

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

«TASDIQLAYMAN»
Andijon davlat tibbiyot instituti
Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi
t.f.d., professor
_____M.M.Madazimov
«_____»_____2025 y.

BOLTABOYEVA M. M, GANIYEVA M. Sh

**BOLALARDA ALPORT SINDROMI (KLINIKA, DIAGNOSTIKA,
PROFILAKTIKASI)**

Monografiya

Andijon – 2025

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI

BOLTABOEVA M.M, GANIYEVA M. Sh

**BOLALARDA ALPORT SINDROMI (KLINIKA, DIAGNOSTIKA,
PROFILAKTIKASI)**

Monografiya

Andijon – 2025

UO‘K: 616.61-002.616-097-053.616-006.448

Mualliflar:

Boltaboyeva	Andijon davlat tibbiyot instituti
Muqaddasxon	Gospital pediatriya kafedrasi, tibbiyot
Mashrabovna	fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD), assistent
Ganiyeva	Andijon davlat tibbiyot instituti
Marifat	Gospital pediatriya kafedrasi, mudiri
Shakirovna	tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent

Taqrizchilar:

Bobomuratov T. A.	Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-sonli Bolalar kasalliklari propedevtikasi kafedrasi mudiri, t.f.d, professor
Gofurov A. A.	Andijon davlat tibbiyot instituti “Davolash fakulteti uchun bolalar jarroxligi” kafedrasi professori, t.f.d

Monografiya Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi tashkil etilgan ilmiy texnik kengashi tomonidan 2025 yil __da __-son bayonnomasi bilan tasdiqlangan va nashrga tavsiya etilgan.

Ilmiy texnik kengash kotibi:

Mo`minova G. A.

ANNOTATSIYA

Monografiyada bolalarda Alport sindromining klinik, immunologik va genetik jihatlarini har tomonlama o'rganilgan. Alport sindromi bilan kasallangan bolalarda immunologik o'zgarishlar, komplement tizimi va sitokinlar faoliyati, shuningdek kasallikning irsiy xususiyatlari va ularning klinik namoyon bo'lishi baholandi. Shu asosda kasallik kechishini bashorat qilish mezonlari ishlab chiqildi va profilaktik chora-tadbirlarni takomillashtirish bo'yicha xulosalar hamda amaliyot uchun zarur tavsiyalar har tomonlama yoritib berilgan.

АННОТАЦИЯ

В монографии всесторонне изучены клинические, иммунологические и генетические аспекты синдрома Альпорта у детей. У детей с синдромом Альпорта были оценены иммунологические изменения, активность комплементарной системы и цитокинов, а также наследственные особенности заболевания и их клинические проявления. На основе полученных данных разработаны прогностические критерии течения заболевания и даны выводы и практические рекомендации по совершенствованию профилактических мероприятий.

ANNOTATION

The monograph provides a comprehensive study of the clinical, immunological, and genetic aspects of Alport syndrome in children. In pediatric patients with Alport syndrome, immunological alterations, the activity of the complement system and cytokines, as well as hereditary features of the disease and their clinical manifestations were evaluated. Based on these findings, prognostic criteria for the course of the disease were developed, and conclusions and practical recommendations for improving preventive measures were thoroughly presented.

MUNDARIJA

KIRISH	6
I BOB. BOLALARDA ALPORT SINDROMI KECHISHINING IMMUN – GENETIK XUSUSIYATLARI VA PROFILAKTIKASINING ZAMONAVIY JIHATLARI (adabiyotlar sharhi)	10
§ 1.1. Bolalarda Alport sindromi rivojlanishining immun-genetik mexanizmlari	10
§ 1.2. Bolalarda Alport sindromi turlari va asoratlari haqida zamonaviy nuqtai-nazarlar	22
§1.3. Bolalarda Alport sindromining zamonaviy tashxis usullari	29
§1.4. Alport sindromi profilaktikasining zamonaviy usullari.....	30
II BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USLUBLARINING UMUMIY TAVSIFI.....	34
§ 2.1. Bemorlarning umumiy klinik tavsifi.....	34
§ 2.2. Tekshiruv usullari	46
III BOB. ALPORT SINDROMLI BOLALARNING KLINIK- LABORATOR XUSUSIYATLARI	52
§3.1. Alport sindromi kechishining klinik xususiyatlari	52
§ 3.2. Alport sindromli bolalarda klinik-laborator ko‘rsatkichlar xususiyatlari	59
§ 3.3. Alport sindromli bolalarda immunologik siljishlar tavsifi	63
§ 3.4. Alport sindromli bolalarda immun-genetik statusni baholash.....	67
IV BOB. ALPORT SINDROMI ASORATLARINING ERTA PROFILAKTIKASI UCHUN REGIONAL XUSUSIYATLARNI BAHOLASH VA IMMUN-GENETIK TASHXISLASH ALGORITMLARINI ISHLAB CHIQISH	76
§ 4.1. Alport sindromida klinik va laborator ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi korrelyativ bog‘liqlikni aniqlash.....	76
§ 4.2. Alport sindromida immun-genetik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi korrelyativ bog‘liqlikni aniqlash.....	84
XOTIMA.....	93
XULOSALAR.....	104
SHARTLI QISQARTMALAR.....	107
ADABIYOTLAR RO‘YXATI.....	108

KIRISH

Dunyoda Alport sindromi (AS) irsiy buyrak kasalliklari orasida eng keng tarqalgani bo'lib, uchrashi jihatidan xatto autosom dominant polikistoz buyrak kasalligidan ham ustunlik qiladi. Sindromning klinik kechishida buyrak faoliyatini progressiv buzilishi va bolalik davridayoq nogironlik, xatto o'lim bilan yakunlanishi kuzatilib, ushbu kasallik o'lim ko'rsatkichining yuqoriligi bo'yicha bolalar nefrologik patologiyalari orasida yetakchi o'rinni egallamoqda. Evropa ma'lumotlar tarmog'i (ERKNet) ma'lumotlariga ko'ra "...bugungi kunda aholi orasida buyrak yetishmovchilig 40-60,0 % ni tashkil qiladi. Shu jumladan, Alport sindromining qayd qilinishi har 50000 tug'ilgan chaqaloqdan 1 tasiga to'g'ri kelib, o'g'il bolalarda qizlarga nisbatan ko'p uchraydi, klinik simptomlar ham yaqqol namoyon bo'ladi va terminal buyrak yetishmovchiligiga asoratlanishi bolalarda 3,0% ni tashkil etadi..."¹. ASni davolashda asosan dializ va buyrak transplantatsiyasi amalga oshiriladi, lekin turli moliyaviy to'siqlar va boshqa sabablar tufayli hamma bemorlar ham ushbu davoni ololmaydilar va buyrak yetishmovchilig tufayli vafot etadilar².

Jahonda, shu jumladan Evropa davlatlari aholisi orasida terminal buyrak yetishmovchilig kuzatilgan bemorlarda AS ulushi 0,6% ni tashkil etadi. AS bilan ro'yxatga olinayotgan bemorlarda ushbu sindromni boshqa kasalliklar fonida kechishi, terminal buyrak yetishmovchiligi bosqichiga o'tganda tashxislanishi yoki umuman boshqa tashxis asosida bemorlarda davoning samarasizligi oqibatida qisqa vaqt davomida progressiv buyrak yetishmovchiligi rivojlanadi³. Natijada bemorlarda bolalik davridayoq nogironlik, xatto o'lim kuzatilishi sababli AS bolalar nefrologik patologiyalari orasida etakchi o'rinni egallagan. Ushbu xol kasallikni o'z vaqtida to'g'ri tashxislash, adekvat davolashni amalga oshirish va erta oldini olish bugungi kunning dolzarb muammolaridan biri ekanligini ko'rsatadi. Xozirgi vaqtda AS ning irsiy xususiyatlari olimlar tomonidan tubdan

¹ Savage J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2023 Apr 1;18(4):510. doi: 10.2215/CJN.000000-0000000095.

² Csaba P. Kovesdy. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.

³ Saymon Uotson ; Sandeep A. Padala ; Muhammad F. Hashmi ; Jeffri S. Bush. (2023). Alport Syndrome Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

o'rganilganiga qaramay, immunologik jihatlari to'liq o'z echimini topmagan. Shuning uchun AS da progressiv buyrak yetishmovchilig rivojlanishini oldindan bashorat qilish va sabablarini bartaraf etish, kasallik asoratlarini kechiktirishga erishish maqsadida immun-genetik xususiyatlarini o'rganish bolalar nefrologiyasi-ning dolzarb masalalaridan biri xisoblanadi.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish, tibbiy tizimni jahon andozalari talablariga moslashtirish, ona-bola kasalliklarini erta aniqlash, bolalar orasida peshob ayirish tizimi xastaliklari va buyrak yetishmovchilig xolatlarini kamaytirishda "...buyrak patologiyasini barvaqt aniqlash, oldini olish, mavjud bemorlarni davolash va reabilitatsiya qilish bo'yicha ishlarni tashkil etuvchi integratsiyalashtirilgan tizimni sog'liqni saqlash tizimining barcha bosqichlarida yaratish, shuningdek, bemorlarga tashxis qo'yish, tanlash va gemodializga yuborish jarayonini xalqaro amaliyotga muvofiq qayta ko'rib chiqish va optimallashtirish yo'li bilan nefrologik kasalliklarga chalinish hamda bu kasalliklar sababli vafot etishni kamaytirish..." kabi vazifalar belgilangan⁴. Ushbu vazifalarni amalga oshirish aholi orasida nasliy kasalliklar bilan bola tug'ilishini oldini olish, homilaga turli xil patologik va mutagen ta'sirotlarni kamaytirish, Alport sindromini bolalikning erta davrlarida aniqlash, o'z vaqtida davolash va asoratlarini erta oldini olish choralarini kengaytirish, shuningdek, zamonaviy tibbiy xizmat ko'rsatishni yangi bosqichga olib chiqish, kasallik oqibatida yuzaga keladigan nogironlik va o'lim ko'rsatkichini kamaytirish imkonini beradi. Dunyo bo'yicha bolalar orasida Alport sindromining tarqalishi AQSHda 1:5000 dan 1:10000 gacha nisbatda bo'lib, hozirgi kunda ushbu sindrom orfan kasalliklar qatoriga kiritilgan. Dunyo mamlakatlarida ASning klinik kechishi har bir geografik region uchun o'z xususiyatiga ega ekanligi aniqlangan. Shu jumladan, Yaponiya

⁴ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining Qarori, 12.07.2018yildagi PQ-3846sonli "O'zbekiston Respublikasi aholisiganefrologiya va gemodializyordami ko'rsatish samaradorligini oshirish chora-tadbirlari to'g'risida"

⁵ Kandai Nozu, Koichi Nakanishi, Yoshifusa Abe, Tomohiro Udagawa et al. A review of clinical characteristics and genetic. Clin Exp Nephrol 2018 Aug 20;23(2):158–168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4 .

bolalarida ushbu kasallik 17,2% ni tashkil etib, ularda irsiy ma'lumotlar aniqlanmagan⁵. MDH davlatlari olimlarining ma'lumotlariga ko'ra, bugungi kunda Rossiya Federatsiyasi bolalar populyasiyasida AS ning qayd qilinishi 17:100000 nisbatga to'g'ri keladi va kasallik oqibatida buyrak yetishmovchiligining rivojlanishi 3,0% ni tashkil qilmoqda. Kasallikni X-xromosomaga bog'liq dominant turda nasllanishi 85,0% bo'lib, asosan erkaklarda uchraydi va klinik simptomlari og'ir kechadi. ASning autosom - retsessiv varianti 15,0% ni tashkil qiladi, asosan qarindoshlik nikohli oila bolalarida qayd etilgan bo'lib, ayollarda ham terminal buyrak yetishmovchiligining progressiv rivojlanishi kuzatiladi⁶. Gosgrove D. va xammualiflar ma'lumotlariga ko'ra kasallikning COL4A5 variantida nefrotik sindrom rivojlanishi xarakterli bo'lib, buyrak yetishmovchilig progressiyasi xavfi 8-25 yoshda-60,0%, 25-40 yoshda 90,0% va 40-60 yoshda 100%ni tashkil qiladi⁷. Ushbu soha bo'yicha o'tkazilgan yirik tadqiqotlarda AS natijasida buyrak nefronining glomerulyar bazal membranasi sklerozi, glomerulyar filtrlar o'tkazuvchanligi buzilishi, gematuriya, proteinuriya holatlari yuzaga kelishi isbotlangan bo'lib, bunday bemorlarda terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi va o'lim holatlarini kamaytirish uchun kasallikning regional xususiyatlari va immun-genetik o'zgarishlarni aniqlash zaruriyati ta'kidlangan⁸.

Mamlakatimiz olimlari tomonidan nefrologiya sohasida olib borilayotgan ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, bolalar orasida orfan kasalliklar qatoriga kiruvchi AS kelib chiqishida 4 tipdagi kollagen struktura mutatsiyasi muhim o'rin tutadi. Ushbu mutatsiyaga sabab bo'luvchi omillarni bartaraf etish bilan kasallikning erta profilaktikasiga erishish mumkin⁹. O'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra, 712 nafar buyrak kasalliklari bilan hastalangan bemorlar

⁵ Kandai Nozu, Koichi Nakanishi, Yoshifusa Abe, Tomohiro Udagawa et al. A review of clinical characteristics and genetic. Clin Exp Nephrol 2018 Aug 20;23(2):158–168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4.

⁶ Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления // ISSN 15616274. Нефрология журнал. - 2021.-Т.25.-№ 3.-С.75-80.

⁷ Gosgrove D., Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome //Matrix Biolage. – 2017. – N57/58. – P. 57-58.

⁸ Simon Watson, Sandeep A. Padala, Muhammad F. Hashmi, Jeffrey S. Bus Alport Syndrome StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Aug 14.p.230

⁹ Ахмедова Д. И., Абидова М.Д. Патология почек при орфанных заболеваниях у детей. // Педиатрия-2023.- №3.-С.363-365.

shajarasi tahlil qilinganda 47,0% irsiyatga bog‘liqligi ma’lum bo‘lgan. Shu jumladan, dismetabolik nefropatiyalar-36,8%, birlamchi nefropatiyalar-3,1% va irsiy nefrit 0,5% ni tashkil qilgan ¹⁰. Bolalarda AS muammosini bugungi kundagi o‘rganilganlik darajasini tahlil qilish shuni ko‘rsatdiki, ushbu sindrom ustida jadal tadqiqotlar olib borilishiga qaramasdan, sindromda buyrak sklerozlanishi va kasallikning progressiyasiga sabab bo‘luvchi turli omillar, immun-genetik va regional xususiyatlari to‘liq o‘rganilgan emas. Shunga ko‘ra, ASning o‘ziga xos regional xususiyatlarini baholash, bemorning immun statusi va genetik jihatlarini chuqur o‘rganish, sindrom progressiyasiga sabab bo‘luvchi omillarni bartaraf etish, kasallik oqibatida kelib chiquvchi asoratlarni, ya’ni nogironlik, o‘lim holatlari profilaktikasi uchun algoritmlarni ishlab chiqish va amaliyotga tadbqiq etish bugungi kunning dolzarb muammosi ekanligi va bu yo‘nalishda chuqur ilmiy izlanishlar zaruriyati borligini ko‘rsatadi.

Ushbu monografiya bolalarda Alport sindromining immun-genetik xususiyatlarini aniqlash va profilaktikasini takomillashtirishni amalga oshirish maqsadida ishlab chiqilgan.

¹⁰ Axmedov Yu.M., Eshqobulov J.E. Bolalar nefro-uurologiyasi. // Monografiya. Toshkent-2021.-S. 1-218.

I BOB. BOLALARDA ALPORT SINDROMI KECHISHINING IMMUN – GENETIK XUSUSIYATLARI VA PROFILAKTIKASINING ZAMONAVIY JIHATLARI

§ 1.1. Bolalarda Alport sindromi rivojlanishining immun-genetik mexanizmlari

Alport sindromi (AS) irsiy kasallik bo'lib, COL4A3, COL4A4, COL4A5 genlar mutatsiyasi va buyrak funktsional faoliyati yetishmovchiligining progressiv kechishi bilan xarakterlanadi [11;-C. 75-80, 89;-P.961-970, 98;-P. 1045-1051, 112; -P.163-174, 138;-P.1945-1954]. Alport sindromining asosiy klinik ko'rinishi progressiv nefropatiya ko'rish va eshitishdagi patologiyalar bilan birga keladi [11;-C. 75-80, 53;-P.1507-1525, 89;-P.961-970]. Alport sindromining aholi o'rtasida tarqalishi adabiyot manbalaridagi ma'lumotlar bo'yicha o'rtacha 1:5000 - 1:10000 ni tashkil qiladi [11;-C. 75-80, 25;-C.82-90, 45; -C.4-7, 89; -961-970]. Lekin so'nggi yillarda tibbiy amaliyotda ushbu tashxis bilan ro'yxatga olinayogan bemorlar soni ko'payib bormoqda. Ushbu holatni kasallikning X –xromosomaga bog'langan varianti bilan kasallangan ayollar va atipik kechuvchi Alport sindromli bemorlarni aniq tashxislanmasligi bilan izohlash mumkin. Kasallikning klinik kechishida asosan COL4A3, COL4A4, COL4A5 genlardagi mutatsiyalar bilan bog'liq holda idiopatik glomeruloskleroz rivojlanadi [88;-P. 142-151, 89;-P.961-970, 111;-P. 687-692]. Bugungi kunda bolalarda uchraydigan irsiy nefropatiyalar tarkibida Alport sindromi salmoqli o'ringa ega. Sindromning autosom-dominant variantida terminal buyrak yetishmovchiligi progressiv tarzda kechib, barcha nefrologik kasalliklar oqibatidagi terminal buyrak yetishmovchiligini 0,3-2,2 % Alport sindromi ulushiga to'g'ri keladi [20;-C.40-41,52;-P.504-506, 88;-P.142-151,89;-P.961-970,152;-P.1451-1459].

Patogenetik jihatdan olib qarganda, Alport sindromi IV tipdagi 3- spiral kollagen strukturasi buzilishi bilan xarakterlanadi. Ushbu 3-spiral kollagen struktura nefron glomerulasi, ko'z gavhari bazal membranasining asosini tashkil

etuvchi geterotrimerlarni hosil qiladi [11;-C. 75-80, 52;-P.504-506, 88;-P.142-151, 89;- P. 961-970]. Ko'zning to'r pardasi, shoh pardasi, ichki quloqning koxlear apparatida ushbu geterotrimerlar joylashgan bo'ladi. Nefron koptokchasidagi IV tipdagi kollagen tuzilmani $\alpha 3-5$ zanjirlari faqatgina podotsitlar tomonidan sintezlanadi va postnatal davrda glomerulyar bazal membrananing (GBM) lamina densa asosini tashkil etuvchi hujayradan tashqari matritsaga o'tkaziladi [54;-C.10-15, 96;-P.41-45]. IV turdagi kollagen struktura shakllanishining buzilishi bazal membranalar disorganizatsiyasiga olib keladi, natijada nefron koptokcha bazal membranasida mexanik va kimyoviy beqarorlik yuz berib, gematuriya, proteinuriya, lentikonus, to'r parda distrofiyasi, neyrosensor tipdagi eshitish buzilishi kabi klinik ko'rinishlar namoyon bo'ladi [54;-C. 10-15, 63;- P.93-100, 139;-P. 592-600]. Glomerulyar koptokcha zararlanishining dastlabki mexanizmi turli mutatsion omillar ta'sirida nefronning endotelial, mezangial va podotsit xujayralari tuzilishi o'zgaradi, natijada sitokin reaksiyasi faollashadi. Oqibatda hujayradan tashqari matritsa oqsillarining reparativ sintezini qo'zg'atuvchi intrakapilyar bosim ta'siri ostida glomerula bazal membranasini cho'zilishiga olib keladi [107;-P.687-692,152;-P.1451-1459]. Buning oqibatida podotsitlar kengayib borayotgan kapillyarlarning sirtini qoplashga urinadi, oqibatda nefron podotsit oyoqlari yoyiladi. Doimiy mexanik ta'sirlangan podotsit oyoqlari vaqt o'tishi bilan gipertrofiyalanadi hamda glomerula bazal membrana bilan aloqani yo'qatadi, bu esa o'z navbatida glomerulosklerozga olib keladi [147;-P.777-792]. Keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, Alport sindromi oqibatida glomerulo skleroz rivojlanishining asosiy sababi sitokinlar reaksiyasi faolligining ortishi bilan izohlash mumkin [11;-C.75-80,151;-P.647].

Ma'lumki, sitokinlar makrofaglar, B-limfotsitlar, T-limfotsitlar kabi immun hujayralar, shuningdek, endotelial hujayralar, fibroblastlar va turli stromal hujayralar tomonidan ishlab chiqariluvchi molekulyar massasi 8 dan 90 kDa gacha bo'lgan gormonsimon oqsil va peptidlar guruhidir. Sitokinlar antigenga xos bo'lmagan omillardir, shuning uchun sitokinlar darajasini aniqlash orqali yuqumli, autoimmun va allergik kasalliklarni aniq tashxislash mumkin emas. Ammo

ularning qondagi kontsentratsiyasini aniqlash har xil turdagi immunokompetent hujayralarning funktsional faoliyati: yallig‘lanish jarayonining og‘irligi, uning tizimli darajaga o‘tishi va kasallikning prognozi haqida ma’lumot beradi [41;-C.49-96,49;-C.115-116]. Organizmda kechadigan yallig‘lanish jarayonlarida sitokinlar ishlab chiqarilishi ortadi va bu o‘z navbatida immunokompetent hujayralarning (makrofaglar, NK (tabiiy killer) - hujayralar, endotelial hujayralar T, B-limfotsitlar, fibroblastlar faollashuviga olib keladi [39;-C.44-48,62;-P.1031-1035,73;-P.2825-2827]. Manbalardagi ma’lumotlarga asosan, sitokinlarning muhim funktsiyalari immunitet reaksiyalari, yallig‘lanish jarayonlari, angiogenez, apoptoz va xemotaksisda ishtirok etish va gemopoezni tartibga solishdir [124;-P.237-242]. Sitokinlar guruhining asosiy vakili interleykinlar (IL) bo‘lib, leykotsitlar, mononuklear fagotsitlar va boshqa to‘qima hujayralari tomonidan sintez qilinadi va yallig‘lanish jarayonida faol ishtirok etadi. Interleykinlarning qator turlari farqlanadi, masalan: IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, IL-11, IL-13 [124;-P.237-242,152;-P.1451-1459]. Interleykinlarning biologik faollik spektrlari katta darajada bir-biriga mos keladi: bir xil patogenetik jarayonlarda bir nechta interleykinlar ishtirok etadi [124;-P.237-242,152;-P.1451-1459]. Ko‘p hollarda interleykinlar faollashuvida sinergizm kuzatiladi. Interleykinlar kelib chiqishiga ko‘ra nospesifik antigen omilidir, shuning uchun ushbu sitokinlar darajasini aniqlash orqali turli xil yuqumli, autoimmun va allergik kasalliklar tashxisida aniq xulosa qilish mumkin emas [124;-P.237-242, 152;-P.1451-1459].

Qonda IL kontsentratsiyasini aniqlash turli xil immun yallig‘lanish jarayonining og‘irlik darajasi, hujayralarning funktsional faolligi, patologik jarayonning tizimli darajaga o‘tishi va kasallikning prognozi haqida ma’lumot beradi [32;-C.33-37,48;-C.30-33,124;P.237-242,152;-P.1451-1459].

Zorin va uning hammualliflari ta’rifiga ko‘ra, tabiiy immunitet boshqaruvchilari bo‘lgan yallig‘lanishga qarshi sitokinlar organizmda bakterial va virusli infeksiyalarga qarshi nospetsifik himoya reaksiyasi bo‘lib xizmat qiladi [24;-C.6-9]. Ularning asosiy vakillari fagotsitotoksik hujayralaridan biri bo‘lgan makrofaglardir.

Ma'lum bo'lishicha nefrosklerozning hujayrali va molekulyar mexanizmlari yallig'lanish va fibrozlanish kabi immunpatologik jarayonlarning buyraklardagi mahalliy ko'rinishidir. Bunda endokrin (ichki hujayrada), parakrin (qo'shni hujayrada) va avtokrin (sintez qiluvchi hujayrada) hujayralar o'rtasidagi mahalliy muvozanat izdan chiqadi. Ushbu jarayonda aynan interleykinlar fibroblastlarni ko'paytiruvchi va sintezlash funksiyasini tartibga soluvchi asosiy omillar bo'lib xizmat qiladi [28;-C.112-119,42;-C.10-15,125;-P.1356-1366].

Interleykin-2 Th0 va Th1 hujayralar tomonidan sintezlanuvchi limfokin bo'lib, T-limfotsitlarni vazifasini, proliferatsiyasini nazorat qiladi va immun boshqaruvda asosiy o'rin tutadi. Shu bilan birga, IL-2 CD8-limfotsitlar, monotsitlar, makrofaglar, epidermal Langergans hujayralari o'sishi, faollashuvi va shakllanishiga ta'sir ko'satadi [27;-C.185-188,31;-C.89-92, 37;-C.78-81]. T-limfotsitlar interleykin-2 genini sintez qiluvchi yagona hujayra bo'lib, u T-limfotsitlarning antigen tanuvchi kompleksi tomonidan nazorat qilinadi [12;-C.28-115,82;-P.45-54, 152;-P.1451-1459]. Interleykin-2 interleykin-4, interleykin-6 va γ -IFN sintezini stimullaydi. Demak, IL-2 immun boshqaruv jarayonida quyidagi muhim xususiyatlariga ega: immunologik tolerantlikni rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va faollashgan T-hujayralarni apoptozdan himoya qiladi [23;-C.1-134]. Interleykin-2 T helper-1 (Th1) hujayralariga autokrin, T helper-2(Th2) hujayralari subpopulatsiyasiga parakrin ta'sir qilishi orqali Th1|Th2 muvozanatiga ta'sir o'tkazadi, CD8 hujayralarni sitotoksik faolligini kuchaytiradi, T-hujayralar populatsiyasi shakllanishida muhim o'rin tutadi [12;-C.28-115,90;-P.1003-1018].

