «Хроническая болезнь почек: непризнанные факторы риска и новые клинические рекомендации». *Consilium Medicum*. 2021; Vol. 23, № 10:736–741. Статья рассматривает традиционные и новые факторы риска ХБП, отражённые в российских клинических рекомендациях 2021 года.
8. Hueper K., Bräsen J.H., Gutberlet M. Diffusion-weighted MRI for assessment of renal fibrosis // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98, № 3. – P. 675–685. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.045.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases // *Kidney International Supplements*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–150.
10. Kuppe C., Ibrahim M.M., Kranz J. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis // *Nature*. – 2021. – Vol. 589, № 7841. – P. 281–286. – DOI: 10.1038/s41586-020-2941-1.
11. Lan H.Y. Diverse roles of TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17, № 7. – P. 470–487. – DOI: 10.1038/s41581-021-00410-4.
12. Meng X.M., Tang P.M.K., Li J., Lan H.Y. TGF- β signaling in renal fibrosis: from mechanisms to therapies // *Nature Reviews Nephrology*. – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 419–434. – DOI: 10.1038/s41581-021-00404-2.
13. Mise K., Hoshino J., Ubara Y. Prognostic value of tubulointerstitial lesions in chronic glomerulonephritis // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 1025–1034. – DOI: 10.1016/j.kint.2019.12.018.
14. Perazella M.A. Drug-induced chronic interstitial nephritis // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. 1173–1182. – DOI: 10.2215/CJN.16191219.
15. Rende U., Riser B.L. Biomarkers of renal interstitial fibrosis // *Journal of Physiology*. – 2023. – Vol. 601, № 2. – P. 233–248. – DOI: 10.1113/JP282899.
16. Richeldi L., Varone F., Bergna M. Antifibrotic therapies: mechanisms and clinical applications // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, № 19. – P. 1818–1829. – DOI: 10.1056/NEJMr2114878.
17. Sethi S., Fervenza F.C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97, № 6. – P. 1114–1127. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.01.025.
18. Vaidya V.S., Waikar S.S., Ferguson M.A. Urinary biomarkers of kidney fibrosis // *Nature Reviews Nephrology*. – 2020. – Vol. 16, № 5. – P. 301–316. – DOI: 10.1038/s41581-020-0253-9.

19. Wang Y., Harris D.C.H. Macrophages in renal fibrosis: mechanisms and therapies // Nature Reviews Nephrology. – 2021. – Vol. 17, № 12. – P. 711–730. – DOI: 10.1038/s41581-021-00446-6.

Автор: Ёдгорова Садокат Уктамовна
 Докторант кафедры факультетской и госпитальной терапии №2,
 нефрологии и гемодиализа, ТГМУ
 Тел: 91-414-41-54
 Mail: yodgorovasadoqat8@gmail.com

Yodgorova S.O‘.	–	Toshkent davlat tibbiyot universiteti, 2-sonli fakultet va gospital terapiya, nefrologiya va gemodializ kafedrasida tayanch doktoranti
Ёдгорова С.У.	–	Докторант кафедры факультетской и госпитальной терапии №2 ТГМУ, нефрологии и гемодиализа
Yodgorova S.O.		Basic doctoral student of department of faculty and hospital therapy №2, nephrology and hemodialysis, Tashkent state medical university