Shuni ta'kidlash joizki, adabiyot manbalarida keltirilishicha, surunkali buyrak kasalliklarida sitokinlardan IL-11ning faollashuvi ham buyraklar sklerozlanishiga olib keladi va nefropatiya progressiyasini kuchaytiradi [65;-P.1695-1708, 66;-P.1802-1815,134;-P.397-408]. IL-11odatda suyak iligi stromal hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. Gematopoetik prekursorlarning bo'linishi va differentsiatsiyasini, megakaryotsitlar koloniyalari shakllanishini rag'batlantiradi, periferik qonda trombotsitlar va eritrotsitlar sonini oshiradi.

Yallig‘lanishga qarshi ta’sir qiluvchi sitokinlar ishlab chiqarilishini kuchaytiradi [17;-P.1-30].

So‘nggi yillarda Germaniya va Singapur olimlari professor Styuart Kuk va uning jamosi hamda nemis olimlari xamkorlikda dunyoda birinchi marta surunkali kasallik tufayli shikastlangan buyrak hujayralarini tiklashda yangicha immun boshqaruv oqsillardan birini bloklash usulini qo‘lladilar. IL-11 aynan immun boshqaruv oqsillaridan biridir. Olimlar bu nafaqat organlarda chandiq paydo bo‘lishiga olib kelishini, balki fibroz va buyrak disfunktsiyasiga olib keladigan molekulyar jarayonlar zanjirini ham ishga tushirishini aniqladilar [65;-P.1695-1708]. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, Alport sindromining sichqon modeli Col4A3 variantida buyrak yetishmovchiligining kuchayib borishi buyrakda IL-11 miqdorini ortishi va faollashuvi aniqlandi. IL-11 nefronning podotsitlarida, nefron kanalcha epiteliysida ko‘p ekanligi aniqlandi. Ko‘plab IL-11larni nefron kanalcha epiteliysiga, podotsitlar soxasiga to‘planishi va faollashuvi nefronning shikastlanishiga oxir-oqibat buyraklarda fibroz va sklerozlanishiga olib keladi [98;-P.1045-1051]. Tadqiqot xulosalari shuni tasdiqladiki, IL-11 darajasini normallashtirish natijasida buyraklardagi fibroz, sklerozlanish va yallig‘lanish jarayoni sezilarli darajada pasayganligi aniqlandi [65;-P.1695-1708, 98;-P.1045-1051,108;-P.973-978]. Alport sindromining patogenetik rivojlanish bosqichlarida glomerulyar bazal membrana tuzilishidagi o‘zgarishlar natijasida koptokcha filtratsiya baryerida (KFB) disfunktsiya holati rivojlanadi va bu terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi progressiyasiga olib keladi [71;-P.2309-2317,98;-P.1045-1051,131;-P.1339-1350].

Bugungi kunda Alport sindromi patogenezining genetik asoslari yaxshi ma’lum bo‘lsada, kasallik patogenezining molekulyar va hujayraviy mexanik tafsilotlari yetarlicha o‘rganilmagan. Amerika olimlari tadqiqotlariga ko‘ra, AS patologiyasining asosiy omillari haqida to‘g‘ridan-tog‘ri vizual tasavvur qilish uchun mahalliy buyrak to‘qimalarining mikro-muhitidan (MBTMM) foydalangan holda xolis intravital tasvirlash usulini qo‘lladilar [92;-P.1661-1666, 98;-P.1045-1051,118;-P.195-210].

Tadqiqot natijasiga ko'ra, kasallik patogenezining dastlabki bosqichida glomerulyar kapillyarlarning endotelial sohasida immun hujayra faollashuvi kuzatiladi. Buning aniq belgilari sifatida glomerulyar kapillyarlarning kuchli cho'zilgani, kapillyar anevrizmlari, mikrotromblar, glomerulyar endotelial glikokaliksi qalinlashuvi yuz beradi. Natijada nefron glomerulasining filtratsiya faoliyati buziladi va proteinuriya yuzaga keladi [58;-P.805-837, 126;-P.e.55027, 128;-P.364-375].

Qo'shimcha gistologik tahlil sifatida Alport sindromining erta va kech bosqichida koptokcha endoteliy hujayra (KEX) shikastlanish belgisi sichqonlarda o'rganildi. Tadqiqot natijasiga ko'ra, AS erta bosqichidagi sichqonlar uchun poliklonal antitananing ortishi, AS kech bosqichdagi sichqonlarda esa podotsitlar sonini kamayishi aniqlandi. Mahalliy buyrak to'qimalarining mikro-muhitli (MBTMM) sichqonlarda glomerulyar kapillyar kengayish kuzatilmadi [66;-P. 11802-11815, 49;-C.5-15,126;-P.e.55027, 130.-P.11414]. Gistologik tekshiruvga asoslangan ushbu tadqiqotda glomerulalarda immun hujayralar fiksatsiyasi mavjudligi aniqlandi, biroq inson buyragi glomerulasida kapillyarlar kengayish belgisi kamdan-kam uchrashi ma'lum [75;-P.1-9,131;-P.1339-1350].

Eksperimental tadqiqot natijalari shuni tasdiqlaydiki, ASning erta belgisi bu glomerulyar endoteliy xujayralarning immunologik shikastlanishi natijasida nefron endotelial glikokaliksini qalinlashuvi yuzaga keladi va glomerulada filtratsiya tezligi pasayadi [84;-P.152676,130;-P.11414].

Bugungi kunda Alport sindromi uchun KBM tuzilishidagi o'zgarish zamonaviy tekshiruvlarga asoslangan bo'lib, podotsitlar yo'qolishi va glomerulyar filtratsiya baryeri disfunktsiyasiga olib keluvchi aberrant kollagenning cho'kishi aynan immunologik mexanizm asosida rivojlanishini tasdiqlaydi [10;-C.42-47, 96;-P.41-45]. Kasallikning rivojlanish bosqichlarida podotsitlarning shikastlanishi bemorlarda proteinuriya darajasini ortishiga sabab bo'ladi. Bu hol AS sichqon modeli tadqiqotida o'z tasdig'ini ko'rsatdi. Tadqiqot olib borilgan AS sichqonlarda buyrak yetishmovchiligi kuzatilib taxminan 6 oyda vafot etdi [127;-P.661-673,130;-P.11414]. Biroq, shuni ta'kidlash joizki, AS rivojlanishida faqat

podotsitlarga ishtirok etibgina qolmasdan, balki nefron glomerulyar endoteliy hujayralari ham ishtirok etadi va bu xujayralar shikastlanishi, podotsitlar yo‘qolishi va proteinuriya rivojlanishdan oldin kuzatiladi [126;-P.e.55027,127;-P.661-673,130;-P.11414].

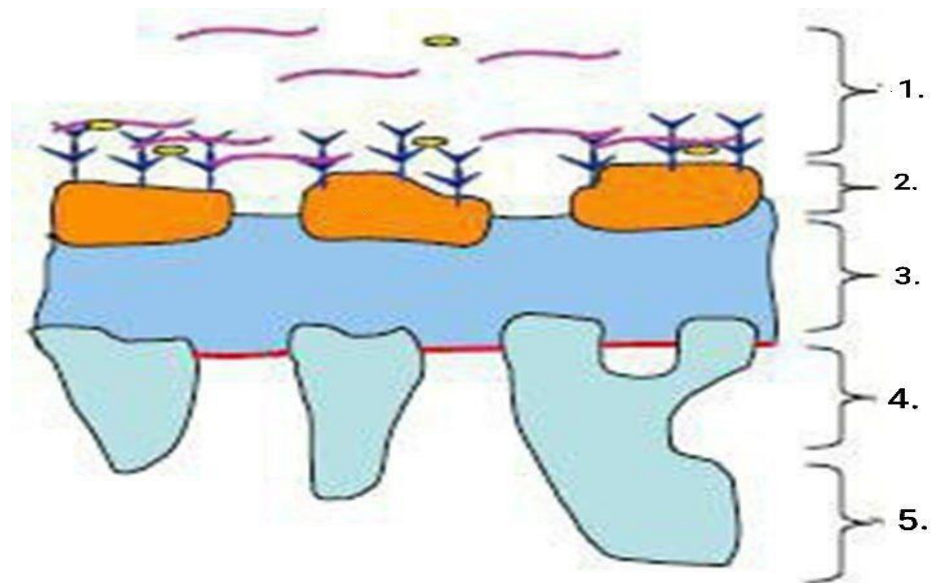
Bundan tashqari, olimlar tomonidan ushbu tadqiqotda mahalliy buyrak to‘qimalari mikro-muhitining tasviri orqali glomerulyar mikrotomirlarning kengayishi va anevrizmining ishonchli dalillari topildi, ya’ni AS patogenezining rivojlanish jarayonida avvalo glomerula kapilyar to‘rida bosim eng yuqori (~ 60 mm Hg) bo‘lishi ma’lum bo‘ldi [84;-P.152676]. Ushbu tadqiqot xulosasiga ko‘ra, butun tirik buyrakda ASni o‘rganish uchun intravital MBTMMdan foydalanishning katta afzalligi va zarurligini tasdiqlaydi. Kuzatilgan kapilyar aberatsiyalari zaiflashgan KBM bilan mos keladi, bu podotsitlar va mezangial hujayralarning kapilyar bosimi ortishi va kapilyarlar mexanik qarshiligini yo‘qolishiga olib keladi [82;-P.45-54, 84;-P. 152676,146;-P.111,193]. Natijada nafaqat glomerulyar skleroz, balki ayrim nefronlarda glomerulyar filtratsiya tezligi va transkapilyar gidrostatik bosim ortishi sababli nefron faoliyati yomonlashadi. Oxir-oqibatda in vivo afferent arteriola va kapilyarlar kengayishi AS klinik kechishining og‘irlashuviga sabab bo‘ladi [59;-P.94-107,70;-P. 90869-90878].

Ma’lumki, Alport sindromida 3 ta glomerulyar hujayra turi, podotsitlar, endotelial va mezangial hujayralarning yuqori biomexanik shtammi mavjudligi oldindan bashorat qilingan [58;-P.805-837]. Ya’ni, kasallik rivojlanishiga glomerulyar kapilyarlarni va Afferent arteriola in vivo jonli vizualizatsiyasiga asoslanib, mexanik yukning ortishi bilan bog‘liq degan xulosa qilish mumkin [84;-P.152676,146;-P.7497].

Ushbu tadqiqotning ikkinchi asosiy topilmasi glomerulyar endotelial glikokaliks qalinligining sezilarli darajada (~ 3 baravar) ortishi bo‘lib, bu ehtimol ASda KEXlarning faollashishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Alport sindromining dastlabki bosqichida glomerulyar kapilyar segmentlarning barchasida emas, balki ba’zilarida sezilarli darajada qalinlashgan endotelial glikokaliksning va KEX glycocalyx komponentlari aniqlanadi (1.1.1-

rasm) [84;-P.152676,138;-P.1945-1954]. Glikokaliks glomerulyar endotelial hujayralar va fenestralarning laminal yuzasini, shuningdek, boshqa qon tomirlarning, kapillyarlarini qoplaydi.



1.1.1-rasm. Glomerulyar filtratsiya barieri (1.Glikokaliks. 2.Endoteliy. 3.Bazal membrana. 4.Podotsit. 5.Podotsit tanasi)

Glikokaliks endotelial hujayra membranasi bilan bog‘langan proteoglikanlar, glikoproteinlar va glikolipidlardan tashkil topgan qalinligi 200-400 nm bo‘lgan gidratlangan strukturadir. Glikokaliks proteoglikanlari KBM dagi glikozamino-glikanlarning 50-90% ni tashkil qiladi. Elektron mikroskopda BM uchta qatlamdan iborat: markaziy zich qatlam (lamina densa) tashqi (laminae rara externa) va ichki (laminae rara interna). Lamina densaning strukturaviy asosi IV turdagi kollagen bilan ifodalanadi, bu KBM ning o‘lchamidagi selektivligini ta‘minlaydi, mexanik elastik rolini o‘ynaydigan kuchli panjara hosil qiladi. Glomeruladan albumin o‘tishi (albuminuriya) glomerulyar endotelial glikokaliks qalinligining pasayishi bilangina emas, balki ortishi bilan ham bog‘liqdir. Chunki glomerulyar endotelial glikokaliks ko‘proq filtratsiya baryeri (GFB) uchun muhim o‘tkazuvchanlik omilidir. Shunga ko‘ra, buyrak shikastlanishi modellari odatda glomerulyar endotelial glikokaliksning disfunksiyasi eksperimental tadqiqotdagi MBTMM da kuzatilgandek, albuminuriyaga olib keladi [84;-P.152676,91;-P.1302-1313]. Masalan, lupus nefritda albuminuriya glikokaliksining ortishi bilan bog‘liq kechadi [71;-P.2309-2317]. Ushbu tadqiqotlar natijasi shuni ko‘rsatadiki, ASda

nefron glomerulyar endoteliy hujayralar (GEH) glikokaliksidagi o'zgarishlar har doim ham proteinuriyaga olib kelmaydi (glikokaliksning ko'payishi yoki kamayishi patogen bo'lishi mumkin).

Olimlar tomonidan Alport sindromining sichqon modeli gistologik tekshiruvda glomerula peretubulyar kapilyarlarida CD44 va CD3 immun hujayralari antitanalar bilan biriktirilganda hujayralarning deyarli to'liq mos kelishi aniqlangan. Ushbu hol immun hujayralarining aksariyati faollashtirilgan T hujayralar ekanligini tasdiqdaydi [84;-P.152676,100;-P.131252,132;-P.45-46]. CD44⁺ immun hujayrani glomerulada joylashuvi natijasida sitokinlar faollashadi, immun yallig'lanish jarayoni rivojlanadi va bu glomerulyar endoteliy hujayra glikokaliksining qalinlashuvi, podotsitlar soni kamayishi va kasallikni progressiv kechuviga olib keladi va oqibatda nefron glomerulalarida sklerozlanish yuzaga keladi [84;-P.152676,85;-P.1884-1891,149;-P.1605-1619]. Shuningdek, bir qator ilmiy tadqiqotlarda Alport sindromi nefron koptokchasi glomerulyar kapillyar devorlari bo'ylab C3, C4, IgM, IgG donador birikmalari aniqlangan [69;-P.102979, 67;-P. 257-262,94;-P.355-365,105;-P.170-178, 106;-P.53-59,124;-P.237-242]. Shu jumladan, ASda nefron koptokcha bazal membranasiga (KBM) C3 va C4 komplement komponentlari mahalliy muntazam to'planishi natijasida qondagi C3 va C4 komponentlari kamayishi kuzatilgan [43;-P.43-47,57;-P.102979,67;-P.257-262,85;-P.1884-1891,91;-P.1302-1313,91;-P.1302-1313,149;-P.1605-1624].

Ma'lumki, C3, C4 komponentlar tizimi proteazalardan iborat bo'lib, faol bo'lmagan holatda aylanib yuruvchi zardob oqsillari to'plamidir. Komplement tizimi 25 dan ortiq oqsillarni o'z ichiga oladi, turli infeksiyon jarayonlar va to'qimalarga qon quyilganda faollashadi. Komplement komponentlari tizimidagi eng muhim vazifani C3 va C4 oqsillari bajaradi [43;-P.43-47,57;-P.102979,67;-P.257-262,]. C3-komplement muhim komponent bo'lib, yallig'lanishning o'tkir fazasi oqsil xisoblanadi. U fibroblastlarda, limfoid to'qimalarda, terida, gepototsit hujayralarda va makrofaglarda, hosil bo'ladi. C3-komponent faollashuvi klassik va muqobil yo'llar orqali amalga oshiriladi. Klassik yo'l orqali faollashuvi IgG va

IgM tomonidan, muqobil yo'l orqali toksinlar, shu jumladan endotoksin va IgA tomonidan faollashadi [43;-P.43-47,57;-P.102979,67;-P.257-262, 85;-P.1884-1891,]. C3-komponent faollashuvi to'qima bazofillari va trombositlardan gistaminsimon moddalar ajralishini va fagotsitozni kuchaytiradi, qon-tomir devori o'tkazuvchanligi, silliq muskullar spazmi, antigenni antitana bilan bog'lanishi va leykotsitlar xemotaksisini kuchaytiradi [61;-P.1726,85;-P.1884-1891,106;-P.53-59,124;-P.237-242].

C4-komponent o'pka va suyaklarda joylashgan glikoprotein bo'lib, komplement faollashuvining faqat klassik yo'lida ishtirok etadi. C4- komplement fagotsitozni qo'llab-quvvatlaydi, qon- tomir devori o'tkazuvchanligini oshiradi va viruslarni zararsizlantirishda ishtirok etadi [61;-P.1726,103;-P.66-71,135;-P.139-145]. C4-komponent yetishmovchiligiga asosan autoimmun kasalliklar, takroriy bakterial infeksiyalar, tizimli vaskulitlar sabab bo'ladi [67;-P.257-262]. Qon zardobida C3- komponent kontsentratsiyasining pasayishi qon opsonizatsiya funktsiyasi zaiflashuvishi, fagotsitoz jarayonining pasayishiga olib keladi. Turli infeksiyaning o'tkir davrida qon zardobida C3- komplement kontsentratsiyasi ortadi, rekonvalessensiya davrida esa normallashadi [43;-P.43-47,106;-P.53-59,124;-P.237-242,178]. Komplementning C4-komponenti tarkibini aniqlash immunkompleks kasalliklar tashxisida muhim ahamiyatga ega bo'lib, bunda immun komplekslarga adsorbsiyalanishi natijasida qondagi erkin C4- komponent miqdorining kamayishi kuzatiladi [74;-P.2101-2110, 75;-P.107-112,106;-P.53-59,124;-P.237-242].

Yuqorida aniqlangan immun o'zgarishlar nefron koptokcha endoteliy hujayra (KEX) o'ziga xos tuzilish xususiyatlari bilan o'zaro bog'liqdir. Ya'ni, Alport sindromi boshlang'ich davrida immun o'zgarishlarni aniqlanishi hamda yallig'lanish reaksiyasini nazorat qilish mexanizmlarining disfunktsiyasi, organizmni yallig'lanishga qarshi tizimining adekvat reaksiyasi yo'qligidan dalolat beradi [84;-P.152676].

Demak, ASda buyrak nefroni kaptokcha va kanalchalarining zararlanishida immun-yallig'lanishli shikastlanish bilan kechadi. Kasallikni surunkali kechishi

jarayonida yillar davomida buyrak to'qimalarining qaytmas zararlanishi va sklerozlanishi kuzatiladi. Ushbu hol kasallik prognozini yomonligini ko'rsatadi. Yuqoridagi ma'lumotlardan xulosa qilsak, sitokinlarning asosiy biologik ahamiyati organizm immun javobi jarayonida immun hujayralarning kooperativ o'zaro ta'sirini va immunbiologik nazoratini ta'minlashgina emas, balki ayrim sitokin guruhlarini buyrak nefronlariga ortiqcha fiksatsiyalanishi buyraklar sklerozlanishini tezlashtiradi va kasallik progressiv kechishiga sabab bo'ladi. Alport sindromida terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi rivojlanishiga immunologik mexanizmlar bilan bir qatorda kasallikning genetik xususiyatlari ham ta'sir ko'rsatishi haqida qator adabiyot manbalarida ma'lumotlar keltirilgan [11;-P.75-80,68;-P.1279-1287,138;-P.1945-1954,129;-P.492-498,151;-P.e.647].

Olimlarning ta'kidlashicha, Alport sindromining COL4A3 geterozigot turining ta'siri aksariyat hollarda kasallikning og'ir, progressiv kechishi va jiddiy oqibatlariga sabab bo'ladi [11;-C.75-80,135,164,178,179]. So'nggi yillarda COL4A3, COL4A5, COL4A4 genlarning 1200 ga yaqin kam uchraydigan variantlari aniqlangan bo'lib, ularning aksariyati patogenlik xususiyatiga egadir [10;-C.42-47,96;-P.41-45,132;-P.45-46,138;-P.1945-1954,146;-P.1910-1913,152;-P.1451-1459]. X- xromosomaga bog'langan AS bilan kasallangan erkaklarda kasallikning fenotipik namoyon bo'lishi COL4A5 genidagi mutatsiyaning turi va joylashuviga tubdan bog'liqligi aniqlangan. Kasallikning organizmda protein sintezini muddatidan oldin tugatilishiga olib keladigan genetik variantlari bemor hayotining ikkinchi o'n yilligida SBYe rivojlanishi bilan bog'liq tarzda kechadi (balog'atga yetmagan AS); boshqa variantlar bilan kasallangan bemorlarda kasallik kechish prognozi qisman ijobiy bo'ladi (ASning kattalar shakli).

Ayrim hollarda, Alport sindromini COL4A5 genidagi mutatsiya xususiyatiga bog'liq tarzda og'ir, progressiv kechishi kuzatiladi. Bu hol oqsil sintezining buzilishi bilan bog'liq bo'lib, o'zgargan oqsil sintezlanishi bilan yakunlanadi [10;-C.42-47,29;-C.42-53,96;-P.41-45,137;-P.e.0161802,138;-P.1945-1954]. Shu o'rinda ta'kidlash joizki, Alport sindromining X- xromosomaga bog'liq turiga ega bo'lgan bemorlar uchun somatik mozaikizm xos bo'lib, bu hol kasallikning ijobiy

oqibatini tasdiqlaydi [62;-P.1031-1035,137;P.e.0161802,151;-P.e.647,152;-P.1451-1459]. Kasallikning atipik klinik kechish variantida ya'ni proteinuriyaning erta boshlanishi va yuqori darajasi, surunkali buyrak yetishmovchiligining erta progressiv kechishi aynan AS sabab bo'luvchi oqsil sintezi disfunksiyasi va genlar mutatsiyasining tabiatiga bog'liq holda kechadi [20;-C.40-41,138;-P.1945-1954,89;-P.961-970,152;-P.1451-1459]. Ko'pincha o'g'il bolalardagi Alport sindromida bemor hayotining ikkinchi o'n yilligida proteinuriya darajasi ortib boradi va nefrotik sindrom kuzatiladi. Bu esa, ushbu bemorlarda kasallikni yanada og'ir kechishiga olib keladi [82;-P.45-54,84;-P.152676,118;-P.195-210,151;-P.e.647].

Alport sindromi irsiy genetik kasallik bo'lganligi, progressiv buyrak yetishmovchiligi bilan kechganligi sababli oxir-oqibatda bemor hayotini saqlab qolish uchun buyrak transplantatsiyasini amalga oshirish kasallikni asosiy yagona davolash usuli xisoblanadi [38;-C.59-61,71;-P.2309-2317,113;-P.32-33]. Bemorning allogenik buyrak transplantatsiyasidan omon qolishi ko'plab omillarga bog'liq bo'lib, bu o'rinda donor va retsipientni tanlashda HLA tizim antigenari alohida ahamiyatga ega [63;-P.93-100,70;-P.90869,79;-P.533-540]. Ma'lumotiga ko'ra, HLA (human leukocyte antigen) muvofiqligi transplantatsiyani muvaffaqiyatli amalga oshirishga asos bo'ladi [63;-P.93-100].

Buyrak transplantatsiyasining omon qolish qobiliyati transplantatsiyadan keyingi erta davrda 15% va kechki davrda 10% bo'lib, HLA antigenini retsipient organizmida immun reaksiya keltirib chiqarishi bilan bog'liqdir. Ya'ni transplantatsiyadan keyingi davrda retsipient organizmida HLA antitanalari chiqariladi [38;-C.59-61,63;-P.1031-1033,70;-P.90869,46;-P.54-59,69;-P.102979,122;-P.464-469]. Transplantatsiyani amalga oshirishda retsipientni HLA-antitanalarini aniqlash tavsiya qilinadi. Retsipientda HLA antitanalari aniqlansa operatsiyaga tayyorgarlik bosqichlarida desensibilizatsiya qilishning faol usullaridan foydalanish talab qilinadi [63;-P.93-100,70;-P.90869].

So'nggi yillarda bir nechta tadqiqotlarda olimlar tomonidan Alport sindromida HLA antigenari o'rganildi va baholandi. Ma'lum bo'ldiki, ASda HLA-

DR2 antigeni chastotasi 65,0% bemorlarda qayd qilinadi. HLA-DR2 antigeni uchun nisbiy xavf va etiologik fraktsiya mos ravishda 5,2 va 0,525 ni tashkil etadi. Ushbu hol Alport sindromi va HLA-DR2 o'rtasida o'zaro bog'liqlik mavjudligini tasdiqlaydi [78;-P.143-154,79;-P.533-540].

Alport sindromida kuzatilgan nefrondagi ultrastrukturaviy anomaliyalar uchun mas'ul bo'lgan genetik nuqsonlarning xususiyatlari va tabiati hozirgi kunda o'rganilib, kollagen sintezi uchun mas'ul bo'lgan kamida bitta gen MHC (major histocompatibility complex) hududida joylashganligi sababli allellari yoki ushbu genlar HLA molekulalari tomonidan kodlanishi aniqlandi [78;-P.143-154,79;-P.533-540].

§ 1.2. Bolalarda Alport sindromi turlari va asoratlari haqida zamonaviy nuqtai-nazarlar

Bolalarda Alport sindromida genetik nuqsonning ta'siri to'liq tasdiqlangunga qadar klinik jihatdan eshitish faoliyati buzilishi mavjud AS va eshitish faoliyati buzilishisiz AS variantlariga bo'lingan. Bugungi kunda kasallikning quyidagi turlari tafovut qilinadi:

X-xromosomaga bog'langan dominant turi. Ushbu tur X jinsiy xromosomada joylashgan COL4A5geni lokusidagi mutatsiya natijasida kelib chiqadi. Ushbu gen 4-tipdagi kollagenning α -5 zanjirini kodlaydi. Alport sindromi-ning 80-85% X-xromosomaga bog'langan dominant turi tashkil qiladi. Erkaklarda kasallikni klinik kechishi to'liq namoyon bo'lib, ayollarda kasallik klinikasi to'liq namoyon bo'lmaydi va ayollarda nisbatan kasallik klinik kechishi yengilroq kechadi [87;-P.43-49,104;-P.718-726,151;-P.e.647].

Autosom-retsessiv turi. Ushbu tur COL4A3 va COL4A4 genidagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Ushbu COL4A3 va COL4A4 genlari ikkinchi xromosomada joylashgan α 3 va α 4 kollagen zanjirining tuzilishi uchun javobgar bo'lib, sindromning ushbu varianti bilan kasallanish umumiy kasallikni 15,0%ni tashkil qiladi. Ushbu turda kasallikni klinik kechishi jinsga bog'liq kechmaydi.

Ikkala jins vakillarida ham bir-xil kechadi [11;C.75-80,98;-P.1045-1051,112;-P.163-174].

Autosom - dominant turi. Alport sindromida 2-xromosomada joylashgan COL4A3, COL4A4 genlardagi mutatsiyalar natijasida kelib chiqib, kasallikni autosom - retsessiv shaklida bo'lgani kabi, $\alpha 3$ va $\alpha 4$ kollagen zanjiri sintezi buziladi. Tarqalishiga ko'ra nasliy nefritning ushbu varianti 1% ni tashkil qiladi.

Kasallikning rivojlanishi geterotrimerlarni hosil qiluvchi IV tipdagi $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -kollagen zanjirning sintezini kodlovchi genlardagi mutatsiya bilan bog'liq. IV tipdagi $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -kollagen zanjir ko'zning to'r pardasi va shox pardasi, ichki quloq koxlear apparati, nefron koptokchasi hamda o'pka interstitsiyasi bazal membranalarida joylashgan. Glomerulalarda IV tipdagi kollagenning $\alpha 3$ -5-zanjirlari faqat antinatal davrda podotsitlar tomonidan sintezlanadi va hujayradan tashqari matritsaga ko'chiriladi, bu esa postnatal davrda glomerulyar bazal membrananing lamina densa asosini tashkil qiladi [11;C.75-80,98;-P.1045-1051,112;-P.163-174].

Alport sindromida COL4A3, COL4A4, COL4A5 genlaridagi mutatsiya nefropatiyaning rivojlanish tezligiga, podotsitlarning funksional xususiyatlari va ularning moslashish qobiliyatiga, shuningdek, giperfiltratsiyani keltirib chiqaradigan omillar (nisbiy mutlaq oligonefroniya, arterial gipertenziya) ta'sir qilishi mumkin. Alport sindromida buyrak biopsiyasi namunasining elektron mikroskopda ko'rilganda nefron koptokcha bazal membranalar yupqalashganligi va asalari uyasiga o'xshash yorug'lik joylari qalinlashganligi aniqlanadi. Bazal membranalar o'z tuzilishini yo'qotadi, ularning ichida mayda donador moddalar to'planadi. Nefron koptokcha bazal membranasidagi bunday jiddiy buzilishlar kasallik klinik kechishiga ta'sir ko'rsatib, klinik belgilarini yaqqol va jadal kechishiga sabab bo'ladi.

So'nggi paytlarda Alport sindromni glomerulopatiya guruhiga kiritilish holatlari kuzatilmoqda va bu yupqa bazal membranalar kasalligiga xosdir. Yupqa bazal membranalar kasalliklari autosom-dominant nasllanishi bilan tavsiflanadi. Buyrak biopsiyalari elektron mikroskopda ko'rilganda glomerulyar kapillyarlar

bazal membranalarini bir tekis yupqalashuvi aniqlanadi [11;-C.75-80,13;-C.68-76,14;-C.38-41,44;-C.28-32].

Alport sindromini buyrak gipoplastik displaziyasi bilan bog'liq nefropatiya bilan farqlashda qiyinchiliklar paydo bo'lishi mumkin [21;-C.86-88]. Ammo buyrak gipoplastik displaziyasi bilan bog'liq nefropatiyaning progressiv variantida surunkali buyrak yetishmovchiligi tez rivojlanadi va nefrobiopsiyada ushbu patologiyaga xos bo'lgan strukturaviy dizembriogeneznining aniq belgilari aniqlanadi.

Alport sindromining eng keng tarqalgan klinik simptomlaridan biri bu gematuriyadir. Mikrogematuriya ASda ayollarni 95% va erkaklarni 100% kuzatiladi. Kasallikni yana bir keng tarqalgan simptomi – proteinuriya bo'lib, u Alport sindromining X- xromosomaga bog'langan variantida asosan proteinuriya bolalik davridayoq kuzatiladi (97;-P.5-11,104;-P.718-726).

Nefrotik sindrom. Nefrotik sindrom (NS) proteinuriya, gipoproteinemiya, gipoalbuminemiya, disproteinemiya; giperlipidemiya, lipiduriya; periferik shishlar va anasarka kabi simptomo komplekslar majmuasidan iborat i[7;-C.218,29;-C.42-52,36;-C.165]. Sindrom birlamchi glomerulopatiyalarda, autoimmun, onko-gematologik va yurak-qon tomir kasalliklarida rivojlanadi. NSning tarqalishi xar 100 ming bolaga 12-16 nafarni tashkil etadi.

Pediatric amaliyotida ushbu muammoning dolzarbligi davolashning murakkabligi va glukokortikosteroidlarga chidamliligi bilan izohlash mumkin. Nefrotik sindromning immunologik mexanizmlari tasdiqlanmagan shakllarida uning kelib chiqishini metabolik va fizik-kimyoviy mexanizmlar bilan tushuntirish mumkin. nefrotik sindrom bolalarda irsiy va ortirilgan buyrak kasalliklarida uchraydi.

Kelib chiqishiga ko'ra birlamchi va ikkilamchi nefrotik sindrom mavjud. Birlamchi (glomerulonefrit, buyrak amiloidozi, homiladorlik nefropatiyasi), kollagen struktura buzilishi natijasida KBM ni o'tkazuvchanligini ortishidir. Ikkilamchi (qandli diabet, saraton kasalligi, allergik, zaxm kasalliklari va boshqalar) nefrotik sindrom asosida organizm immun reaktivligining buzilishi

yotadi. Bunda buyrak ko'ptokcha tomirchalari devori shikastlanadi, oqsil yo'qotiladi, uning qon zardobidagi miqdori kamayadi, o'z navbatida, qon plazmasi onkotik bosimi kamayadi, suyuqlik qondan to'qimalarga o'tadi va shish paydo bo'ladi.

Nefrotik sindrom ko'pincha davomli kechuvchi turli allergik kasalliklar, gemorragik vaskulit, miyelom, limfogranulomatoz kasalliklari, og'ir metall tuzlari (simob, oltin, qo'rg'oshin) bilan zaharlanish, buyrak venalari trombozi, aminoglikozid kabi nefrotoksik dori preparatlarini qo'llash va boshqa sabablarga ko'ra rivojlanishi mumkin [26;-C.29-44,35;-C.10-15,40;-C.17-25,51;-C.2-5]. Gistologik tekshiruvlarga ko'ra, nefrotik sindromda ko'pincha fokal-syegmentar glomerulosklerozv (FSGS), mezangioproliferativ, mezangiokapilyar, glomerulonefrit aniqlanadi [56;-P.647,77;-P.45-48].

Buyrak to'qimalari elektron mikroskop orqali ko'rilganda nafaqat nefrotik sindrom, balki nefrotik sindromga sabab bo'lgan asosiy kasallikka ham xos bo'lgan o'zgarishlarni aks ettiradi. Nefrotik sindrom glomerulyarlardagi hujayrali o'zgarishlar, masalan, podotsitlar va glomerulyar kapillyarlarning bazal membranalari tuzilishining buzilishi bilan tavsiflanadi, ular alohida yoki birgalikda sodir bo'lishi mumkin [121;-P.e.0119156,126;-P.e.55027].

Klinikasi: a) sof, ya'ni klinik va laborator simptomlar majmuasi (proteinuriya, gipo- va disproteinemiya, giperlipidemiya, lipiduriya, shish) bilan namoyon bo'ladi va aralash (gematuriya bilan NS, gipertenziya); b) to'liq, NS ning to'liq klinik va laborator simptom kompleksi bilan tavsiflanadi. Klinik yoki laborator belgilaridan biri bo'lmaganda to'liq bo'lmagan nefrotik sindrom kuzatiladi [8;-C.79-87, 9;-C.23-30,16;-C.87-93,22;-C.5-13]. Nefrotik sindromning orttirilgan va tug'ma shakllari ham mavjud bo'lib, uning simptomlar majmuasiga quyidagilar kiradi: proteinuriya, gipoalbuminemiya, disproteinemiya, giperlipidemiya, turli darajadagi shishlar.

Proteinuriya. Nefrotik sindromning asosiy klinik ko'rinishi bo'lib, u 50 mg/(kg sutka) dan ortiq yoki 40 mg/(m² soat) dan ortiq proteinuriya aniqlanadi. Gipoalbuminemiya va disproteinemiya, gipoproteinemiya natijasida qon

plazmasini onkotik va osmotik bosimini pasayishiga olib keladi. Ushbu holat o'z navbatida turli darajadagi shishlar yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Nefrotik sindrom mavjud bo'lgan bolalarda gipoalbuminemiya, shish, gipovolemik shok, tromboz va boshqa asoratlar rivojlanishi mumkin [33;-C.31,34;-C.44-47].

Gipoalbuminemiya darajasi NS ning kechishi va asoratlari tabiatini tahlil qilish hamda sindromning kechish og'irligini aniqlash imkonini beradi. Nefrotik sindrom natijasida giperlipedemiya yuzaga kelib, lipidlarni parchalovchi fermentlar oqsil tabiatli bo'lib proteinuriya natijasida fermentlar sonini kamayishi natijasida yuzaga keladi.

NS asosiy klinik belgilaridan ko'pincha anasarka kuzatiladi. Shish xususiyati yumshoq, xarakatchan va assimetrik holatda bo'lib, shishning patogenezi (glomerulyar filtratsiya to'sig'ining shikastlanishi natijasida) proteinuriya, gipoalbuminemiya, onkotik bosimning pasayishi, suvning interstitsial bo'shliqqa harakatlanishi bilan izohlanadi. Qonning suyuq qismini bo'shliqlarga chiqarilishi natijasida gipovolemiya yuzaga keladi [93;-P.753-769,95;-P.2173-2180,118;-P.124-130]. Gipovolemiya fonida renin-angiotenzin-aldosteron tizimining faolligi va natriyni ushlab turish, Antidiuretik gormon faolligining oshishi va suvni ushlab turish kuzatiladi.

Asorati. NS natijasida Immunoglobulinlarning kamayishi sodir bo'ladi va bu tananing immunitet tizimini buzadi, natijada bemorda tez-tez respirator infeksiyalar, tonsillit, sinusit va turli yuqumli kasalliklar bilan takroriy kasallanishi kuzatiladi [93;-P.753-769,95;-P.2173-2180,118;-P.124-130]. Bundan tashqari transferrin (temir tashuvchisi) miqdorining kamayishi temir tanqisligi anemiyasiga olib keladi. Bemorlarda NSning steroidga chidamli variantida 5-10 yil ichida terminal surunkali buyrak yetishmovchiligiga o'tishi kuzatiladi.

Prognozi va profilaktikasi. Steroid terapiyaga yaxshi javob beradigan bemorlarda 95% buyrak funksiyasi buzilmasdan to'liq tiklanishga ega bo'ladi. Steroidga chidamli NSda prognoz ko'pincha yaxshi bo'lmaydi, chunki bunday bemorlarda surunkali buyrak yetishmovchiligi rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi.

Shu o'rinda ta'kidlash joizki, ba'zi holatlarda ASli bemorlar NS klinik belgilari bilan murojaat qiladilar va o'tkazilgan steroid terapiya oqibatida bemor umumiy ahvolini og'irlashuvi kuzatiladi. Bundan ko'rinadiki, steroid terapiyaga chidamli NS tashxisiga ega bo'lgan bemorlarga albatta immun-genetik va genealogik tekshiruv o'tkazish talab qilinadi.

Arterial gipertenziya Alport sindromining klassik turiga ega bo'lgan erkaklar va autosom-retsessiv nasllanuvchi ikkala jinsdagi bemorlarda kuzatiladi. Gipertenziyani kuchayishi surunkali buyrak yetishmovchiligining rivojlanib borishi bilan birga kechadi [95;-P.2173-2180,118;-P.124-130,141;-P.4-13]. O'g'il bolalarda buyraklar faoliyatining pasayishi 16-35 yoshda, kasallik sekin kechganda 45-65 yoshda terminal bosqichga yetadi.

Alport sindromida nefropatiya bilan birga 30-50% bemorlarda neyrosensor eshitish qobiliyati yo'qoladi (11;-C.75-80;67;-P.257-262,93;-P.753-769). Kasallikda eshitishni buzilishi dastlab yuqori chastotali tovush diapazoniga ta'sir ko'rsatib, vaqt o'tishi bilan o'sib boradi va ikkita mexanizm bilan kechadi 1. Koxlyar spiral boylamini shikastlanishi natijasida koxlear bazal membranasi cho'zilishi. 2. Bazal membrana cho'zilishi natijasida ichki quloq qon tomir devorini shikastlanishi, trofikasini buzilishi natijasida eshitish faoliyatini pasayishi, keyinchalik karlikkacha yetib boradi (11;-C.75-80).

Eshitish faoliyati pasayishi asosan erta balog'at yoshida kuzatilib, bolalik davrida eshitishdagi patologiya faqat yuqori chastotali tovushlarga xosdir. Eshitishni pasayish darajasini instrumental tekshiruv audiometriya apparati yordamida aniqlanadi [80;-P.1005-1007,116;-P.4946]. Alport sindromida turli darajadagi eshitishning buzilishi tufayli bemorlarda nutqdagi o'zgarishlar ham kuzatiladi. Alport sindromining X-xromosomaga bog'liq nasllanuvchi turida eshitish qobiliyatining buzilishi 25 yoshli erkaklarda 50,0% va 40 yoshda 90,0% aniqlanadi. Eshitish qobiliyatini o'zgarishi turlicha bo'lib, audiogrammada eshitish faoliyatini yengil darajada pasayshidan tortib to'liq karlikkacha namoyon bo'lishi mumkin [84;-P.152676].

Alport sindromida triada klinik belgilaridan uchinchisi bu turli ko'z patologiyalardir. Ko'z patologiyasining rivojlanishi, shu jumladan gavhar kapsulasi (old orqa lentikonus), xoroid (retinopatiya) asosan shox parda Bouman va Dessemet membranalar mexanik qarshiligining pasayishi bilan bog'liqdir [19;-C.76-80,50;-C.2-5,53;-C.1507-1525,72;-P.45-54,103;-P.66-71].

Alport sindromiga xos bo'lgan ko'zdagi patologiyalar ko'pincha qizlarda uchraydi. Ko'rish patologiyalari ichida oldingi lentikonus, ya'ni ko'z gavhari markzining oldinga siljishi va retinopatiya kuzatiladi. Ikkala patologiyada xam ko'rish faoliyati progressiv yomonlashuvi, qizarish, ko'zlardagi og'riqlar bilan namoyon bo'ladi [18;-C.354-355,19;-C.76-80,81;-P.1275-1286,150;-P.2163-2171]. Lentikonusning shakllanishi ko'rishning buzilishi bilan birga keladi, ba'zi hollarda lentikonus oqibatida kataraktning rivojlanishi gavhar kapsulasining o'z-o'zidan yorilishiga olib keladi [11;-C.75-80]. Periferik nuqtali retinopatiya ko'pchilik erkaklarda va X-xromosomaga bog'langan Alport sindromi bo'lgan ayollarning 25 foizida aniqlanadi va kasallikning autosom - retsessiv varianti bo'lgan bemorlar uchun ham xosdir [103;-P.66-71,139;-P.592-600]. Shox parda eroziyasi Alport sindromida kuzatilishi mumkin va bemorlarning o'n foizida o'smirlik davrida yaqqol namoyon bo'ladi xamda buyrak yetishmovchiligining erta boshlanishi bilan bog'liq tarzda kechadi[11;P.75-80].

Polimorfik shox parda distrofiyasi, ko'pincha fotofobiya, lakrimatsiya, ko'zda begona jismni sezish bilan namoyon bo'ladigan subendoteliyning Dessemet membranasining yupqalashishi bilan bog'liq va yuqori aniqlikdagi optik kogerent tomografiya, konfokal mikroskopiya yordamida ko'zning old kameradini tekshirish orqali tashxis qo'yish mumkin [18;-C.354-355,19;-C.76-80,81;-1275-1286,150;-P.2163-2171].

Ba'zi bemorlarda qizilo'ngach va bronx muskullari shilliq qavatlarida turli o'smalar kuzatilib, ushbu bemorlarda disfagiya, qusish, epigastral va kurak soxasida og'riq, bronxit va bronxial astma kabi kasalliklar kuzatiladi. Shuningdek, Alport sindrom bilan kasallangan bemorlarda dizembriogenez stigmalari, tishlar

diastemasi, ularning noto'g'ri shakllanishi, churralar (chov, kindik) va h.k. kuzatiladi [118;-P.124-130].

Alport sindromining boshqa klinik ko'rinishlari leomiomatoz (COL4A5 va COL4A6 genlaridagi o'zgarish natijasida rivojlanadi). AS ushbu klinik ko'rinishida asosan qon-tomir anomaliyalari: aortani kengayishi, tushuvchi aorta anevrizmasi, intratserebral va koronar arteriyalar anomaliyasi, mitral klapan prolapsasi, aorta klapani yetishmovchiligi va qorinchalararo to'siq nuqsonlari ham kuzatilishi mumkin [98;-P.1045-1051,124;-P.237-242].

§ 1.3. Bolalarda Alport sindromining zamonaviy tashxis usullari

O'tgan asrning yetmishinchi yillariga kelib tadqiqotchilarning turli guruhlari Flinter F.A va uning jamoadoshlari tomonidan ishlab chiqilgan eng ko'p qo'llaniladigan Alport sindromi tashxisi mezonlarini taklif qildilar, unga ko'ra, Alport sindromi tashxisini qo'yishda quyidagi 5 ta klinik va genetik mezondan uchtagacha asoslanadi (1.3.1-jadval) [56;-P.647. 80;-P.1005-1007]:

1. Oila a'zolaridan birida surunkali buyrak yetishmovchiligi, gematuriya yoki o'lim kuzatilishi.
2. Oila a'zolarida gematuriya yoki proteinuriya kuzatilishi.
3. Bemor nefrobiopstatning elektron mikroskopda nefron koptokcha bazal membranasidagi o'ziga xos o'zgarishlari.
4. Audiometriya bo'yicha bemorda eshitish qobiliyatini yo'qotish (tug'ma emas).
5. Ko'rishning tug'ma patologiyasi (old lentikonus va xokazo).

Bemorlarda buyrak biopsiyasini amalga oshirish invaziv bo'lib, bolalarda turli noqulayliklarni keltirib chiqaradi [97;-P.5-11]. Shuning uchun kasallikka to'g'ri tashxis qo'yish va davolash taktikasini tanlashda zamonaviy tashxis usullaridan bo'lgan molekulyar-genetik tekshiruvni keng qo'llash talab etiladi [97;-P.5-11,110;-P.687692,112;-P.163-174]. Chunki molekulyar - genetik test COL4A3, COL4A4 va COL4A5 genlar ketma-ketligini aniqlash yordamida ushbu genlardagi mavjud mutatsiyalar va polimorfizmlarni, ya'ni genlar nuqsonini ochib berishi

mumkin. Oqibatda Alport sindromi tashxisini patogenetik jihatdan to'liq tasdiqlash yoki inkor qilish imkoni yaratiladi [114;-P.100-108,146;-P.1910-1913].

1.3.1- jadval.

Alport sindromining tashxis mezonlari

Birlamchi gendagi tasdiqlangan patogen	Bemor yoki qarindoshlaridagi COL4A5	Bemorda ikki allelli COL4A3 yoki COL4A4	Geterozigotali COL4A3 yoki COL4A4
Quyidagi keltirilgan 1 mezon yoki bir necha mezon birgalikda:			
Ikkilamchi	Gematuriya Proteinuriya (siydikda albumin/kryeatinin>30g/g) KFT (Koptokcha filtratsiya tezligini) –pasayishi		
Qo'shimcha	Yuqori tovushli neyrosensor karlik Ko'z gavhari oldingi lentikonusi Nuqtali retinopatiya		

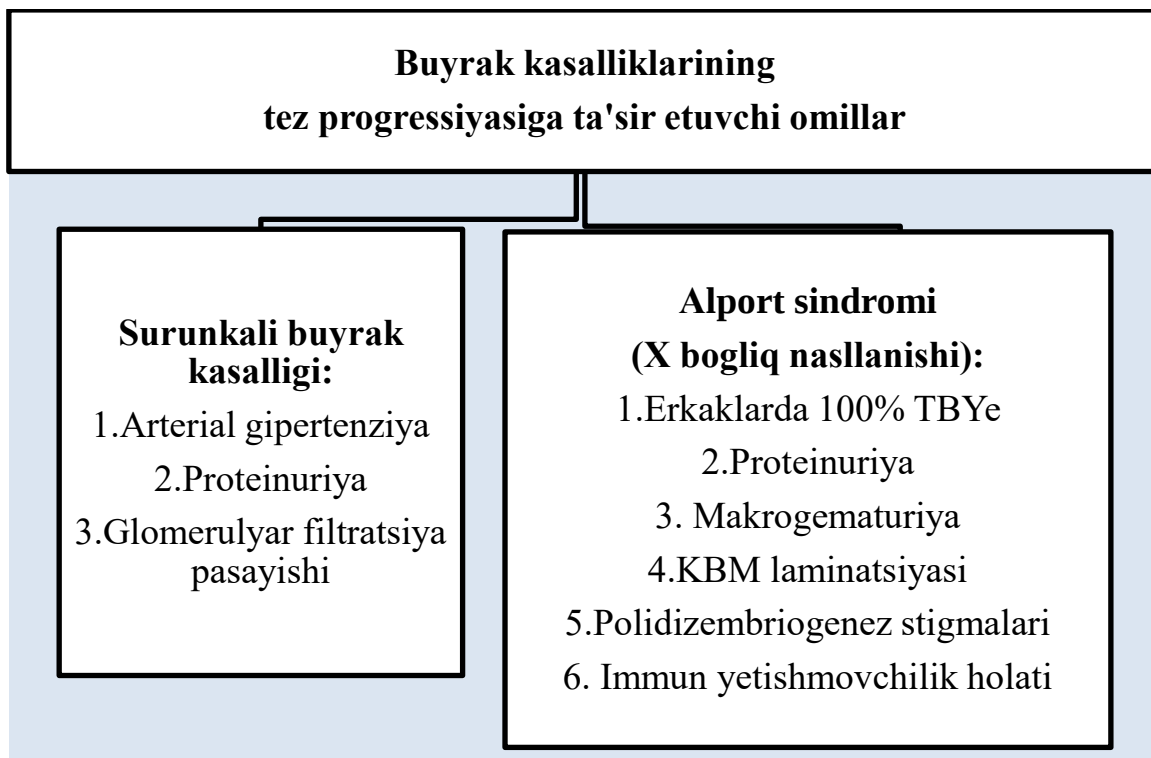
Alport sindromi tashxisi jarayonida pediatrlar, nefrologlar, urologlar, genetiklar ishtirok etadilar. Tekshiruv davomida klinik simptomlarning paydo bo'lishi bolaning yoshi, gematuriya, proteinuriya mavjudligi yoki yaqin qarindoshlarida surunkali buyrak yetishmovchiligi tufayli o'lim holati aniqlanganda Alport sindromiga shubha qilish mumkin. Alport sindromi taqqosiy tashxisi asosan glomerulonefrit nefritik shaklini va ikkilamchi nefropatiyalarni istisno qilishga qaratilgandir.

§ 1.4. Alport sindromi profilaktikasining zamonaviy usullari

Alport sindromi barcha buyrak kasalliklari bilan og'rigan bemor bolalarning olti sakkiz foizini tashkil qilib, irsiy nefritlarni kelib chiqishida asosan qarindoshchilik nikohidan dunyoga kelish, onadagi surunkali infeksiyon kasalliklar, onadagi TORCh infeksiyasi, ota-onadagi zararli odatlar, narkotik vositalar, teratogen dori vositalarini ota yoki ona tomonidan qo'llanilishi kabi omillar sabab bo'lishi mumkin [7;C.218,11;-C.75-80,31;-C.89-92].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, xozirgi vaqtda Alport sindromini erta tashxislash va davoni erta, ya'ni KFT pasayishidan oldin boshlash natijasida optimal natijalarga va bemordagi og'ir asoratlarni oldini olishga erishish mumkin

(Gross O. va boshq., 2020). Shu sababli, global tadqiqotlar ma'lumotlarini va Milliy buyrak Jamg'armasining buyrak kasalliklari natijalari sifati tashabbusi tavsiyalarini umumlashtirgan holda hozirgi vaqtda Buyrak kasalliklarining tez progressiyasiga ta'sir etuvchi omillar 1.4.1 - rasmda keltirilgan [53;-P.1507-1525].



1.4.1-rasm. Buyrak yetishmovchiligi progressiyasi omillari

Shuni ta'kidlash joizki, irsiy kasalliklarda ko'pincha polidisembriogenez stigmatalari kuzatiladi. Ushbu klinik simptomlar mavjud bo'lganda bemorda chuqur tekshiruvlarni o'tkazish talab qilinadi. Natijada erta yoshdagi bolalik davridayoq irsiy kasalliklar tashxislanishi va buning natijasida bemorlarda turli asoratlarni qo'shilmasdan turib davolashni olib borilishi natijasida bemorning uzoq umr ko'rishiga va nogironlik xatto o'lim holatini oldini olishga erishishiladi.

Irsiy nefropatiyalarni klinik kechishi turli mintaqalarda turlicha kechib, tarqalish chastotasi ham turlicha bo'lib yildan yilga bu ko'rsatkichlar o'zgarib turadi. Shuning uchun ham klinik jihatdan turli xil nefropatiyalar shaklida namoyon bo'luvchi irsiy nefritlarni, shu jumladan, Alport sindromi kechishining regional xususiyatlarini aniqlash bugungi kunda dolzarb bo'lib, bemorlarni davolashda zamonaviy adekvat usullarni qo'llash va surunkali buyrak

yetishmovchiligi progressiyasini erta oldini olishda muhim ahamiyat kasb etadi [7;C.218,31;-C.89-92,81;-P.1275-1286]. Alport sindromi dastlab mikro gematuriyadan boshlab, keyinchalik o'rtacha darajadagi albuminuriya, og'ir proteinuriya va KFTning pasayishi bilan ketma-ket bosqichlar bilan kechadi [130;-P.11414,140;-P.12065-12069,145;-P.3-15,150;-P.2163-2171].

Bosqichlar orasidagi interval xar bir bemorda individual holatda kechib, bunday xususiyat avvalo bemorni jinsiga hamda Alport sindromini qaysi varianti bilan kasallanishiga bog'liq holda kechadi. Kasallikni rivojlanish diapazoni turlicha bo'lib erta o'smirlik davridayoq terminal buyrak yetishmovchiligi rivojlanishi yoki keksalik davrida buyrak funksiyasi buzilishi kuzatilishi mumkin [130;-P.11414,140;-P.4-13,150;-P.2163-2171]. Buni bemorda tez-tez infeksiyon kasalliklar bilan kasallanishi (birlamchi va ikkilamchi immun yetishmovchilik holat), bemorda Alport sindromining qaysi variantini kuzatilishi, turli gen mutatsiyalari va boshqa omillarga bog'lash mumkin (Kashtan C. E., 2021). (1.4.1-jadval).

Alport sindromining turli nasllanish variantlarida terminal buyrak yetishmovchiligi rivojlanishining xavf omillari

Nasllanishi	Ta'sirlangan gen	Genetik holat	Izohlar	tBYe taxminiy xavfi
X bilan bog'langan holda nasllanishi	COL4A5	Gomizigot (erkak sub'ektlar)	tBYening rivojlanish tezligi va ekstrarenal namoyon bo'lish vaqti ko'p jihatdan genotipga bog'liq.	100%
		Geterozigot (ayollar)	Rivojlanish uchun xavf omillari: yalpi gematuriya, proteinuriya, KBMning qalinlashishi va laminatsiyasi	25%gacha
Autosom nasllanish	COL4A3yoki COL4A4	Retsessiv (gomozigot yoki aralash getyerozigota)	tBYe ning rivojlanish tezligi va ekstrarenal namoyon bo'lish vaqti ko'p jihatdan genotipga bog'liq	100%
Autosom digenik nasllanishi	COL4A3 yoki COL4A4, COL4A3, COL4A4,COL4A5	Dominant	Gematuriya. rivojlanish uchun xavf omillari: proteinuriya FSGS, KBM qalinlashishi va laminatsiya si oilada yoki bemorda NSK	Rivojlanish uchun xavf omillari bo'lgan odamlarda 20% yoki undan ko'p, xavf omillari bo'lmaganda <1%
		COL4A3 mutatsiyalari va COL4A4	Klinik kechishi autosom retsessiv nasllanishiga bog'liq	100% gacha
Digenik nasllanishi.	COL4A3, COL4A4 va COL4A4	COL4A3 mutatsiyalari va COL4A4	Klinik kechishi autosom dominant nasllanishiga bog'liq	20% gacha
		Mutatsiyalar COL4A5 va COL4A3 yoki COL4A4	Irsiy modeli Mendel bo'yicha nasllanmaydi	100%gacha (ta'sirlangan ekaklarda)

Izoh:.. NSK – neyrosensor karlik;
FSGS - fokal segmental glomeruloskleroz

II BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USLUBLARINING UMUMIY TAVSIFI

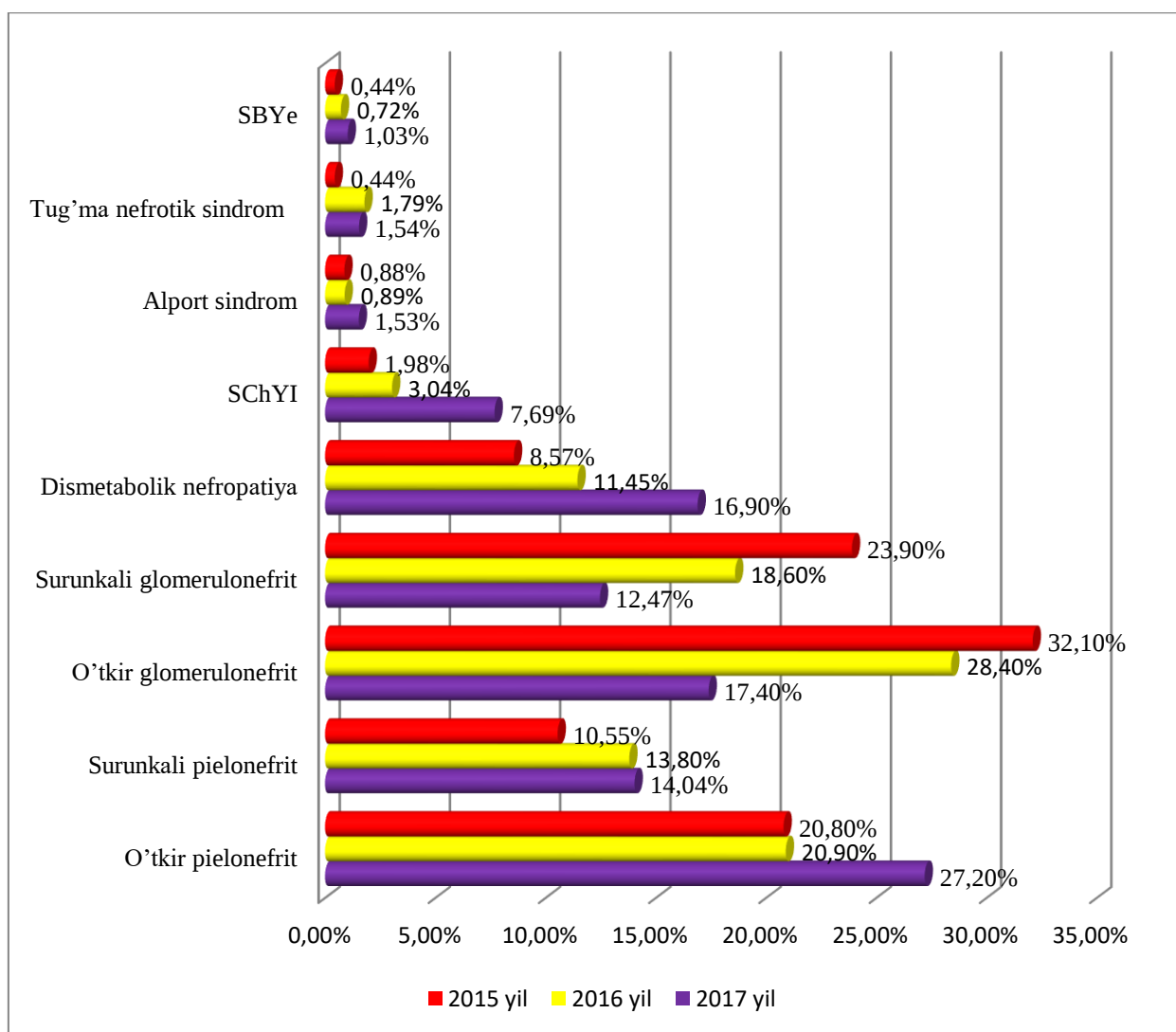
§ 2.1. Bemorlarning umumiy klinik tavsifi

Belgilangan vazifalarni xisobga olgan holda barcha nefrologik kasalliklarning nozologik guruhlardan Alport sindromi uchrash chastotasini, o'ziga xos klinik kechish xususiyatlarini aniqlash uchun Andijon viloyat bolalar ko'p tarmoqli tibbiy markaz nefrologiya bo'limida (VBKTTM bosh shifokor Raxmonov S.) 2015-2017 yillar davomida bolalar nefrologiyasi bo'limida stasionar davo olgan bemor bolalarning kasallik tarixlari retrospektiv tahlil qilindi.

Turli nozologik guruhga ega peshob ajratish tizimi patologiyasi bilan og'rigan bolalarning 1599 ta kasallik tarixini retrospektiv tahlili asosida jami: o'tkir pielonefrit 371(23,2%), surunkali pielonefrit 207(12,9%), o'tkir glomerulonefrit 407 (25,45%), surunkali glomerulonefrit 286(17,9%), dismetabolik nefropatiya 202 (12,63%), siydik chiqaruv yo'llari infeksiyasi (SChYI) 71(4,44%), tubulopatiyalar 4(0,25%), tug'ma nefrotik sindrom 21 (1,31%), surunkali buyrak yetishmovchiligi 12(0,75%), Alport sindromi 18 (1,12%) ni tashkil etdi.

Ma'lumotlarga ko'ra bu yillar davomida nefrologik kasalliklar tarkibida pielonefritning umumiy ulushi 36,1%ni tashkil etdi. Aksincha, glomerulonefritning ulushi - o'tkir 32,1% dan 17,4% gacha va surunkali 23,9% dan 12,4% gacha kamaydi. Ushbu yillar davomida glomerulonefritning umumiy ulushi 43,4% ni tashkil etdi va pielonefritning umumiy ulushidan (36,1%) ortiq bo'ldi. Tatqiqotlarimiz shuni ko'rsatdiki, buyrak kasalliklari nozologiyasining umumiy tuzilmasida siydik yo'llari infeksiyalari ulushi ham ortib borganligi (2015 yildagi 1,98% dan 2017 yilda 7,7% gacha) aniqlandi (2.1.1.rasm).

Bundan tashqari dismetabolik nefropatiyalarning ulushi ham 2015 yildagi 8,57 % dan 2017 yilda 16,9% gacha, ya'ni ikki barobarga ortgan. Ushbu hol dismetabolik nefropatiyalar ortib borishiga turli: irsiy omillar,



2.1.1-rasm. Buyrak kasalliklarining nozologik tuzilishi

Shuningdek, pielonefritning ikkilamchi shakllari rivojlanishiga asosan metabolik nefropatiyalar sabab bo'lishi mumkin. Farg'ona vodiysida barcha nasliy nefropatiyalar, shu jumladan, Alport sindromi, tubulopatiyalar va tug'ma nefrotik sindrom tashxisli bemorlar ko'rsatkichi 2015-2017 yillar davomida o'sib borib, barcha bemorlarning 2,76%ni tashkil etdi. Ulardan Alport sindromi yillar davomida 0,88%, 0,89%, 1,53% ni tashkil qilib, bu holatni genetik mutatsiyaga olib kelishi mumkin bo'lgan omillar, jumladan onaning homiladorlik davrida virusli infeksiyalar, TORCh infeksiyalari bilan kasallanishi, teratogen dori preparatlarini iste'mol qilishi, ota-onaning qarindoshchilik nikohi, tamaki chekish, spirtli ichimliklar istemol qilishi, noqulay ekologik muhit ta'siri deya izohlash mumkin. Ushbu omillar ta'siri natijasida organizmda genlarning patologik

mutatsiyasi sodir bo'ladi va ularning o'zgarishi (genlar dislokatsiyasi, gendagi nukleotidlar ketma-ketligini buzilishi) kuzatiladi. Shuningdek, qarindoshchilik nikohi natijasida genotipik yashirin gen kasalliklari fenotipik namoyon bo'lishi yuz berib, genetik kasalliklarni ortishiga sabab bo'ladi.

Alport sindromi tashxisini qo'yishda quyidagi: klinik-anamnestik (siydik rangini o'zgarishi, arterial bosim ortishi, bosh og'rig'i), laborator (umumiy siydik tahlilida mikro yoki makrogematuriya, proteinuriya, slindruriya, biokimyoviy qon tahlilida mochyevina, kryeatinin miqdori ortishi), UTT: buyraklarda turli nefropatiyalar sur'ati, audiogrammada ikki tomonlama eshitish (tug'ma emas) patologiyalari aniqlanishi yoki ko'zdagi tug'ma patologiyalar mavjudligi, anamnezidan qarindoshlaridan birida buyrak yetishmovchiligidan nobud bo'lish kabi ma'lumotlarga asosan tashxis qo'yilgan. Shuningdek, retrospektiv tahlil jarayonida aniqlangan glomerulonefrit (o'tkir-407 va surunkali-286. Jami-693) tashxisi bilan davolangan bemorlar kasallik tarixi keng qamrovli tarzda tahlil qilindi. Tekshiruv ma'lumotlariga ko'ra, o'tkir glomerulonefrit (O'GN) nefritik sindrom – 265 nafar (65,0%), o'tkir glomerulonefrit nefrotik sindromi-102 nafar (25,0%) va 40 nafar bolada (10,0%) o'tkir glomerulonefrit nefrotik sindrom gematuriya va gipertenziya bilan. Surunkali glomerulonefrit nefrotik shakli- 203 nafar (71,0%), Surunkali glomerulonefrit (SGN) aralash shakli - 53 nafar (18,5%), gematurik shakli - 30 nafar (10,5%) ni tashkil etdi. Ushbu bemorlar kasallik tarixini retrospektiv tahlil qilish natijasida Alport sindromiga xos klinik-anamnestik va laborator va instrumental tekshiruvda patologik o'zgarishlar mavjud bo'lgan kasallik tarixlarini tanlab oldik: Alport sindromi O'GNda 3 nafar va SGNda 3 nafar aniqlandi. Bu kasallik tarixlarida bemorda doimiy gematuriya, eshitish faoliyatidagi o'zgarish, ko'zdagi turli patologiyalar, kamida bitta oila a'zosida yoki qarindoshlarida buyrak faoliyatining buzilishi kabi ma'lumotlar aniqlandi. Ushbu bemorlarda asosiy tashxis bo'yicha qilingan standart davo muolajalari samarasi ham kam bo'lgan va turg'un gematuriya yoki proteinuriya saqlangan holda kasalxonadan chiqarilgan (2.1.1-jadval).

Glomerulonefrit turli shakllarining tuzilish xususiyatlari

O'tkir glomerulonefrit						Surunkali glomerulonefrit					
Nefrotik sindrom		Nefritik sindrom		Nefrotik sindrom gematuriya va gipertenziya bilan		Nefrotik shakl		Gematurik shakl		Aralash shakl	
Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
102	25	265	65	40	10	203	71	30	10.5	53	18.5
Alport sindromi aniqlanishi 3 ta holat						Alport sindromi aniqlanishi 3 ta holat					

Shunday qilib, retrospektiv tahlil natijasida aniqlangan Alport sindromi tashxisli bemorlar kasallik tarixi jami $18+6=24$ nafarni tashkil etdi.

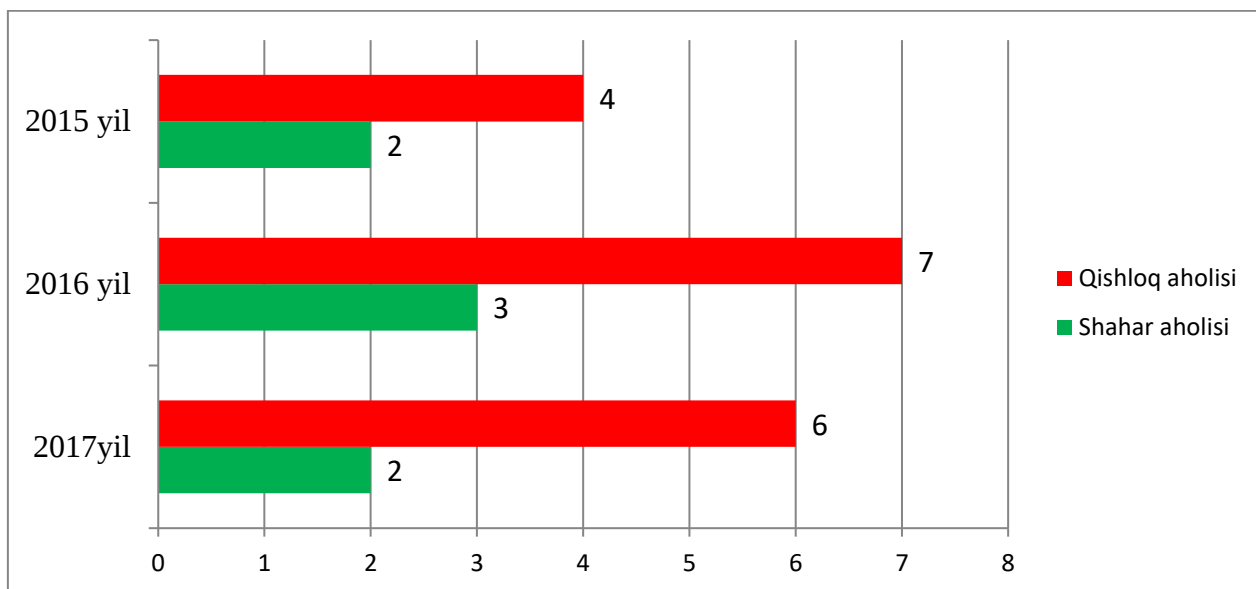
Retrospektiv tahlil ma'lumotlari Alport sindromining kechikkan tashxisi va yashirin debyutini tasdiqlaydi. Bunday bemorlarda Alport sindromi kech tashxislanganligi sababli konservativ terapiya davomiyligi qisqa bo'lib, kasallik progressiyasi oqibatida tez nobud bo'ladilar. Retrospektiv tahlil natijasida aniqlangan AS tashxisli barcha bemorlarning yoshi va jinsi bo'yicha xususiyatlari quyidagicha bo'ldi (2.1.2-jadval).

Alport sindrom tashxisli bolalarning yoshi va jinsi bo'yicha taqsimlanishi %

№	Bemorlarning yoshi	O'g'il bola		Qiz bola		Jami	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1.	1-5 yosh	2	8,5	-	-	2	8,5
2.	6-10 yosh	12	50	-	-	12	50
3.	11-14 yosh	4	16,7	6	25,0	10	41,7
	Jami	18	75	6	25,0	24	100

Ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, bemorlar orasida o'g'il bolalar ustunlik qildi (75,0%), bu qizlar ulushidan (3:1) sezilarli darajada ortiq. Bemorlarning eng

ko'pi 6-10 yoshga to'g'ri keldi - 12 bola (50%). Tekshirilgan bolalar orasida o'g'il bolalar ulushining ustunligi irsiylanishning X-xromosomaga bog'liq dominant turini ko'rsatdi. Alport sindromi tashxisi qo'yilgan bemor bolalar kasallik tarixi tahlili shuni ko'rsatdiki, kasallikning qayd qilinishi qishloqlarda (17 nafar)-71,0%, shaharga (-7 nafar) – 29,0% nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi (2.1.2-rasm).



2.1.2- rasm. Alport sindromi tashxisli bemorlarni yashash joyiga nisbatan taqsimlanishi (n=24)

Retrospektiv tahlil natijalari ma'lumotlariga ko'ra Alport sindromi bilan kasallangan bolalarning onalarida quyidagi patologiyalar nazorat guruhidagi onalarning bolalariga nisbatan yuqori foizni tashkil etdi (2.1.3- jadval).

2.1.3- jadval.

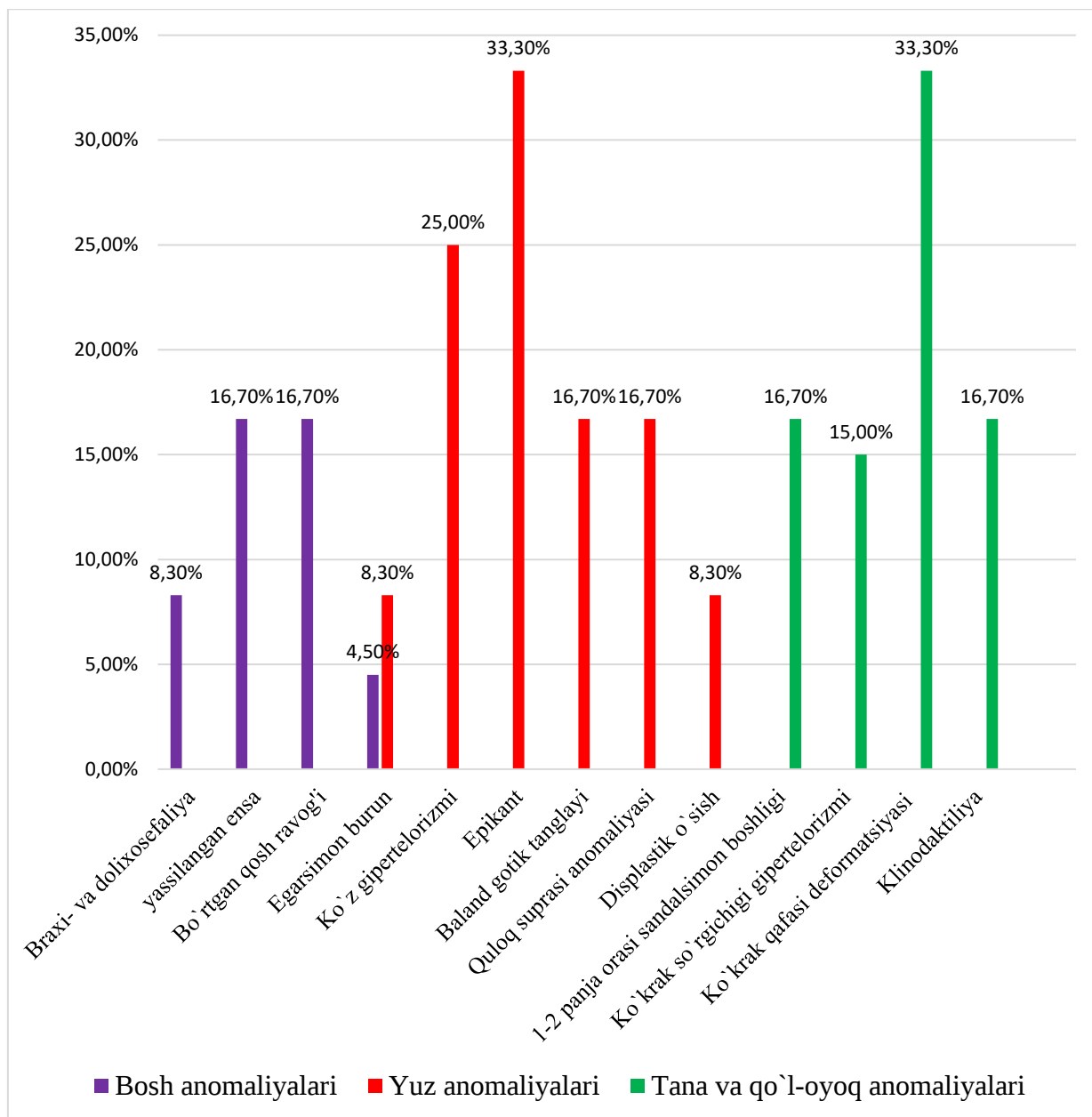
Alport sindromli bemorlar onalarining akusherlik anamnezi $M \pm m$, %

Nozologik birliklar ro'yxati	Alport sindromli bolalarning onalari, n =24		Sog'lom bolalarning onalari, n =25		X^2	
	abs	$M \pm m, \%$	Abs	$M \pm m, \%$	X^2	P
Homiladorlik davri:						
-homiladorlik gipertenziv holatlari	6	$25 \pm 8,84$	5	20 ± 8	0,176	0,675
- homiladorlik 1-yarmida qon ketishi	2	$8,33 \pm 5,64$	1	$4 \pm 3,92$	0,400	0,609

Ekstragenital kasalliklar:						
- yurak-qon tomir	5	20,83±8,29	3	12±6,5	0,699	0,463
- oshqozon-ichak trakti	6	25±8,84	5	20±8	0,176	0,675
- endokrin	7	29,17±9,28	6	24±8,54	0,168	0,682
- buyrak va siydik yo'llari	12	50±10,21	8	32±9,33	1,642	0,200
- boshqa: allergologik, gematologik	8	33,33±9,62	7	28±8,98	0,164	0,686
Bolaning tug'ilish jarayoni:						
- nomutanosib tug'ilish	8	33,33±9,62	5	20±8	1,117	0,291
- sust to'lg'oq	9	37,5±9,88	7	28±8,98	0,503	0,478
- homila distressi	10	41,67±10,06	8	32±9,33	0,492	0,483
-kindik tizimchasi o'ralishi	6	25±8,84	4	16±7,33	0,611	0,496
- homila gipoksiyasi	12	50±10,21	10	40±9,8	0,495	0,482
-chaqaloq asfiktsiyasi	14	58,33±10,06	12	48±9,99	0,525	0,469
- kichik vazn bilan tug'ilish (<2500 gr)	10	41,67±10,06	6	24±8,54	1,738	0,187

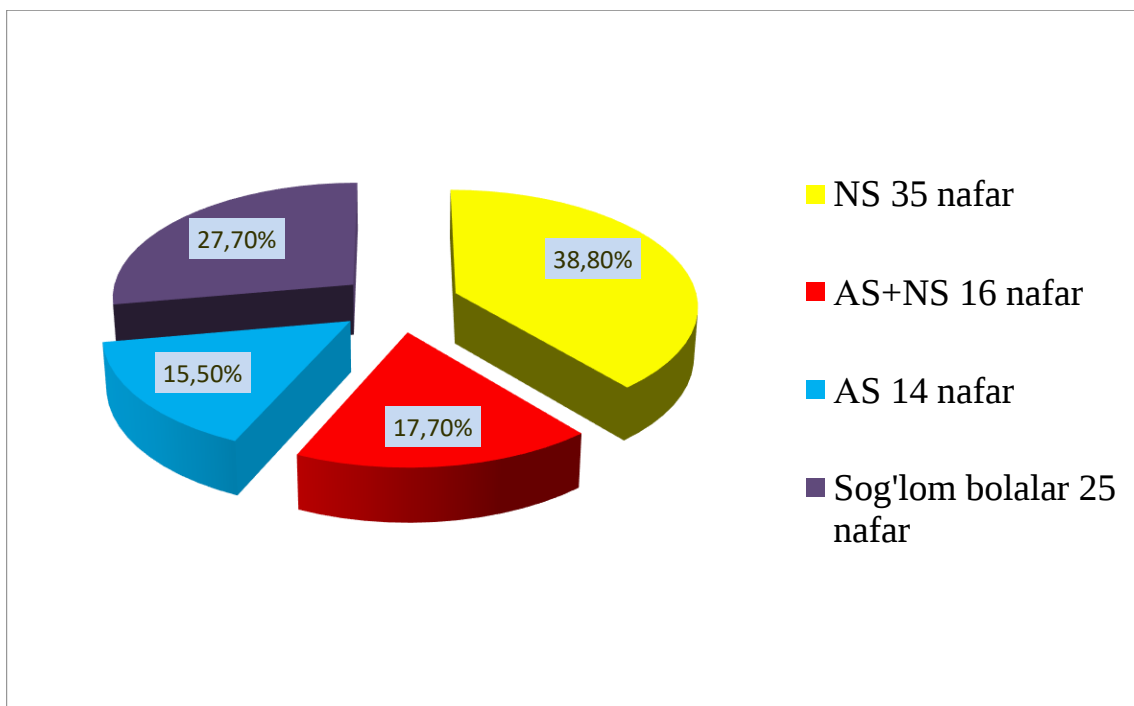
Peshob ayrish, yurak-qon tomir, endokrin tizimi patologiyalari hamda ona tomonidan homiladorlik gipertenziv holatlari va sust to'lg'oq, tug'ish jarayonidagi turli asoratlar, bola tomonidan: homila gipoksiyasi, bolada kindik tizimchasiga o'ralishi natijasida va boshqa sabablarga ko'ra asfiksiya hamda yo'ldosh ko'chishi kabi patologik holatlar mavjudligi aniqlandi.

Alport sindromi tashxisida dizembriogenez stigmlarini aniqlash ayniqsa muhim o'rin tutadi (2.1.3-rasm). Kasallik rivojlanishi jarayonida dizembriogenez stigmlarini uchrash chastotasi bo'yicha yassilangan ensa, bo'rtgan qosh ravog'i, ko'z va ko'krak so'rg'ichi gipertelorizmi, epikant, quloq supراسi anomaliyasi, tanglayni chuqurligi, 1-2 barmoqlar orasi sandal bo'shligi, ko'krak qafasi deformatsiyasi, klinodaktiliya kabi simptomlar yuqori foizni tashkil etdi ($P>0,001-0,01-0,05$).



2.1.3-rasm. Alport sindromida dizembriogenez stigmalari

2021-2024 yillar mobaynida 3 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan 65 nafar bolalarda prospektiv tadqiqot olib bordik. Ular: 1-guruh - nefrotik sindrom (NS) (Surunkali glomerulonefrit) - 35 nafar, 2-guruh - Alport sindromida yaqqol nefrotik sindrom mavjudligi (AS+NS)-16 nafar, 3-guruh - Alport sindrom (AS)-14 nafar. Nazorat guruhi uchun 25 nafar xuddi shu yoshdagi sog'lom bolalar tanlab olindi. Nazorat guruhidagi bolalar oxirigi 6 oy mobaynida virusli yoki bakterial kasalliklar bilan kasallanmagan surunkali infeksiya o'choqlari yo'q, ichki a'zolarida surunkali patologiyasi bo'lmagan bolalar bo'ldi (2.1.4-rasm).



2.1.4-rasm. Tadqiqotda ishtirok etgan bolalar taqsimlanishi (n=90)

Tadqiqot bazasi: Andijon davlat tibbiyot instituti Gospital pediatriya kafedrası (rektor, prof. Madazimov M.M), Andijon viloyat bolalar ko'p tarmoqli tibbiy markazi bolalar nefrologiyasi bo'limi (VBKTTM bosh shifokor Normatov N.T). Bolalar tadqiqotga jalb qilinishidan oldin ota-onalariga yoki ularning vasiylariga tadqiqot jarayonlari tushuntirildi va ulardan rozilik olindi.

Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarga Alport sindromi tashxisini qo'yish Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Andijon viloyati filiali qoshidagi Skrining markazi bilan tuzilgan shartnoma (№11-24) bo'yicha genetik shifokor tekshiruvi maslahati asosida amalga oshirildi. Bemorlar yoshi, kasallikning og'irlik darajasi, fon kasalliklar mavjudligi va umuman kasallikni kechish xususiyati bo'yicha tanlab olindi. 1-guruhda (NS) o'g'il bolalar 24 nafar (69%) va qiz bolalar 11 nafar (31%) ni, 2-guruhda (AS+NS) o'g'il bolalar 14 nafar (88 %), qiz bolalar 2 nafar (12%) ni, 3-guruhda (AS) o'g'il bolalar 11 nafar (79%) ni, qiz bolalar 3 nafar (21%) ni tashkil etdi. Tadqiqotdagi guruhlar solishtirilganda 2-chi guruhda o'g'il bolalar (88%) boshqa guruhlariga nisbatan ko'p ekanligi aniqlandi (2.1.4-jadval).

Tekshirilgan bolalarni yoshi va jinsi bo'yicha taqsimlanishi (n=65) M±m

Jinsi	Jami, n=65								
	NS n=35			AS+NS, n=16			AS, n=14		
	abs	M±m,%	p	Abs	M±m,%	p	Abs	M±m,%	p
O'g'il	24	68,57±7, 85	$\chi^2 = 4,829;$ $p = 0,028$	14	87,5±8, 27	$\chi^2 = 9,000;$ $p = 0,003$	11	78,57±10, 97	$\chi^2 = 6,000;$ $p = 0,014$
Qiz	11	31,43±7, 85		2	12,5±8, 27		3	21,43±10, 97	
P	$\chi^2 = 2,218; p = 0,330$								
Yoshi: 3-18 yosh	35	100±0	SX	16	100±0	SX	14	100±0	SX
P	SX								

Izoh: NS- Nefrotik sindrom, AS-Alport sindrom SX-Statistika xisoblanmaydi.

Olingan natijalarga ko'ra shuni aytish mumkinki, AS asosan o'g'il bolalarda ko'proq uchradi va kasallik debyuti erta kuzatilib, og'irroq klinik simptomlar og'ir kechdi. Barcha ASli bemorlar guruhlarida (AS+NS), (AS) o'g'il bolalar qizlardan 5 marta ko'proqni tashkil etdi. Biz tomondan aniqlangan ko'rsatkichlar adabiyot ma'lumotlariga mos keldi, adabiyotlarda ham o'g'il bolalarda ASning uchrash chastotasi yuqorili ta'kidlangan [11;-C. 75-80].

Tadqiqot olib borish jarayonida 3-18 yoshdagi bolalar kontingentini tanlashimizga ularning immun tizimidagi fiziologik xususiyatlari sabab bo'ldi. Shu bilan birga, Alport sindromini shu yoshlar oralig'ida maksimal uchrashi asos bo'ldi. AS+NS bolalar guruhida kasallik klinik kechish davomiyligi maksimal 13 yilni tashkil etib, kasallik o'rtacha namoyon bo'lish yoshi 5 yoshni, kasallik 4 yoshgacha minimal namoyon bo'ldi, kasallikning o'rtacha kechish davomiyligi 6,36±1,02 yilni tashkil etdi; ASli guruhdagi bolalarda kasallik klinik

kechish davomiyligi maksimal 13 yilni tashkil etib, kasallik o'rtacha namoyon bo'lish yoshi 5,5 yoshni, minimal kasallik 3 yoshgacha namoyon bo'ldi, kasallikning o'rtacha kechish davomiyligi $6,42 \pm 1,37$ yilni tashkil etdi. Nazorat guruhi buyrak patologiyasi bo'lmagan 25 nafar sog'lom boladan (14 nafar o'g'il bola va 11 nafar qiz bola (mos ravishda 56 % va 44 %) 3 yoshdan 18 yoshgacha bo'lib, bu asosiy guruh ko'rsatkichlariga mos keladi (2.1.5-jadval).

2.1.5-jadval.

Alprot sindromli bemorlarning yoshi va jinsi bo'yicha taqsimlanishi
(n = 30, AS=14, AS+NS=16) $M \pm m$

Parametrlar (n%)		Erta yosh	Maktab gacha yosh	Kichik maktab yoshi	O'rta maktab yoshi	O'smir - lik	Umu miy
O'g'il bolalar	Soni	1	8	5	6	5	25
	P	$\chi^2 = 5,200; P = 0,267$					
	O'g'il bolalar orasida %	4,00	32,00	20,00	24,00	20,00	100,00
	AS bilan kasallangan barcha bolalarning %	3,33	26,67	16,67	20,00	16,67	83,33
Qiz bolalar	Soni	0	0	2	0	3	5
	P	$\chi^2 = 0,200; P = 0,655$					
	Qiz bolalar orasida %	0,00	0,00	40,00	0,00	60,00	100,00
	AS bilan kasallangan barcha bolalarning %	0,00	0,00	6,67	0,00	10,00	16,67
	P	$\chi^2 = 6,214; P = 0,184$					
Barchasi	Soni	1	8	7	6	8	30
	%	3,33	26,67	23,33	20,00	26,67	100,00

Izoh:.. erta yosh - 1-3 yosh; maktabgacha - 4-6 yosh; kichik maktab yosh- 7-11 yosh; o'rta maktab yosh - 12-15 yosh; o'smir - 16-18 yosh.

Kasallik davomiyligi keng doirada o'zgarib turdi: NS tashxisli bemorlar guruhida kasallik klinik kechishi davomiyligi bemorlarimizda maksimal 8 yilni tashkil etib, o'rtacha namoyon bo'lish yoshi 5 yoshni, maksimal tarzda kasallik 3-yoshgacha namoyon bo'ldi, va o'rtacha kasallik davomiyligi $4,96 \pm 0,34$ yilni tashkil etdi (2.1.6.-jadval).

**Nefrotik sindromli bemorlarning yoshi va jinsi bo'yicha taqsimlanishi
(n = 35)**

Parametrlar (n%)		Erta yosh	Maktab gacha yosh	Kichik maktab yoshi	O'rta maktab yoshi	O'smrlik	Umu Miy
O'g'il bolalar	Soni	0	5	12	7	0	24
	P	$\chi^2 = 3,250$; P = 0,197					
	O'g'il bolalar orasida %	0,00	20,83	50,00	29,17	0,00	100,00
	NS bilan kasallangan barcha bolalarning %	0,00	14,29	34,29	20,00	0,00	68,57
Qiz bolalar	Soni	0	1	7	2	1	11
	P	$\chi^2 = 9,000$; P = 0,029					
	Qiz bolalar orasida %	0,00	9,09	63,64	18,18	9,09	100,00
	NS bilan kasallangan barcha bolalarning %	0,00	2,86	20,00	5,71	2,86	31,43
Barchasi	P	$\chi^2 = 3,401$; P = 0,334					
	Soni	0	6	19	9	1	35
	%	0,00	17,14	54,29	25,71	2,86	100,00

Izoh:.. erta yosh- 1-3 yil; maktabgacha yosh - 4-6 yosh; kichik maktab yosh7-11 yosh; o'rta maktab yosh - 12-15 yosh; o'smir - 16-18 yoshi.

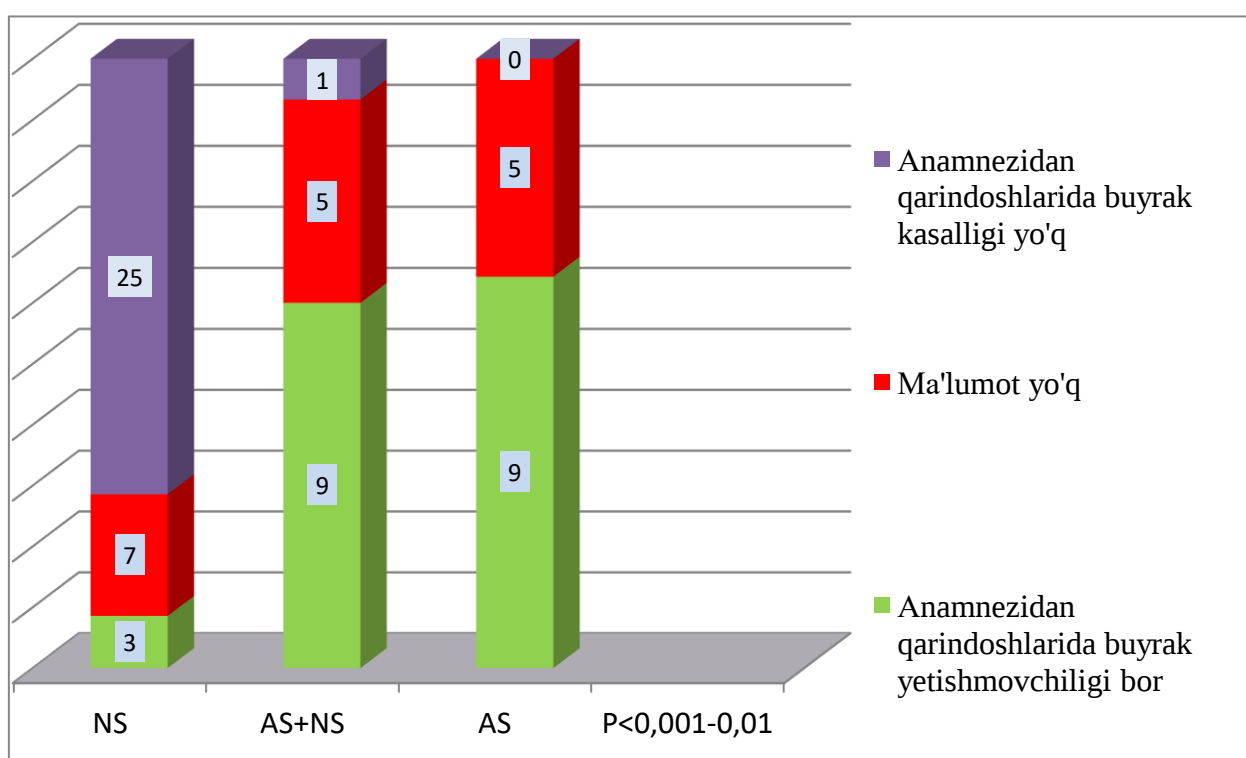
Kuzatuvimizdagi bemorlarda KFT natijalariga ko'ra buyrak funksional holatini aniqladik. Buyrak funksiyasi buzilishlari NS – 7 (10,76 %), AS+NS –14 (21, 54%), AS- 10 (15,38 %) nafar bemor bolalarda kuzatildi. AS+NS guruhidagi bemorlarda SBYe ko'rsatkichi (87,5%) boshqa guruhlariga nisbatan yuqori bo'ldi $P < 0,001$ (2.1.7-jadval).

Buyrak faoliyati buzilgan bemorlarni guruhlarda taqsimlanishi**n=65, M±m, %**

Tadqiqot guruhlari	Barcha bemorlarga nisbatan, %		Gruhdagi bemorlar ga nisbatan, %		P	Guruhda gi bemorlar soni
	Abs	M±m, %	Abs	M±m, %		
NS	7	10,77±3,84	7	20±6,76	$\chi^2 = 24,084;$ $p = 0,000$	35
AS+NS	14	21,54±5,1	14	87,5±8,27		16
AS	10	15,38±4,48	10	71,43±12,07		14
Jami	31	47,69±6,2	31	47,69±6,2		65

Izoh:. NS-Nefrotik sindrom, AS-Alport sindromi.

Bemorlarda buyrak kasalliklarini uchrash chastotasi bo'yicha genealogik anamnezni o'rganish natijalari 2.1.5-rasmda ifodalangan ($P < 0,01-0,001$).



2.1.5-rasm. Tekshirilgan bemorlar qarindoshlarida buyrak yetishmovchiligi aniqlanish holati

Rasm ma'lumotlariga ko'ra, kuzatuvimizdagi bemorlar anamnezidan qarindoshlarida SBYe mavjud holatlari NS- 3 nafar (8,5%), AS+NS- 9 nafar (56%), AS-9 nafar (64%) tashkil etib, barcha AS tashxisli (AS+NS, AS)

bemorlarda genealogik anamnezi kasallikni nasldan-naslga xarakteri yuqori ekanligini ko'rsatdi. Bizning ilmiy tadqiqotimiz jarayonida Alport sindromi tashxisi qo'yilgan bemor bolalar kasallik tarixi 3 yillik ma'lumotlari retrospektiv tahlilida bemorlarni davolashda proteinuriya yoki ba'zi hollarda mikroalbuminuriya paydo bo'lgunga qadar angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitori qo'llanilmagan. Oqibatda bemorlarda progressiv buyrak yetishmovchiligi kuzatilgani ma'lum bo'ldi. 2021 yildan boshlab Alport sindromi tashxisi erta qo'yilgan bemorlarga angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitori (AAFI) qo'llashimiz natijasida progressiv buyrak yetishmovchiligining kechiktirilishiga erishildi. Bundan ko'rinadiki, Alport sindromida AAFI bilan davolashning terapevtik samaradorligi aynan kasallikni erta tashxislash bilan tubdan bog'liqdir. Demak, Alport sindromi bilan og'rigan bemorlarda AAFI bilan davolash buyrak funksiyasi pasayishi boshlanishidan oldin qollanilganda yuqori samarali bo'lib, buyrak transplantatsiyasi muolajasiga bo'lgan ehtiyojni o'n yillar davomida kechiktirishi mumkin.

§ 2.2. Tekshiruv usullari

Tadqiqot ikki bosqichda olib borildi. I bosqichda nefrologik nozologiyaga oid bemor bolalar kasallik tarixlari retrospektiv tahlil qilindi. II bosqichda tanlab olingan bolalar kontingenti prospektiv tahlil qilinib, klinik-anamnestik, laborator, funksional, immunologik va immun-genetik tyekshiruvlar o'tkazildi. Bemorlarga Alport sindromi tashxisi XKT-10 (NQ87,8) bo'yicha qo'yildi va hozirgi kunda Butun jahon nyefrologlari Hamjamiyati olimlari tomonidan tan olingan va Flinter F.A rahbarligida ishlab chiqilgan Alport sindromining keng tarqalgan tashxis mezonlari asosida shakllantirildi. Unga ko'ra, Alport sindromi tashxisini qo'yishda quyidagi 5 ta klinik va genetik mezondan 3tasiga asoslanadi [80;-P.1005-1007]:

1. Oilada surunkali buyrak yetishmovchiligi, gematuriya, o'lim kuzatilishi.
2. Oilada gematuriya yoki proteinuriya.
3. Nefrobiopstatning elektron mikroskopda nefron koptokcha bazal membranasidagi o'ziga xos o'zgarishlari.
4. Audiometriya bo'yicha eshitish qobiliyatini yo'qotish (tug'ma emas).
5. Ko'rishning tug'ma

patologiyalari (old lentikonus, miopiya).

Ma'lumki NS ning tashxisi Jaxon standartlari bo'yicha proteinuriya, gipoalbuminemiya, disproteinemiya, giperxolestyerinemiya hamda periferik shishlar ISKDC, APN [(1974-2002)]ga asoslandi. APN (Arbeitsgemeinschaft fur Paediatric Nephrology), ISKDC (International study of Kidney Disease In Children) (1974-2009) ko'rsatmasiga binoan nefrotik sindromli bolalarda biopsiya o'tkazilmasdan qo'yiladi. Biz ham kuzatuvimizdagi bemorlarga yuqoridagilarga asoslanib klinik tashxisni shakllantirdik. Buyrak funksional holatini baholashda nefron koptokcha filtratsiya tezligi (KFT) aniqlandi. (<https://medicalc.pro/mdrd>): $KFT (ml/daq/1,73 m^2) = K \times bo'y \text{ uzunligi (sm)} / qondagi \text{ kryeatinin (mmol/l)}$ Bu erda K 13 yoshdan ortgan bolalar uchun $k=0,0616$ 3 yoshgacha bo'lgan bolalar uchun $K=0,0313$ KFT quyidagi bosqichlarga bo'linadi:

I - nefropatiya belgilari va normal KFT 90 ml / min dan ortiq;

II - nefropatiya belgilari va KFTning 89-60 ml / min gacha biroz pasayishi;

III A - KFTning 59-45 ml / min gacha o'rtacha pasayishi;

III B - KFTning 44-30 ml / min gacha sezilarli pasayishi;

IV - KFTning 29-15 ml / min gacha keskin pasayishi;

V - KFT 15 ml / min dan kam bo'lgan terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi.

Tadqiqot olib borilayotgan barcha bolalarda qon va siydik umumiy klinik tahlillar o'tkazildi. Qonning biokimyoviy tahlili umumiy oqsil va oqsil fraksiyalari, koagulogramma, mochyevina, kreatinin, umumiy xolestyerin va kalsiy miqdorini aniqlash bilan bajarildi. Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlar umumiy klinik laborator, biokimyoviy, immunologik va ummun-genetik tahlillar Andijon VBKTTM va Evrolab laboratoriyalarida shartnomalar (№-206-2022, №-101-2021) asosida amalga oshirildi.

Immunologik uslublar. Bemorlarda immun statusni baholash Antigen bog'lovchi limfotsitlar (ABL)-buyrak (%), ABL-o'pka (%), C3, C4 komplement komponentlari (g/l), immun-genetik -IL-2 (pg/ml), HLA (I va II-sinf) ko'rsatkichlarini tekshirishni o'z ichiga oldi. Antigen bog'lovchi limfotsitlar

(ABL)ni aniqlash F.Yu.Garib va hammualiflar bo'yicha bilvosita rozetka hosil qilish uslubi bilan amalga oshirildi (Гариб Ф.Ю. Клиническая ценность определения АСЛ у больных брюшным тифом и другими заболеваниями. Метод. Рек. Ташкент. 1990). C3 va C4 komplement komponentlari immunoturbidimetriya usuli yordamida aniqlandi (Jacobs D., DeMott W., Oxley D. Laboratory test handbook, Lexi-comp. 2004, pp. 328-329). Qon zardobida IL-2ni aniqlash ferment indikatorini sifatida yeqqalampir peroksidazasi qo'llanilgan holda qattiq fazali immunferment tahlilning "sendvich" usuliga asoslangan immunferment tahlil (IFT) uslubi bilan bajarildi (Sankt-Peterburg. "Proteinli kontur" va "Sitokin" mahsuloti) (Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т. А., Нуриева Е.И.// Метод. рекомендации. Ташкент-2004. - С.16).

HLA turini aniqlash uchun molekulyar -genetik usul qo'llanildi. Molekulyar genetik HLA turlashda Polimer zanjir reaksiyasi (PZR) usuli qo'llaniladi, uning birinchi bosqichi sof genomik DNKni (to'liq qondan, leykotsitlar suspenziyasidan, to'qimalardan) olishdir. PZRdan so'ng, takroriy nusxalash paytida ko'p miqdordagi DNK bo'laklari olinadi, ularni vizual ravishda baholash mumkin. Amaldagi namunalarni standartlashtirish tufayli molekulyar HLA tiplash serologik tiplashdan ko'ra aniqroqdir. Bundan tashqari, u ko'proq ma'lumot (ko'proq yangi DNK allellari) va yuqori darajadagi tafsilotlarni beradi, chunki u nafaqat antigenarni, balki hujayrada qaysi antigen mavjudligini aniqlaydigan allellarni ham aniqlash imkonini beradi (Burkitbaev J.K., Turganbekova A.A., Abdraxmanova S.A. Opredelenie spetsifichnosti HLA sistemi molekulyarno-geneticheskim metodom sprimeneniem sikvens-spetsificheskix praymerov. Metod. rekomendatsii. 2019 g. S.27).

Instrumental tekshiruv usullari. Kuzatuvdagi bolalarda instrumental tekshiruvlar: UTT, EKG va audiometriya tekshiruvlar o'tkazildi. AS va NS xastaligi klinik tekshiruvlarda kasallik boshlanishi debyuti, kasallik kechish xususiyatlari, kasallik boshqa oila a'zolarida xam kuzatilganligi (irsiyligi) kabi

to'liq anamnestik ma'lumot yig'ish hamda teri va shilliq qavatlari, nafas olish, yurak qon tomir, ayrish va ovqat xazm qilish organlari tizimlari holati o'rganildi. Shuningdek ushbu kasalliklar bir yil davomida kasalliklarni qaytalanish soni aniqlandi. Barcha tadqiqotda ishtirok etgan bemorlar buyrak va siydik chiqaruv yo'llari UTtlari Toshiba Xario 200 apparatida ((Yaponiya) chiziqli 8 MGs va konveksion 3,75 MGs)) amalga oshirildi. Tadqiqotda ishtirok etayotgan Alport sindromi tashxisiga ega bemorlarning eshitish qobiliyatini baholash uchun AD-629 rusumli, Germaniyada ishlab chiqarilgan Audiometriya apparatida amalga oshirildi. Barcha tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda yurak faoliyatini baholash uchun 6 kanalli, Cardiovit MS-2007 rusumli, Shveytsariyada ishlab chiqarilgan EKG apparatida amalga oshirildi.

Statistik uslublar. Ilmiy tadqiqot natijasida olingan raqamli ma'lumotlarni qayta ishlash jarayoni Toshkent davlat stomatologiya instituti biofizika va tibbiyotda informatsion texnologiyalar kafedrasi dotsenti, katta o'qituvchi Qosimov M.M. bilan hamkorlikda amalga oshirildi. Tadqiqot materiallariga parametrik va parametrik bolmagan tahlil usullaridan foydalangan holda statistik ishlov berildi. Dastlabki ma'lumotlarni to'plash, sozlash, tizimlashtirish va olingan natijalarni vizualizatsiya qilish Microsoft Office Excel 2016 elektron jadvallarida amalga oshirildi. Statistik tahlil uchun IBM SPSS Statistics v.26 dasturi (IBM korporatsiyasi tomonidan ishlab chiqilgan) qo'llanildi. Nominal ma'lumotlar mutloq qiymatlar va foizlar bilan tavsiflangan. Nominal ma'lumotlarni taqqoslash Pirsonning χ^2 testi yordamida amalga oshirildi, bu bizga natijalarning haqiqiy soni yoki har bir toifaga kiruvchi namunaning Q sifat xususiyatlari va o'rganilayotgan guruhlarda kutilishi mumkin bo'lgan nazariy son o'rtasidagi (agar nol gipoteza to'g'ri bo'lsa) farqlarning ahamiyatini baholashga imkon beradi. χ^2 mezonining qiymati $(r - 1) \times (c - 1)$ erkinlik darajalari soni uchun kritik qiymatlar bilan taqqoslandi. Agar χ^2 mezonining olingan qiymati kritik qiymatdan oshib ketgan bo'lsa, o'rganilayotgan xavf omili va tegishli ahamiyatga ega bo'lgan natija o'rtasida statistik bog'liqlik mavjudligi to'g'risida xulosa chiqarildi. Oddiy taqsimotga ega miqdoriy ko'rsatkichlarni tavsiflashda, olingan ma'lumotlar

variatsion qatorlarga birlashtirildi, ularda arifmetik o'rtacha (M) va standart og'ishlar (SD), 95% ishonch oralig'i (95% CI) chegaralari hisoblab chiqildi. Oddiy taqsimlangan miqdoriy ma'lumotlar to'plamidagi vositalarni taqqoslashda Student t-testi hisoblab chiqilgan. Ko'rsatkichlardagi farqlar $p < 0,05$ ahamiyatlilik darajasida statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi. Oddiy ma'lumotlarni taqsimlash belgilari bo'lmagan hollarda mustaqil populyatsiyalarni solishtirish uchun Mann-Uytney U testi qo'llanildi. Buning uchun biz har ikkala taqqoslangan namunadan ularning elementlarini xarakteristikaning o'sish darajasiga ko'ra tartibga soluvchi va kichikroq qiymatga pastroq darajani belgilab, bitta tartibli qator tuzdik. Keyin yagona darajali seriyalar mos ravishda birinchi va ikkinchi namunalar birliklaridan iborat ikkiga bo'lingan, ularning har birida darajalar yig'indisi alohida hisoblangan. Mann-Uytney U testining hisoblangan qiymatlari ma'lum bir muhimlik darajasidagi kritik qiymatlar bilan taqqoslandi: agar hisoblangan U qiymati kritik qiymatga teng yoki undan kam bo'lsa, farqlarning statistik ahamiyati tan olingan. Oddiy taqsimotga ega bo'lgan x va y miqdoriy ko'rsatkichlar o'rtasidagi munosabatlarning yaqinligi ko'rsatkichi sifatida Pearson korrelyatsiya koeffitsienti r_{xy} ishlatilgan. Olingan t_r qiymati ma'lum bir ahamiyat darajasidagi kritik qiymat t_{kritik} va $n-2$ erkinlik darajalari soni bilan taqqoslandi. Agar $t_r > t_{kritik}$ oshib ketgan bo'lsa, u holda parametrning ahamiyati haqida xulosa chiqarildi. r_{xy} korrelyatsiya koeffitsientining qiymatlari Chaddock shkalasiga muvofiq talqin qilingan (2.2.1-jadval).

2.2.1- jadval.

Korrelyatsiya koeffitsienti qiymatlari r_{xy} Chadok shkalasi bo'yicha ifodasi

Korrelyatsiya koeffitsienti qiymatlari r_{xy}	Korrelyatsion bog'lanishning yaqinlik xususiyatlari
0,1 dan kam	aloqa yo'q
0,1-0,3	Zaif
0,3-0,5	o'rtacha
0,5-0,7	Sezilarli
0,7-0,9	Yuqori
0,9-0,99	juda yuqori

Tarqalishi odatdagidan farq qiladigan miqdoriy ma'lumotlar bilan ifodalangan hodisalar o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish uchun parametrik bo'lmagan usul - Spearman darajasining korrelyatsiya koeffitsientini hisoblash ishlatilgan. Buning uchun solishtirilgan xususiyatlari har biri o'sish yoki kamayish tartibida ularning seriya raqami (darajasi) bilan bog'langan.

Keyinchalik, taqqoslangan qiymatlarning har bir juftligi uchun daraja farqi (d) aniqlandi. Agar hisoblangan t qiymati ma'lum miqdordagi erkinlik darajasi va muhimlik darajasi uchun kritik qiymatdan kam bo'lsa, bu munosabatlar statistik ahamiyatga ega emas degan xulosaga keldi. Agar ko'proq bo'lsa, u holda korrelyatsiya koeffitsienti r qiymatlari ham Chaddock shkalasiga muvofiq talqin qilingan.

III BOB. ALPORT SINDROMLI BOLALARNING KLINIK-LABORATOR XUSUSIYATLARI

§ 3.1. Alport sindromi kechishining klinik xususiyatlari

Tadqiqot Andijon VBKTTM nefrologiya bo'limida 2021-2024 yillar davomida nefrotik sindrom (NS) (surunkali glomerulonefrit) 35 nafar, Alport sindromi 30 nafar, ulardan: AS+NS 16 nafar (Alport sindromida yaqqol nefrotik sindrom mavjudligi) va 14 nafar AS (nefrotik sindrom mavjud emas) bemorlarda hamda 25 nafar sog'lom bolalar, jami 90 nafar bolalarda olib borildi (3.1.1-jadval).

3.1.1-jadval.

Tadqiqotda ishtirok etgan bolalar taqsimlanishi (n=90)

Tadqiqot guruhleri	Abs	M±m, %	p
NS	35	38,89±5,14	$\chi^2 = 12,311;$ $p = 0,006$
AS+NS	16	17,78±4,03	
AS	14	15,56±3,82	
Nozologik sog'lom bolalar	25	27,78±4,72	
Jami	90	100,0±0,0	

Izoh:.. NS-nefrotik sindrom, AS-Alport sindromi

Nefrotik sindrom (NS) (Surunkali glomerulonefrit) klinik tashxisi bemorning anamnez ma'lumotlari, klinik-laborator va funktsional tekshiruv usullari natijalari asosida KXT-10 bo'yicha qo'yildi. Unga ko'ra NS KXT-10 bo'yicha kodi –N04 va Alport sindromi (AS) KXT-10 bo'yicha kodi Q87.8. Alport sindromi tashxisi Flinter va uning hammualliflari tomonidan ishlab chiqilgan eng ko'p qo'llaniladigan Alport sindromi tashxisi mezonlari asosida qo'yildi. Bunga ko'ra, Alport sindromi tashxisini qo'yishda quyidagi 5 ta klinik va genetik mezondan 3 tasiga asoslanadi:

1. Oilada surunkali buyrak yetishmovchiligi, gematuriya yoki o'lim kuzatilishi.
2. Oilada gematuriya yoki proteinuriya.

3. Nefrobiopstatning elektron mikroskopda nefron koptokcha bazal membranasidagi o'ziga xos o'zgarishlari.

4. Audiometriya bo'yicha eshitish qobiliyatini yo'qotish (tug'ma emas).

5. Ko'rishning tug'ma patologiyasi (old lentikonus va xa.k). Shuningdek, tashxis bemorning anamnez ma'lumotlari, genealogik tekshiruv, klinik, laborator va funksional tekshiruv natijalari asosida Kasalliklar xalqaro tasnifi (KXT-10) bo'yicha amalga oshirildi. Tadqiqot jarayonida bemorlarning tez-tez interkurrent va yuqumli kasalliklar bilan kasallanishi kuzatilidi va immun yetishmovchilik holatlari barcha Alport sindromli bemorlarda $n=30$ (AS+NS, AS) $4/5$, NSli bemorlarda (Surunkali glomerulonefrit) $4/5$ bemorlarda aniqlanib, ushbu holatni shu bilan izoxlashimiz mumkinki, NS guruhida infeksiyon kasalliklar bilan tez-tez kasallanishini ushbu kasallikda patogenetik davolanishda glyukokortikosteroidlar yoki sitostatiklarni qo'llash natijasi bilan, ASda esa patogenetik rivojlanishida sitokinlar faollashib nefron koptokcha va kanalchalarini sklerozlanishiga sabab bo'ladi. Jumladan, tadqiqotimiz jarayonida AS tashxisli bemorlarda IL-2 sitokini ishlab chiqarilishini me'yordan ortishi kuzatildi. Shu bilan birga, ushbu bemorlarni yil davomida interkurrent kasalliklarga tez-tez (4-5 marta) berilishi aniqlandi va bu holat bemorlardagi immun yetishmovchilik holatini tasdiqladi. Turli xil eksperimental yondoshuvlarning so'nggi natijalari shuni ko'rsatadiki, IL-2 T-hujayralari uchun asosiy o'sish omili hisoblangan va immun reaksiyalarni aktivlashda ishtirok etibgina qolmasdan uning asosiy vazifasi limfoid organlar va to'qimalarda T-xujayralar barqarorligini ta'minlash, immunitet reaksiyalarni rag'batlantirish o'rniga uni pasaytirish xaqida yangi strategik ma'lumotlar aniqlandi (Interleykin-2: mexanizmi regulyasi perspektivi terapi Ekaterina Markova Redaksiya: Vadim Minnigaliev Oformlenie: Nikita Rodionov publikatsiya: 17.07.2018).

AS tashxisiga ega bemorlarni turli xil interkurrent va infeksiyon kasalliklar bilan tez-tez kasallanishi kuzatildi (3.1.2 jadval).

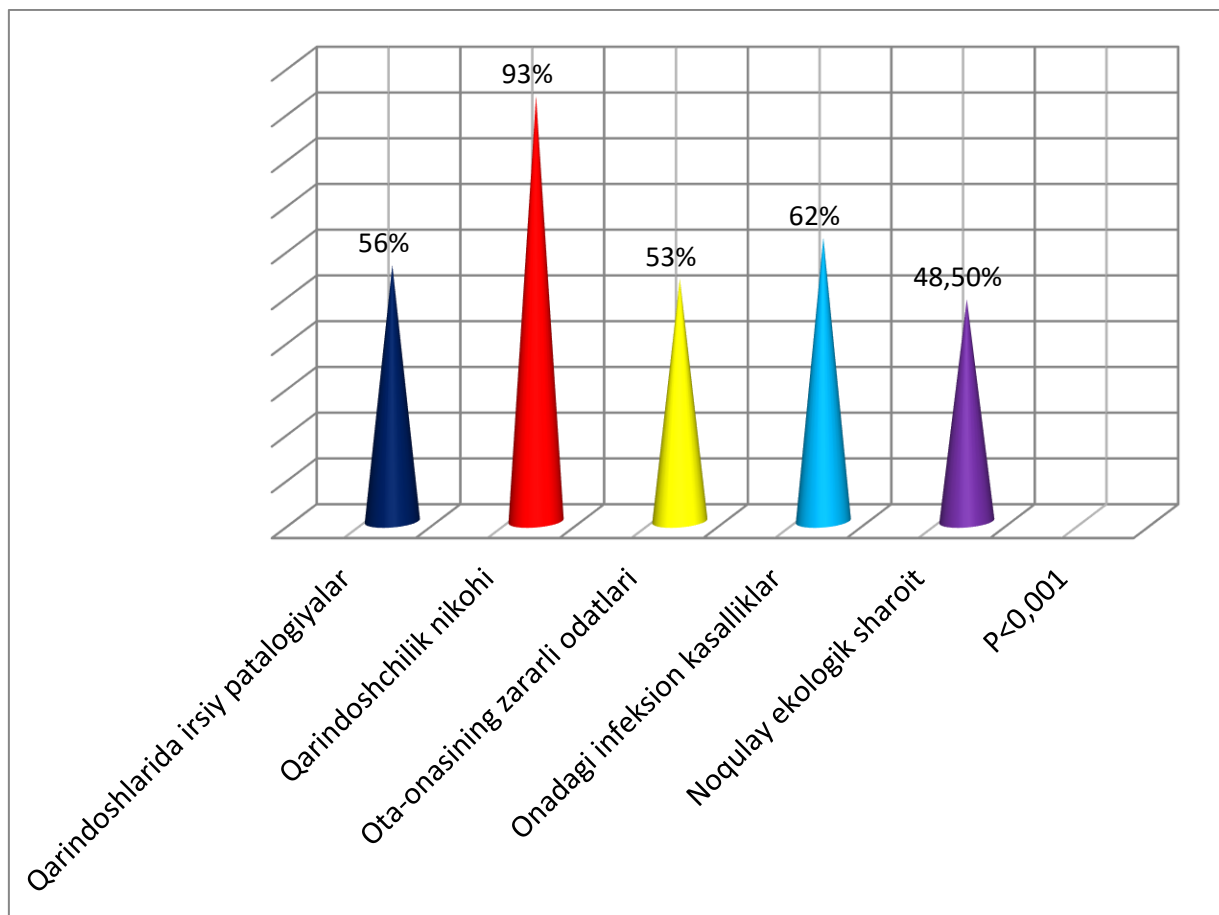
Alport sindrom va Nefrotik sindromli bemorlarda infeksiyon va allergik kasalliklar aniqlanishi n=65 M±m

Kasalliklar	NS, n=35		AS, AS+NS, n=30		χ^2	
	Abs	M±m, %	Abs	M±m, %	χ^2	P
Yuqori nafas yo'llari infeksiyasi	8	22,86±7,1	11	27,5±7,06	1,489	0,222
Diarealar	4	11,43±5,38	5	12,5±5,23	0,372	0,722
Otit	6	17,14±6,37	2	5±3,45	1,643	0,270
Terida piodermiyalar	12	34,29±8,02	4	10±4,74	3,822	0,051
Ovqat allergiyasi	3	8,57±4,73	2	5±3,45	0,083	1,000
Dori allergiyasi	2	5,71±3,92	1	2,5±2,47	0,208	1,000
Bronxial astma	3	8,57±4,73	0	0±0	2,696	0,243
Eshakem	4	11,43±5,38	2	5±3,45	0,437	0,678
Allergik konyuktivit	4	11,43±5,38	1	2,5±2,47	1,491	0,363

Izoh: NS-Nefrotik sindrom, AS-Alport sindromi

AS li bemorlarda infeksiyon kasalliklar bilan tez-tez kasallanishini quyidagicha izohlashimiz mumkin: Alport sindromida nefrotik sindromga asoratlanishi oqibatida rivojlanuvchi doimiy proteinuriya ikkilamchi immun yetishmovchilik holatiga olib keladi. O'z navbatida ikkilamchi immun yetishmovchilik holati natijasida infeksiyon kasalliklar bilan tez-tez kasallanishi natijasida ASda gematuriya yoki proteinuriyani kuchayishiga turtki bo'lib, kasallikni progressiyasiga sabab bo'ladi. Bu hol bizning tadqiqotimizda ham o'z tasdig'ini topdi. Shuningdek, bemorlarda allergik kasalliklar aniqlanishi barcha Alport sindrom tashxisli bemorlarda (AS+NS, AS) $\frac{1}{5}$, hamda NS tashxisli (Surunkali glomerulonefrit) bemorlarda allergik patologiyalar aniqlanish tezligi $\frac{2}{5}$ miqdoriy ko'rsatkichi tashkil etdi. Ushbu ma'lumotlarga ko'ra xulosa qilishimiz mumkinki, barcha AS(n=30) va NS tashxisli bemorlarda interkurrent va yuqumli kasalliklar deyarli bir-xil nisbatda uchrashi kuzatildi. Allergik kasalliklar esa, NS (Surunkali glomerulonefrit) tashxisiga ega bemorlarda AS ga nisbatan ko'p uchradi AS tashxisli bolalarning aksariyatida kasallik rivojlanishi xavf omillari

sifatida quyidagilar aniqlandi: qarindoshlarida turli irsiy patologiyalar mavjudligi (56,0%), qarindoshlik nikohi (93,0%), ota-onaning zararli odatlari (53,0%), onadagi infeksiyon kasalliklar (TORCh infektsiya) (62,0%), noqulay ekologik sharoit (48,5%) (3.1.1-rasm).



3.1.1-rasm. Bemorlarda Alport sindromi rivojlanishining xavf omillari

Ushbu omillar kasallikning klinik kechishiga ta'sir ko'rsatib, ASning progressiyasiga olib kelishi aniqlandi. Taqqoslanayotgan guruhlarda kasallik chaqiruvchi omillarning uchrash tezligi orasida jiddiy farqlar aniqlanmadi.

ASli bemorlar guruhlarida (AS va AS+NS) inntoksikatsiya belgilari taqqoslandi va mos ravishda: rangparlik (71,43%; 87,5%), umumiy xolsizlik (85,71%; 93,75%), tez charchash (78,57%; 37,5%), bosh og'rig'i (28,57%; 62,5%), ishtaha sustligi (71,43%; 25,0%), ko'ngil aynishi (7,14%; 62,5%), qusish (7,14%; 62,5%)ni tashkil etdi (3.1.3-jadval).

3.1.3-jadval.

Alport sindrom tashxisli bolalarda klinik simptomlari ko'rsatkichi, n=30 M±m

Simptomlar	AS, n=14		AS+NS, n=16		χ^2		Jami	
	Abs	M±m, %	Abs	M±m, %	χ^2	P	Abs	M±m, %
Rangparlik	10	71,43±12,07	14	87,5±8,27	1,205	0,378	24	80±7,3
Umumiy xolsizlik	12	85,71±9,35	15	93,75±6,05	0,536	0,586	27	90±5,48
Tez charchash	11	78,57±10,97	6	37,5±12,1	5,129	0,024	17	56,67±9,05
Bosh og'rig'i	4	28,57±12,07	10	62,5±12,1	3,453	0,063	14	46,67±9,11
Ishtaha sustligi	10	71,43±12,07	4	25,0±10,83	6,467	0,011	14	46,67±9,11
Ko'ngil aynishi	1	7,14±6,88	10	62,5±12,1	9,853	0,002	11	36,67±8,8
Qusish	1	7,14±6,88	10	62,5±12,1	13,125	0,001	10	33,33±8,61
Jami	14		16				30	

3.1.4-jadval .

Nefrotik sindrom va Alport sindrom tashxisli bolalarda yondosh kasalliklar ko'rsatkichi, M±m

Kasalliklar	Jami, n=65				χ^2		Jami	
	NS, n=35		AS n=30		χ^2	P	Abs	M±m, %
	Abs	M±m, %	Abs	M±m, %				
Zotiljam	4	11,43±5,38	0	0±0	3,653	0,118	4	6,15±2,98
Yengil darajadagi kamqonlik	21	60,0±8,28	5	16,67±6,8	14,95	0,001	26	40±6,08
O'rta darajadagi kamqonlik	14	40,0±8,28	21	70,0±8,37			35	53,85±6,18
Og'ir darajadagi kamqonlik	0	0±0	4	13,33±6,21			4	6,15±2,98
Surunkali tonzillit	23	65,71±8,02	0	0±0	30,51	0,001	23	35,38±5,93
Surunkali rinit	8	22,86±7,1	17	56,67±9,05	7,802	0,005	25	38,46±6,03
Konyuktivit	2	5,71±3,92	14	46,67±9,11	14,6	0,001	16	24,62±5,34
Jami	35		30				65	

3.1.5-jadval.

Tekshirilgan bemorlarda turli disfunktsional holatlar aniqlanishi, n=65 M±m

Simptomlar	NS, n=35	AS+NS, n=16	AS, n=14	χ^2
------------	----------	-------------	----------	----------

	abs	M±m, %	abs	M±m, %	abs	M±m, %	χ^2	P
Gipokaltsiemiya bog‘liq taxikardiya	27	77,14±7,1	4	25±10,83	3	21,43±10,97	18,787	0,001
Yurak tonlari bo‘g‘irligi	27	77,14±7,1	14	87,5±8,27	11	78,57±10,97	0,759	0,684
Arterial bosim ortishi	11	31,43±7,85	14	87,5±8,27	11	78,57±10,97	17,853	0,001
Yurak qon-tomir tizimidagi boshqa o‘zgarishlar	20	57,14±8,36	13	81,25±9,76	10	71,43±12,07	3,072	0,215

Bemorlarda yondosh kasalliklarning qayd qilinishi umumiy ASli bemorlar (AS, AS+NS) va NS guruhidagi bemorlar bilan taqqoslandi (3.1.4-jadval). Shuningdek, tadqiqotdagi bemorlarda yurak qon-tomir faoliyati baholandi va turli disfunktsional holatlar aniqlandi (3.1.5-jadval).

Tadqiqot ma'lumotlariga ko'ra, barcha AS tashxisli (AS, AS+NS) bemorlarda kamqonlik, yurak qon-tomir, nafas olish tizimi kasalliklari, surunkali interkurrent va infeksiyon kasalliklar aniqlanishi NS tashxisli bemorlarga nisbatan yuqoriligi ma'lum bo'ldi. Shuni ta'kidlash joizki, yondosh kasalliklarning qayd qilinishi AS+NS guruhida yuqori foizni tashkil etib, ushbu hol bemorlarda AS NS bilan birga kyechganda kasallik yanada og'ir darajada kechishini tasdiqladi.

Shuningdek, tadqiqotdagi barcha bemorlar kasallikning ekstrarenal simptomlari bilan ham xususiyatlandi. Simptomlarning namoyon bo'lish darajasi buyraklar funksional holatiga bog'liq tarzda AS tashxisli bemorlarda NS ga nisbatan yaqqol ifodalandi va kasallik og'irroq kechdi (3.1.6- jadval).

3.1.6-jadval.

Tekshirilgan bemorlarda ekstrarenal simptomlar ko'rsatkichi, $M \pm m, \%$

Simptomlar	Jami, n=65			χ^2		
	NS, n=35		(AS+NS, AS), n=30			
	Abs	$M \pm m, \%$	Abs	$M \pm m, \%$	χ^2	P
Shish	20	$57,14 \pm 8,36$	15	$50 \pm 9,13$	0,332	0,565
Intoksikatsiya	14	$40 \pm 8,28$	18	$60 \pm 8,94$	2,585	0,108
Ko'ngil aynish	15	$42,86 \pm 8,36$	11	$36,67 \pm 8,8$	0,258	0,612
Umuiy xolsizlik	35	100 ± 0	27	$90 \pm 5,48$	3,669	0,093
Bosh og'rigi	8	$22,86 \pm 7,1$	14	$46,67 \pm 9,11$	4,090	0,043

§3.2. Alport sindromli bolalarda klinik-laborator ko'rsatkichlar xususiyatlari

Tadqiqot natijasida qiyosiy klinik-laborator tahlillar tekshirilgan guruhlarda gematologik ko'rsatkichlar orasida ba'zi farqli xususiyatlarni ko'rsatdi.

Gemoglobin miqdori, mos ravishda NS va AS tashxisli bemorlarda me'yoriy qiymatlardan 1,36 ($P<0,05$) va 1,53 ($P<0,05$) marta past bo'ldi. Buni tasdiqlovchi ko'rsatkich bo'lib kapillyar qonda eritrotsitlar miqdorining mos ravishda 1,14 ($P<0,05$) va 1,23 ($P<0,05$) marta pasayishi xisoblanadi. NS tashxisli bolalar guruhi ko'rsatkichlariga taqqoslanganda ASli bemorlar guruhida gemoglobinning 1,12 marta ($P<0,05$) statistik ahamiyatli pasayishi qayd qilindi. Ya'ni, ASli bemorlarda gemoglobin ko'rsatkichi doimiy pastligi va anemiya qayd qilinishi yuqori ekanligi aniqlandi. Ushbu holatni AS tashxisli bemorlarda doimiy gematuriya mavjudligi va tSBYe natijasida eritropoetin sintezini pasayishi bilan izohlash mumkin. Umumiy qon tahlili ko'rsatkichlari me'yoriy ko'rsatkichlar bilan taqqoslanganda NS va AS da mos ravishda leykotsitlar 1,41 ($P<0,05$); 0,98 ($P<0,05$) marta ortishi), limfotsitlar 1,10 ($P<0,05$); 0,98 ($P<0,05$) marta kasmayishi kuzatildi (3.2.1-jadval).

3.2.1-jadval.

Tekshirilgan bolalarning qon ko'rsatkichlari, $M\pm m$

Ko'rsatkichlar	Jami bolalar, n=90, yoshi 3-18 yosh		
	Nazorat, n=25	NS, n=35	AS, (AS+NS), n=30
Gemoglobin, g/l	120,36 $\pm$ 0,92	88,09 $\pm$ 1,1*	78,07 $\pm$ 2,78*x
Eritrotsitlar, $\cdot 10^{12}/l$	4,06 $\pm$ 0,12	3,56 $\pm$ 0,05*	3,29 $\pm$ 0,1***
Leykotsitlar, $\cdot 10^9/l$	5,93 $\pm$ 0,22	8,38 $\pm$ 0,31*	6,82 $\pm$ 0,44***
Limfotsitlar, %	37,08 $\pm$ 1,53	33,53 $\pm$ 1,56	36,34 $\pm$ 2,13
Eozinofillar, %	3,12 $\pm$ 0,13	3,26 $\pm$ 0,15	3,03 $\pm$ 0,3
EChT, mm/soat	4,56 $\pm$ 0,17	9,34 $\pm$ 1,21*	9 $\pm$ 1,48*

Izoh: * - bilan «Nazorat»ga nisbatan (** - $P<0,01$; * - $P<0,001$); x – bilan «NS guruhi»ga nisbatan (xxx - $P<0,05$; xx - $P<0,01$; x - $P<0,001$) o'rtacha arifmetik ishonchlilik farqi belgilangan.

Ushbu hol NS guruhidagi bemorlar uzoq vaqt kortikosteroidlarni qabul qilishi va AS guruhidagi bemorlarda immunologik anormalliklarga sabab qon zardobidagi komplementning normal yoki past darajalari, siydikda C3 polipeptid fragmentlarining ko'payishi, antitiroid antitelolarning mavjudligi, plazma va

sekretor IgA darajasining pasayishi C3 va C4 komplement komponentlari nefron koptokcha va kanalchalarga to'planishi natijasida qonda kamayishi natijasidagi ikkilamchi immun yetishmovchilik bilan izohlanadi. Eozinofillar (0,95 $P < 0,05$ marta ko'p; 0,97 $P < 0,001$ marta kamayishi) aniqlandi. NS guruhida eozinofillar, EChT ko'rsatkichi (2,04 $P < 0,01$; 1,97 $P < 0,01$) marta ortishi kasallikning immunkompleks xususiyatini tasdiqladi.

Qiyosiy klinik-laborator tahlil barcha tekshirilgan bolalarning ikkala guruhida ham gipoproteinemiya rivojlanishini ko'rsatdi, u NS va AS (AS+NS, AS) guruhlariga mos ravishda, 65 nafar bolalardan 60% va 50%, disproteinemiya, 54% va 43 % da fibrinogen miqdorining ortishi, 60% va 20%, giperxolestyerinemiya 60%, 43% bemoralarda aniqlandi (3.2.2-jadval).

3.2.2-jadval.

Tekshirilgan bemorlarda qon zardobi biokimyoviy ko'rsatkichlari $M \pm m$

Simptomlar	Jami, n=65				χ^2	
	NS n=35		AS+(AS+NS), n=30			
	Abs	M±m, %	abs	M±m, %	χ^2	P
Gipoproteinemiya	21	60±8,28	15	50±9,13	0,654	0,419
Disproteinemiya	19	54,29±8,4 2	13	43,33±9,05	0,775	0,379
Fibrinogen miqdori	21	60±8,28	6	20±7,3	10,643	0,001
Giperxolestyerinemiya	21	60±8,28	13	43,33±9,05	1,799	0,180

Qon zardobi biokimyoviy ko'rsatkichlari nazorat guruhi bilan taqqoslanib tahlil qilindi. Umumiy oqsil miqdori NS va AS (AS+NS, AS) guruhlarida mos ravishda 1,10; 1,18 marta kamayishi aniqlandi. NS guruhi AS (AS+NS, AS) guruhi bilan taqqoslanganda umumiy oqsil darajasi 1,07 marta past bo'ldi. Bu hol oqsil spektrining jiddiy siljishlarida namoyon bo'ldi, ya'ni albuminlarning nisbiy miqdorini mos ravishda 1,24; 1,18 marta kamayishi kuzatildi. Globulin fraksiyasi miqdori, aksincha, nazorat guruhi qiymatlariga nisbatan, NS va barcha AS

guruhlarida mos ravishda 1,28 ($P<0,05$) va 1,23 ($P<0,01$) marta oshdi lekin AS guruhi NS guruhi bilan o‘zaro taqqoslanganda 1,04 marta past bo‘ldi. Mochyevina va kryeatinin miqdorlari nazorat guruhi ko‘rsatkichlari bilan taqqoslanganda mos ravishda NS($n=35$) -1,57; 1,60, barcha AS ($n=30$) bemorlar guruhida -2,27; 2,30 marta balandligi aniqlandi. Shunday qilib, barcha AS guruhidagi bemorlarda biyokimyoviy o‘zgarishlar meyoriy ko‘rsatkichlardan yaqqol siljishi ma’lum bo‘ldi (3.2.3-jadval).

3.2.3-jadval.

Tekshirilgan bolalarning qon zardobi biokimyoviy ko‘rsatkichlari, $M\pm m$

Ko‘rsatkichlar	Jami $n=90$, yosh 3-18 yosh		
	Nazorat, $n=25$	NS, $n=35$	AS, $n=30$
Umumiy oqsil, g/l	$65,55\pm 0,63$	$59,19\pm 1,54^*$	$55,25\pm 1,4^*$
Albumin, %	$59,21\pm 0,11$	$47,57\pm 0,43^*$	$49,77\pm 0,47^{*\Delta}$
Globulin, %	$40,8\pm 0,28$	$52,4\pm 0,43^*$	$50,23\pm 0,47^{*\Delta}$
α_1 , %	$3,8\pm 0,16$	$4,7\pm 0,15^*$	$5,9\pm 0,15^{*\Delta}$
α_2 , %	$10,5\pm 0,51$	$12,8\pm 0,18^*$	$16,8\pm 0,18^{*\Delta}$
β , %	$10\pm 0,27$	$11,6\pm 0,16^*$	$14,7\pm 0,16^{*\Delta}$
γ , %	$15,8\pm 0,59$	$22,2\pm 0,49^*$	$24,5\pm 0,56^{*\Delta\Delta}$
Qondagi mochyevina, mmol/l	$4,71\pm 0,38$	$7,42\pm 0,59^{**}$	$10,71\pm 0,99^{*\Delta}$
Qondagi kryeatinin, mmol/l	$46,36\pm 2,78$	$74,57\pm 3,3^*$	$106,81\pm 9,51^{*\Delta\Delta\Delta}$
Umumiy xolestyerin, mmol/l	$4,6\pm 0,21$	$6\pm 0,27^{**}$	$7,3\pm 0,23^{*\Delta\Delta}$
Kalsiy, mmol/l	$2,4\pm 0,04$	$1,59\pm 0,03^*$	$1,57\pm 0,03^*$
Fibrinogen, g/l	$230,12\pm 0,38$	$488,54\pm 12,47^*$	$397,03\pm 12,91^{*\Delta}$

Izoh.: NS-Nefrotik sindrom, AS-Alport sindrom* - bilan nazorat guruhiga nisbatan (*** - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; * - $P<0,001$); Δ - bilan NSguruhiga nisbatan ($\Delta\Delta\Delta$ - $P<0,05$; $\Delta\Delta$ - $P<0,01$; Δ - $P<0,001$)ishonchlilik farqi belgilangan.

Tadqiqotda ishtirok etgan NS 35 nafar va barcha AS (AS+NS, AS) 30 nafar bemorlarda mos ravishda (3.2.4- jadval).

Tekshirilayotgan bemorlarning peshob ko'rsatkichlari, $M \pm m$

Ko'rsatkichlar	Jami n=90, 3-18 yosh		
	Nazorat, n=25	NS, n=35	AS, n=30
Proteinuriya, ‰	$0,03 \pm 0,0$	$4,75 \pm 0,57^*$	$1,76 \pm 0,49^{*\Delta}$
Lyeykotsituriya, /l	$2,88 \pm 0,17$	$6,26 \pm 0,8^*$	$8,17 \pm 0,86^{*\Delta\Delta}$
Silinruriya	0 ± 0	$2,83 \pm 0,15^*$	$2,8 \pm 0,14^*$
KFT, ml/daq/1,73M ²	$112,08 \pm 2,38$	$92,11 \pm 3,12^*$	$74,11 \pm 7,71^{*\Delta}$

Izoh: NS-Nefrotik sindrom, AS-Alport sindrom.

* - bilan nazorat guruhiga nisbatan (***) - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; * - $P < 0,001$; Δ - bilan NS guruhiga nisbatan ($\Delta\Delta\Delta$ - $P < 0,05$; $\Delta\Delta$ - $P < 0,01$; Δ - $P < 0,001$) ishonchlilik farqi belgilangan.

Shunday qilib, tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda klinik-laborator ko'rsatkichlar o'zgarishi me'yoriy chegaradan tubdan farq qilishi va bu o'zgarishlar ayniqsa AS tashxisli bemorlarda yaqqol ekanligi aniqlandi hamda bemorlarda kasallikning progressiv kechishi kuzatildi.

§ 3.3. Alport sindromli bolalarda immunologik siljishlar tavsifi

Tadqiqot xulosalariga ko'ra, AS erta belgisi bu glomeruloendoteliy xujayralarini immunologik shikastlanishi natijasida nefron endotelial glikokaliksni qalinlashuvi yuzaga keladi va glomerulada filtratsiya tezligi pasayadi [11;-C. 75-80, 82;-P.45-54]. AS uchun yangi, mexanizmga asoslangan terapevtik yondashuviga ko'ra KBM tuzilishidagi o'zgarish, podotsitlar yo'qolishi va KFB disfunktsiyasiga olib keladigan podotsitlar tomonidan aberrant kollagenning cho'kishi immunologik mexanizm asosida rivojlanadi [72; P.2309–2317, 82;-P.45-54, 84;-P.152676].

Tadqiqot ma'lumotlariga ko'ra, kasallikning rivojlanishi paytida podotsitlarning shikastlanishi kasallarda proteinuriya darajasini ortishiga sabab bo'ladi. Bu AS sichqon modeli tadqiqotida o'z tasdig'ini ko'rsatdi. Tadqiqot olib borilgan AS sichqonlarda buyrak yetishmovchiligi kuzatilib taxminan 6 oyda vafot etdi [82;-P.45-54, 84;-P.152676]. Biroq, shuni takidlash kerakki ASni rivojlanishida shunchaki podotsitlarga ishtirok etibgina qolmasdan nefron KEX

ham ishtirok etadi. AS patogenetik rivojlanishida KEX ning roli muhim ekanligi aniqlandi [84;-P.152676] Alport sindromida KEX shikastlanishi, podotsitlar yo'qolishi va proteinuriya rivojlanishdan oldin kuzatildi [82;-P.45-54, 84;-P.152676]. Tadqiqot natijalariga ko'ra, AS boshlang'ich davrida kasallikni klinik kechish xususiyati rivojlanib boruvchi immun yallig'lanish mexanizmlari natijasida rivojlanishi aniqlandi. Bunda CD44⁺ immun hujayra glomerulada joylashuvi natijasida sitokinlar faollashadi immun yallig'lanish jarayoni rivojlanadi va bu KEX glikokaliksining qalinlashuviga olib keladi [84;-P.152676]. Natijada glomerulyar filtratsiya tezligini pasayishiga va progressiv buyrak yetishmovchiligiga sabab bo'ladi.

Bizning tadqiqotlarimizda 3-18 yoshdagi NS (35 nafar), AS+NS (16 nafar), AS(14 nafar) bemorlarda immunologik statusi baholandi. Immunologik statusni baholashda hujayraviy va gumoral immunitet holatini, shuningdek (Antigen bog'lovchi limfotsit (ABL-buyrak, ABL-o'pka hamda C3, C4 komplement komponentlari) ko'rsatkichlari aniqlandi. Bemorlarni immunologik tekshirish natijalarini biz aynan shu yoshdagi 25 nafar sog'lom bolalar ma'lumotlari bilan solishtirdik. O'zR FA tomonidan taqdim etilgan, bolalardagi immun tizimning asosiy parametrlarining me'yoriy ko'rsatkichlari yoshga oid holda qo'llanildi. Olingan natijalar tahlil qilinganda NS, AS+NS, AS guruhladagi bolalarda ABL-buyrak mos ravishda $3,76 \pm 0,08$, $0,79 \pm 0,01$, $0,48 \pm 0,01$; ABL-o'pka mos ravishda $0,77 \pm 0,01$, $0,96 \pm 0,01$, $0,54 \pm 0,01$ ko'rsatkichlari aniqlanib, NS tashxisli bemorlarda sog'lom bolalarga nisbatan 3.76 barobardan ortganligi, AS+NS va AS tashxisli bemorlarda esa, bir oz ortganligi aniqlandi va bu adabiyot ma'lumotlariga mos keldi. ABL-buyrak va ABL-o'pka ko'rsatkichining ortishi AS+NS guruhidagi bemorlarda ikkilamchi NS (gipoproteinemiya, gipoalbuminemiya, giperxolestyerinemiya, giperkoagulyasiya, gipoimmunoglobulinemiya) rivojlanishi natijasida oqsilga bog'liq immun yetishmovchilik holatini kuchayishiga olib keladi. $P < 0,001$ (3.3.1-jadval).

Bemorlarda antigen bog‘lovchi limfosit ko‘rsatkichi n=65, M±m

Guruhlar	Qondagi ABL ko‘rsatkichi, %	
	Buyrak ABL, %	O‘pka ABL, %
Nefrotik sindrom-NS, n=35	3,76±0,08	0,77±0,01
Alport sindromi+Nefrotik sindrom, n=16	0,79±0,01 ^x	0,96±0,01 ^x
Alport sindromi- AS, n=14	0,48±0,01 ^{xΔ}	0,54±0,01 ^{xΔ}

Izoh: ^x–bilan «NS guruhi»ga nisbatan (^x - P<0,001); ^Δ - bilan «AS+NS guruhi»ga nisbatan (^Δ- P<0,001) o‘rtacha arifmetik ishonchlilik farqi belgilangan.

Antigen bog‘lovchi limfotsit (ABL-buyrak) va (ABL-o‘pka) ishlab chiqarilishining meyordan bir oz ko‘payishi AS+NS guruhli bemorlarda ASni ikkilamchi NSbilan birga kechishi oqibatida kasallik progressiyasi va NS rivojlanishi natijasida (gipoproteinemiya, gipoalbuminemiya, giperxolestyerinemiya, giperkoagulyasiya, gipoimmunoglobulinemiya) oqsilga bog‘liq ikkilamchi immun yetishmovchilik holatlariga olib keladi.

Tadqiqotimizda ishtirok etgan NS tashxisli bemorlarda C3 va C4 komplement komponentlari ko‘rsatkichi sog‘lom bolalar bilan taqqoslanganda keskin pasayganligini, AS guruhida esa biroz pasayganligi aniqlandi (P<0,001) (3.3.2-jadval).

Tekshirilgan bolalarda C3, C4 komponentlar ko‘rsatkichi, M±m

Tadqiqot guruhlari	Qondagi C3, C4 komponentlar, g/l	
	C3 komponent, g/l	C4 komponent, g/l
Nazorat guruhi, n =25, 3-18 yosh	1,82±0,04	0,4±0,01
NS, n =35, I- guruh	0,91±0,03*	0,2±0,01*
AS+NS, n = 16, II– guruh	1,48±0,04 ^{*x}	0,19±0,01*
AS, n = 14, III –guruh	1,65±0,01 ^{*xΔ}	0,29±0,01 ^{*xΔ}

Izoh: *Nazorat guruhga nisbatan (*- P<0,001); x «NS guruhi»ga nisbatan (x- P<0,001);Δ -«AS+NS guruhi»ga nisbatan (Δ -P<0,001) o‘rtacha arifmetik ishonchlilik farqi belgilangan.

C3 va C4 komponent ko‘rsatkichlari NS-guruhidagi bemorlarda keskin pasayishini kasallik patogenezining immun kompleks xususiyati hamda bemorlarga

steriod gormonlar, sitostatik yoki boshqa immun supressantlarni qo'llash natijasi deb izohlashimiz mumkin. AS guruhidagi bemorlarda esa, C3 va C4 komponent ko'rsatkichlari bir oz pasayishi aniqlandi. Alport sindromida koptokcha glomerulyar kapillyar devorlari bo'ylab C3, IgM, IgG va C4 donador birikmalarini aniqlanganлиги haqida adabiyot ma'lumotlari mavjud [43;-P.43-47,106,124]. Shundan xulosa qilsak, C3 va C4 komplementlar mahalliy nefron kaptokchalar KBM soxasiga to'planishi natijasida qondagi C3 va C4 komplement kamayishi va sklerotik jarayonlarda C3 komplementlar qonda kamayishi mumkinligini inobatga olsak, AS nefronlarni sklerozlanishi bilan kechuvchi kasallikligi tufayli deya izohlashimiz mumkin. Shu bilan birga, adabiyot tahlillari xulosasiga ko'ra, AS da immunologik anormalliklarga sabab qon zardobidagi komplementning normal yoki past darajalari, siydikda C3 polipeptid fragmentlarining ko'payishi, antitiroid antitelolarning mavjudligi, sekretor IgA darajasining pasayishi va allergik kasalliklarning ko'payishi natijasida yuzaga keladi [43;-P.43-47,106;-P.53-56, 124;-P.237-242]. AS li bemorlarda esa surunkalli infeksiyon kasalliklar bilan muntazam og'rishi tufayli infeksiyon (bakteriya va virus) omillarga C3 va C4 komplementlarni adsorbsiyasi tufayli kelib chiqishi mumkin.

AS+NS guruhidagi bemorlarda 3 guruhga nisbatan C3 va C4 miqdori pastroqligi aniqlanib, ehtimol AS+NS guruhli bemorlarda ko'pincha SBYe 3 darajasi qo'shilishini xisobga olsak buyraklar sklerozlanishi C3 C4 komplementni mahaliy to'planishiga sabab bo'lib, qondagi komplementlar kamayishiga olib kelishi mumkin. Bu guruhdagi bemorlarda klinik simptomlar og'ir kechishini inobatga olsak C3/C4 nisbati pasaygan AS bemorlari ko'rsatkichlari bir oz yuqori bo'lgan bemorlarga qaraganda klinik simptomlari og'irroq kyechishi aniqlandi. Past C3/C4 ko'rsatkichi AS bemorlar uchun xavf omili bo'lishi mumkin.

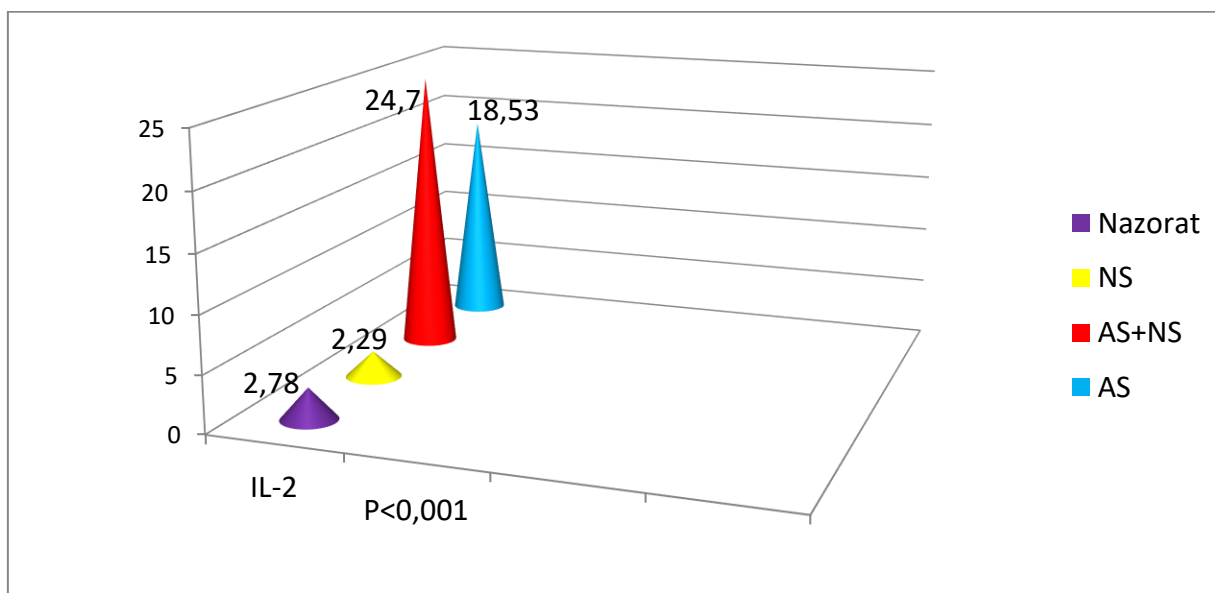
Shunday qilib, AS da immunologik anormalliklarga sabab qon zardobidagi komplementning normal yoki past darajalari, siydikda C3 polipeptid fragmentlarining ko'payishi, antitiroid antitelolarning mavjudligi, plazma va sekretor IgA darajasining pasayishi va allergik kasalliklarning ko'payishi kuzatiladi va tadqiqotdagi 2 guruhda aniqlangan C3 va C4 komplement darajasini bir oz pasayishi

natijasida yuzaga keladi va tadqiqotimizda aniqlangan immunologik anormalliklar AS klinik kechish xarakteri bilan o‘zaro bog‘liq bo‘lib, Alport sindromida aniqlangan immun buzilishlar yallig‘lanish reaksiyasini nazorat qilish mexanizmlari disbalansi, organizmning yallig‘lanishga qarshi tizimining adekvat reaksiyasi yo‘qligi haqida dalolat beradi hamda kasallikni progressiyasini kuchaytirib, uning patogenetik kechishining shakllanishiga ta’sir ko‘rsatadi.

§ 3.4. Alport sindromli bolalarda immun-genetik statusni baholash

Alport sindromining immun genetik xususiyatlarini aniqlashda biz 3-18 yoshdagi 90 nafar bolalarda tadqiqot o‘tkazdik va ularni immun - genetik xususiyatini baholashda interleykin 2 va HLA 2 sinf genlar aniqlandi. Tadqiqot olib borilayotgan bolalar quyidagi guruhlariga ajratildi. Ular: 35 nafar NS tashxisli, 16 nafar AS+NS tashxisli, 14 nafar AS tashxisiga ega hamda taqqoslash uchun 25 nafar sog‘lom bolalardan iborat guruhlar.

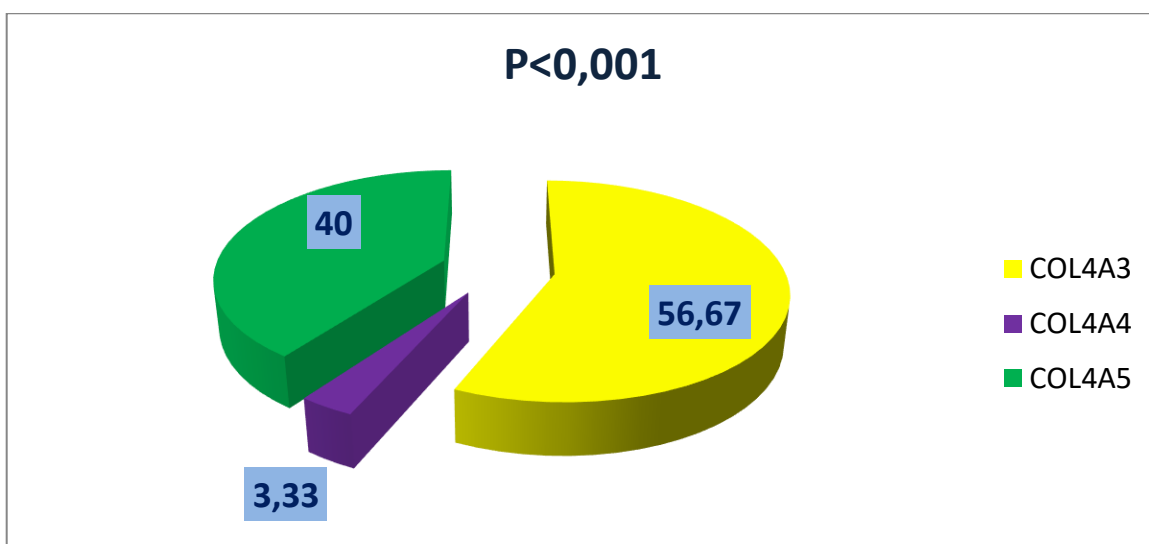
Tadqiqot natijalariga ko‘ra, I-chi guruhda IL-2 ishlab chiqarish ko‘rsatkichi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada kamayishi, II-III guruhlarda IL-2 ishlab chiqarish ko‘rsatkichi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada ortganligi kuzatildi ($P < 0,001$), (3.4.1-rasm).



3.4.1-rasm. Tekshirilgan bemorlarning IL-2 ko‘rsatkichlari n=90

Tekshiruv natijasida AS+NS va AS bemorlar guruhida interleykin-2 meyardan ancha yuqori ko'rsatkichga ega ekanligi bizning tadqiqotimizda aniqlandi va ushbu bemorlarda kasallik progressiv kechishi aniqlanib, bemorlarda kasallik klinik kechishi og'irligini ko'rsatdi. Bu bilan biz interleykin-2 darajasini ortishi Alport sindromida kuzatilib, patogenetik rivojlanishini asosiy omili sitokinlar faollashuvi ekanligiga bog'liq deya izohlashimiz mumkin. Ma'lumki, AS patogenezi asosida IV turdagi kollagenning $\alpha 3-5$ zanjirlari faqat podotsitlar tomonidan sintezlanadi va postnatal davrda koptokcha bazal membrananing (KBM) lamina densa asosini tashkil etuvchi hujayradan tashqari matritsaga o'tkaziladi. Zanjirlardan birining sintezining kamayishi yoki ularni yo'qligi geterotrimerlari shakllanishining buzilishiga, kimyoviy va mexanik beqarorlikka, progressiv klinik ko'rinishlarning rivojlanishi bilan bazal membranalarining dis organizatsiyasiga olib keladi (proteinuriya, lentikonus, to'r pardasi distrofiyasi). Glomerulyar shikastlanishning boshlang'ich mexanizmi bu glomerulaning endotelial, mezangial va podotsit hujayralarining faollashuvi, sitokin reaksiya faolligini oshiradi. Bu esa hujayradan tashqari matritsa oqsillarining reparativ sintezini qo'zg'atadigan intrakapilyar bosim ta'siri ostida KBMning cho'zilishiga olib keladi [11;-C. 75-80]. O'tkazilgan tadqiqotimiz natijalari ham adabiyot manbalari ma'lumotlarini tasdiqlagan holda AS+NS, AS guruhidagi bemorlarida IL-2 ishlab chiqarish ko'rsatkichining keskin ortishi aniqlandi. Bundan ko'rinadiki, Alport sindromida glomeruloskleroz rivojlanishiga sitokin reaksiyasi faolligining ortishi sabab bo'ladi.

Kuzatuvimizda bo'lgan 30 nafar barcha Alport sindromli bolalarni klinik-genealogik usul yordamida tekshiruvimiz natijalari quyidagicha bo'ldi. COL4A5 X-xromosomaga bog'langan dominant turi-12 (40,0%), COL4A4 autosom - dominant turi- 1(3,33%), Col4A3 autosom - retsessiv turi - 17(56,7%)ni tashkil qildi. 1(3,0%) nafarida COL4A4 aniqlanib, u autosom-dominant yoki autosom retsessiv holatda nasllanadi. Bu guruhdagi bemorlarda neyrosensor eshituvni pastligi yoki karlik, katarakta yoki to'r pardani zararlanishi va progressiv buyrak yetishmovchiligi kuzatiladi. (3.4.2-rasm).



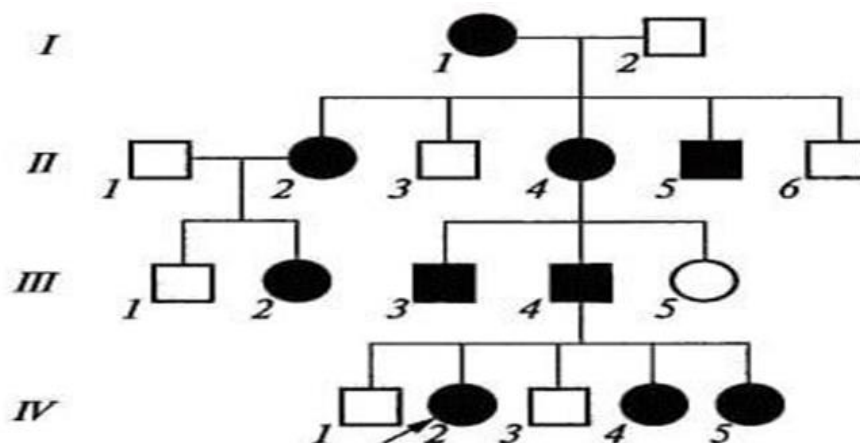
3.4.2-rasm. Alport sindromli bemorlarning nasllanish turlari

KBM va nefron kanalchalarni ingichkalashuvi va strukturasini buzilishi kuzatilib, ikkala jinsda ham uchraydi. 17 (57,67%) nafarida COL4A3 autosom-retsessiv holatda nasllanadi. Gematuriya, proteinuriya va progressiv buyrak yetishmovchiligi kuzatilib, AS uchrovchi triada organ zararlanishidan- buyrak va quloq zararlanishi bilan: progressiv buyrak yetishmovchiligi va neyrosensor eshituvni pasayishi kuzatiladi (3.4.1-jadval, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5-rasmlar).

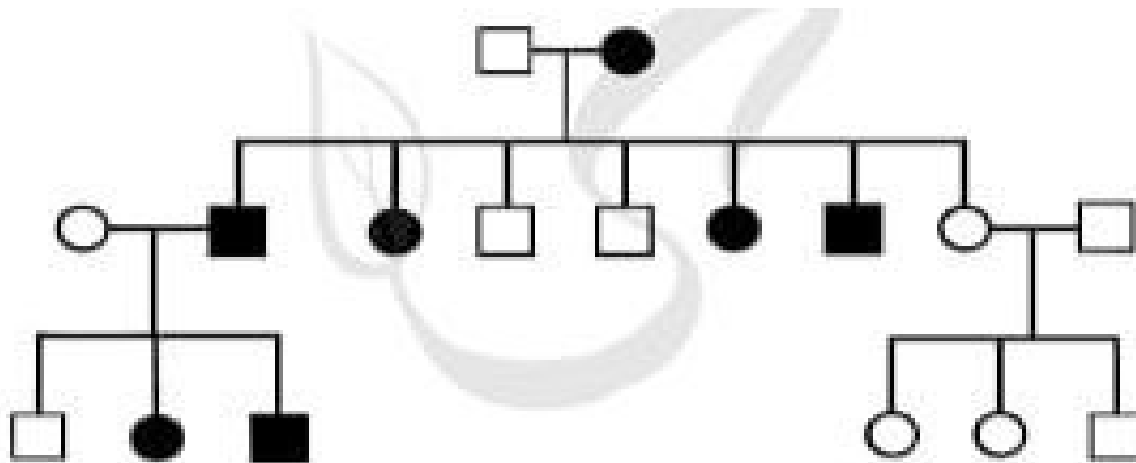
3.4.1-jadval.

Alport sindromli bemorlarning nasllanish turlari n=30. M±m, %

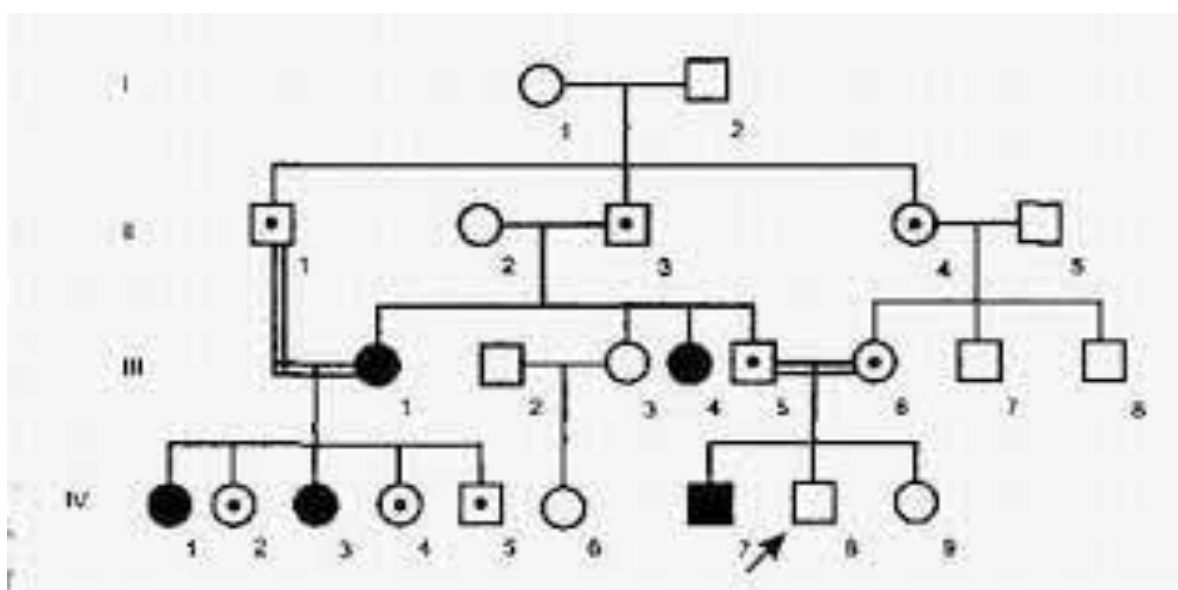
Nasllanish turlari	abs	M±m, %	P
1 - Col4 A3	17	56,67±9,05	$\chi^2 = 13,400;$ $p = 0,001$
2 - Col4 A4	1	3,33±3,28	
3 - Col4 A5	12	40±8,94	



3.4.3-rasm. X-xromosomaga bogʻliq dominant turda nasllanish- COL4A5



3.4.4 -rasm. Autosom- dominant turda nasllanish- COL4A4



3.4.5 -rasm. Autosom – retsessiv turda nasllanish- COL4A3

Ushbu guruhdagi bemorlarda gipertenziya, trombotsitopeniya kuzatiladi. KBM ingichkalashuvi va strukturasini buzilishi hamda FSGS aniqlanadi. COL4A3 turi ikkala jinsda ham uchrashi mumkin. Bu turida klinik, laborator va immunologik ko'rsatkichlar, SBYega o'tishi va KFT pasayishi boshqa guruhlariga qaraganda yuqori bo'lishi aniqlandi ($P < 0,001$). Bundan ko'rinadiki, ASning aynan autosom-retsessiv (COL4A3) nasllangan turida NSning namoyon bo'lishi FSGS rivojlanishi va surunkali buyrak kasalligiga (SBK) o'tishining xavf omili bo'lib xisoblanadi. Tadqiqotimizda bemorlar va nazorat guruh o'rtasidagi HLA chastotalarini taqqoslash ikki tomonlama aniq Student

mezoni yordamida baholandi va sinovdan o'tgan HLA o'ziga xos P qiymatlari tuzatishlar kiritildi. Farqlar $P < 0.05$ da muhim deb hisoblandi (3.4.2-jadval).

3.4.2-jadval.

**Alport sindromli bolalarda HLA turlarining aniqlanish chastotasi,
n=20 $M \pm m$**

HLA antigenari, % $P < 0,001$			
HLA-A%	HLA-B%	HLA-DR%	HLA-DQ %
A(50*) 50**	B(20*) 20**	DR(20*)60**	DQ(10*) 20**

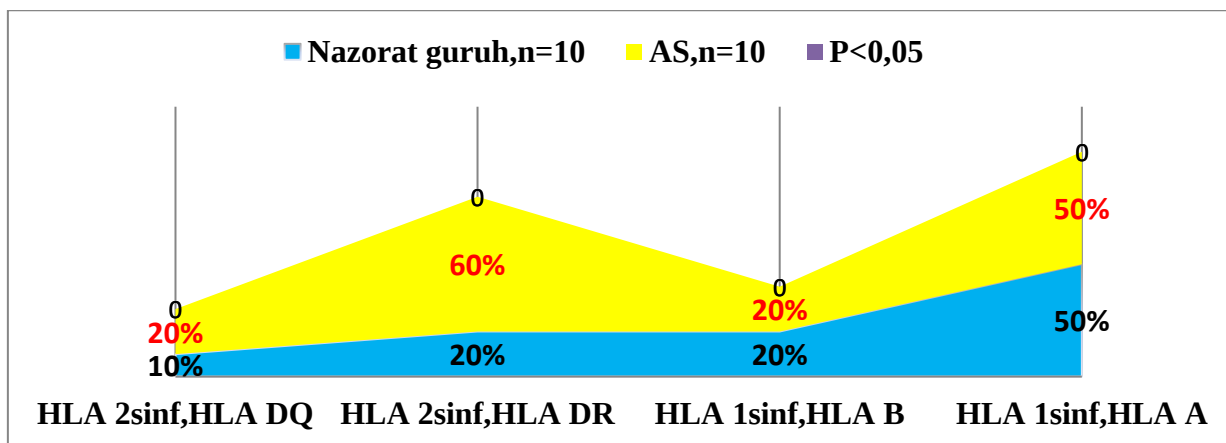
Izoh:.*Sog'lom bolalar n=10, **Alport sindrom bemorlar n=10 $P < 0,01$ -nazorat guruhga nisbatan ishonchlilik farqini aks ettiradi.

Nisbiy xavf (P), bu HLA- DR antigeni bo'lgan AS bemorlarda, sog'lom bolalarga qaraganda bir necha marta ko'p bo'lishi aniqlandi. Bemorlarda kuzatilgan HLA-A yoki B antigenarining chastotasi nazorat guruhidan sezilarli darajada farq qilmadi. Jadval ma'lumotlari tahlil qilinganda HLA-DR guruhdagi ko'rsatkichlar Alport sindromli bemorlarda nazorat guruhi bilan solishtirilganda HLA-DR AS guruhidagi bemorlarda ko'p ekanligi aniqlandi ($P < 0,01$) (3.4.3-jadval, 3.4.6- rasm).

3.4.3- jadval.

Alport sindromli bolalarda HLA-DR ko'rsatkichi, $M \pm m$, %

HLA-DR koʻrsatkichi	Jami, n=20				Jami	
	Nazorat, n=10		AS, n=10			
	Abs	M±m, %	Abs	M±m, %	Abs	M±m, %
HLA-DR boʻlgani	2	20,00±12,65	6	60±15,49	8	40,0±10,95
HLA-DR boʻlmagani	8	80,0±12,65	4	40±15,49	12	60,0±10,95
P	X ² = 7,185; P = 0,007					
Jami	10	100±0	10	100±0	20	100,00±0,00



3.4.6 -rasm. Alport sindromli bolalarda aniqlangan HLA ko'rsatkichi (60%) bemorning 6 nafarida HLA-DR antigeni ifodalangan, 10 nafar nazorat guruhidan 2 nafarida (20%) bir xil antigen mavjud bo'ldi. Bu bilan HLA-DR AS uchun nisbiy xavf omil deya xulosa qilish mumkin. Bemorlar va nazorat guruhlarini o'rtasida boshqa HLA-DQ antigenlarini taqqoslashning statistik tahlili sezilarli farqni ko'rsatmadi.

Alport sindromida kuzatilgan ultrastruktura glomerulyar anomaliyalar uchun mas'ul bo'lgan genetik nuqsonlarning xususiyatlari va tabiati hozirgi kunda o'rganilib kelinmoqda. Ushbu tadqiqotda biz HLA antigenari va Alport sindromi o'rtasidagi mavjud bog'lanishni baholadik. Bemorlarda HLA-A yoki B antigenarining chastotasi nazorat guruhidan sezilarli farq qilmadi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, Alport sindromli bemorlarda HLA-A yoki -B antigenari nazorat guruhi bilan bir xilda ekanligi, bu bilan HLA - A yoki -B antigenari Alport sindromida sog'lom guruhdagi bolalar natijalariga yaqin ekanligini ko'rsatadi. Aksincha, tadqiqotimizda HLA-DR antigeni sezilarli darajada ortdi. Bu mavjud adabiyotlar ma'lumotiga mos keldi. Bunga kasallik kechishiga yuqori nisbiy xavf omil sifatida qarash mumkin. HLA-II sinf antigenari odatda immunopatogenetik mexanizmlarga ega bo'lgan kasalliklar, masalan revmatoid artrit va 1-tip qandli diabetda uchrashi ma'lum [62;-P.1031-1035,115;-P.1317-1321]. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, HLA-si o'xshash aka-uka o'rtasida o'tkazilgan transplantatsiyadan keyin retsipientda KBM antitelolar xosil bo'lishi natijasida nefrit rivojlanishiga sabab bo'ladi [30;-C.89-95,38;-C.59-61, 62;-P.1031-1035, 69;-

P.102979]. Boshqa tomondan, KBMga qarshi nefrit buyrak transplantatsiyasidan o'tgan Alport sindromi bo'lgan erkaklarning 5-10 foizida uchraydi.

Patogen anti-KBM antitelolari oddiy glomerulyar va epidermal bazal membranalar bilan ta'sirlashadi, lekin Alport sindromli bemorlarni aksariyati glomerulyar va epidermal bazal membranalar bilan ta'sirlashmaydi. Bu xuddi Gudspachcher sindromiga o'xshash kechadi [55;-P.7497-7523]. Shu nuqtai-nazardan, Gudspacher sindromi rivojlanayotgan bemorlarning 75-80% da HLA DR antigeni aniqlangan [55;-P.7497-7523]. Bundan tashqari, HLA-B antigeni HLA-DR bilan birgalikda plazmadagi kreatininning yuqori darajasi kasallik prognozini yomonligini ko'rsatuvchi omil bo'lib xisoblanadi [62; -P.1031-1035,92;- P.1661-1666,97;-P.5-11]. Xulosa qilib aytganda, MHC genlari kollagen sintezi uchun mas'ul bo'lgan genga juda yaqin joylashgan. Bu gen, COL11A2, HLA-DR allellariga bir necha kilobaza sentromerikdir [62; -P.1031-1035,92;- P.1661-1666,97;-P.5-11]. Shuning uchun, HLA II sinf allellari kollagen sintezi uchun mas'ul bo'lgan MHC ichidagi yoki tashqarisidagi boshqa genlar bilan bog'liqlik muvozanatida bo'lishi mumkin. Molekulyar darajadagi qo'shimcha tahlillar HLADR o'rtasidagi o'ziga xos bog'lanishning asosini tushunishga yordam beradi.

Tadqiqot jarayonida kuzatuvimizda bo'lgan bemorlardan misol keltiramiz.

Bemor. 17 yosh.

Bemor 12 yil davomida Andijon VBKTTM nefrologiya bo'limida davriy ravishda davolanib keladi.

Shikoyatlari: umumiy xolsizlik, tez-tez yuqori nafas yo'llari infeksiyon kasalliklari bilan og'rishi, ko'ngil aynishi, bosh og'rig'i, siydik rangini o'zgarishi. eshitish qobiliyati va ko'rish o'tkirligining pasayganligi.

Anamnesis vitae: Onaning homiladorlik davri patologiya bilan kechgan. Ona homiladorlikning dastlabki oylarida pielonefrit xastaligi bilan og'rigan. Bola vaqtida yetib tug'ilgan. Tug'ilgandagi vazni 4100 g. Tana uzunligi 52 sm. 2 yoshgacha ona suti bilan ozuqalangan. O'tkazgan kasalliklari: sepsis, pnevmoniya, O'RVI, tonzillit. Profilaktik emlashlarni to'liq olmagan. Bemor

anamnezidan onasida 12 yildan buyon gematuriya kuzatiladi. Gematuriyaning siydik pufagi o'smasiga maxalliy kimyo terapiya olganiga bog'laydi.

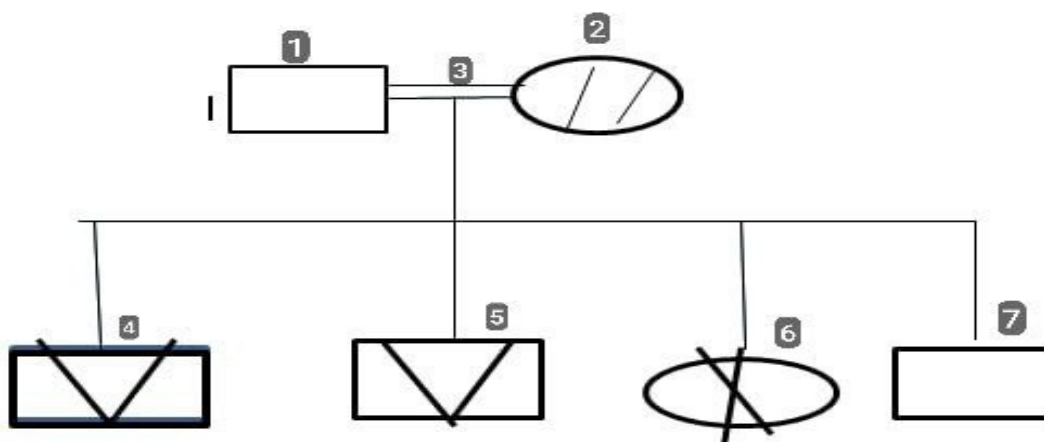
Anamnesis morbi: bemor tez-tez yuqori nafas yo'llari infeksiyasi bilan kasallanadi (bir yilda 6-8 marta). Bemor peshobida dastlabki o'zgarishlar 5 yoshida kuzatilgan bo'lib, Andijon VBKTTM nefrologiya bo'limida "O'tkir glomerulonefrit, nefritik sindrom, boshlang'ich davri, buyrak funksiyasi saqlanishi" tashxisi bilan davolangan, lekin davodan samara kam bo'lgan.

7 yoshida bemor klinik-anamnestik, laborator, instrumental tekshiruvlar xulosasi natijasiga ko'ra Nasliy nefrit. Alport sindromi tashxisi qo'yilgan.

Status presentis: Bemorning umumiy holati o'rta og'irlikda, teri va shilliq qavatlari oqish, rangpar. Bemorni umumiy ko'zdan kechirilganda bir necha dizembriogenez stigmlari aniqlandi: ko'zlar gipertelorizmi, quloq suprasini pastda joylashuvi, tishlar diastemasi, kindikning nisbatan pastroqda joylashuvi, oyoqlar barmoqlarida sandalsimon kengayish. O'pkada dag'al nafas asosida o'rta va yirik kalibrdagi nam xirillashlar, yurak tonlari ritmik, ohanglari bo'g'iq, Arterial qon bosimi -135/90mm. Qorni yumshoq, og'riqsiz, jigar va taloq kattalashmagan. Pasternatskiy simptomi ikki tomonlama manfiy. Ich kelishi ravon. Siyishi ravon, siydik rangi o'zgargan, qizg'ish. **Laborator tahlillar:** Umumiy qon taxlili: gemoglobin- 84 g/l, eritrotsit $3,4 \times 10^{12}$, leykotsit- $3,7 \times 10^9$, EChT - 5 mm/soat. Umumiy peshob taxlili: miqdori-50ml, oqsil- 0,033g/l, leykotsit-6-7, o'zgargan eritrotsit-10- 12, o'zgarmagan eritrotsit-4-6, gialinli silindr-2-5. Qon biokimyoviy tahlili: umumiy oqsil-54g/l, mochiye vina- 9,2 mmol/l, kryeatinin-116 mkmol/l. KFT-74 ml/min/1,73² Immunologik tahlil: ABL-buyrak-0,56%, ABL-o'pka-0,56%, C3-1,64/l, C4-0,316/l. Immun-genetik: IL-2-18,69 pg/ml, HLA-DR-aniqlanmadi. **EKG:** Sinus ritmi, yurakning elektr o'qining normal joylashuvi.

UTT xulosasi: buyrak parenximasida diffuz o'zgarishlar. **LOR tekshiruvi:** quloqlarda o'tkir yallig'lanish jarayoni yo'q. **Audiometriya:** ikki tomonlama eshitishning pasayishi, aralash turi, III daraja. **Oftalmologik tekshiruv:** ko'rish o'tkirligi buzilgan. **Vizometriya:** miopiya II daraja. **Genetik tekshiruv xulosasi:**

Klinik genealogik usul yordamida Alport sindromining COL4A3 autosom-retsessiv turda nasllanish (3.4.7-rasm).



3.4.7-rasm. Autosom-retsessiv turda nasllanish-COL4A3 (1-otasi sog‘lom. 2-onasida gematuriya mavjud, 3-qarindoshchilik nikoh, 4,5-akalari surunkali buyrak yetishmovchiligidan vafot etgan, 6-opasi erta yoshda vafot etgan, 7-bemorda doimiy gematuriya, neyrosensor karlik III-daraja va miopiya II-daraja)

O‘tkazilgan klinik, laborator va instrumental tekshiruvlar natijasi asosida quyidagi klinik tashxis qo‘yildi: **Asosiy:** Alport sindromi, autosom-retsessiv turda nasllanish-COL4A3. **Asorati:** SBYe II bosqich. Ikki tomonlama eshitish pasayishi, aralash turi III-daraja. Miopiya II-daraja. **Hamrox:** Tanqislik anemiyasi o‘rta og‘ir daraja. Surunkali tonzillit toksik-allergik shakli.

Yuqoridagi ma’lumotlar asosida bemorga konservativ, simptomatik davo va buyrak transplantatsiyasi tavsiya etildi.

IV BOB. ALPORT SINDROMI ASORATLARINING ERTA PROFILAKTIKASI UCHUN REGIONAL XUSUSIYATLARNI BAHOLASH VA IMMUN-GENETIK TASHXISLASH ALGORITMLARINI ISHLAB CHIQISH

§ 4.1. Alport sindromida klinik va laborator ko'rsatkichlar o'rtasidagi korrelyativ bog'liqlikni aniqlash

Korrelyatsiya tahlili AS da laborator ma'lumotlar kasallikni klinik kechishi o'rtasidagi munosabatlarni tahlil qilish uchun muhim vositadir. Tibbiyotda kasalliklarni tashxislash va davolashda korrelyatsion tahlil muhim ahamiyatga ega bo'lib, klinik laborator ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar turli kasalliklarni klinik kechishi va xavf omillari o'rtasidagi munosabatni tahlil qilishda korrelyatsion tahlil o'tkaziladi. Kechishiga, asosan qaysi omil kuchliroq ta'sir ko'rsatishini, ya'ni ikki ko'rsatkichlarni korrelyatsiya tahlilini amalga oshirib, aniqlangan natijalarni tahlil qilishda biz korrelyatsiya koeffitsientini va uning ishonchlilik darajasini aniqladik. Korrelatsion koeffitsient kuchini (zaif, o'rta, kuchli) va o'rganilayotgan miqdorlar orasidagi bog'lanishning yo'nalishini (musbat va manfiy) o'rgandik.

Bog'liqlikni aniqlab biz kasallikni klinik kechishini progressiyasiga qaysi ko'rsatkichlar ta'sir ko'rsatishini va ushbu ma'lumotlardan foydalanib xavf omilini aniqlashimiz va kasallikni prognozini oldindan bilgan holda bemorlarni erta o'lim yoki nogironlik ko'rsatkichini qisqartirishga erishishimiz mumkin. Korrelyatsiya tahlili tibbiyotda katta amaliy ahamiyatga ega bo'lib, u qaysi laborator ma'lumotlari kasalliklarni tashxislash va davolashda muhim ekanligini aniqlash imkonini beradi va tibbiy qarorlar qabul qilish uchun asos bo'ladi.

Tadqiqotda ishtirok etgan Alport sindromi tashxisli bemorlarda (AS+NS va AS) klinik-laborator va biokimyoviy tahlillar, instrumental tahlillar xulosalari sindromning klinik kechishiga qay darajada ta'sir ko'rsatishini aniqladik (4.1.1-jadval). AS+NS (n=16) bemorlarda klinik diagnostik va genealogik tahlil mezonlarga asoslanib aniqlangan sindromni nasllanish turi, ya'ni Col4A5, Col4A4, Col4A3 buyrak funksional holatiga ta'sir ko'rsatadi (Flinter F.A. va boshqalar, 1988; Gubler MC va boshqalar, 1995).

Tekshirilgan bolalar klinik- laborator ko'rsatkichlari korrelatsiya tahlili,
n=90

Klinik va laborator ko'rsatkichlar	Sog'lom	Bemorlar guruhlar		
		NS n=35(%)	AS+NS n=16(%)	AS n=14(%)
Jami abs (%)	25 (27)	35 (39)	16 (18)	14(15,6)
Arterial bosim ortishi abs (%)	-	11(12)	16(18)	14(15,6)
Shish abs (%)	-	31(34)	7(7,7)	3(0,33)
KFT pasayishi abs (%)	-	13 (14)	15(16,7)	7(7,7)
Eshitishdagi patologiya abs (%)	-	-	10(15,3)	9(10)
Ko'zdagi patologiya abs (%)	-	-	6(6,6)	10(15,3)
Tez-tez infeksion kasalliklar bilan kasallanishi abs (%)	-	23(25,6)	16 (17,8)	12(13,33)
Proteinuriya abs (%)	-	35 (39)	15(16,7)	13(14)
Gematuriya abs (%)	-	11(12)	16 (17,8)	14(15,5)

Bizning tadqiqotda AS+NS guruhida korrelyativ bog'lanish o'rganilganda quidagi natijalar aniqlandi (4.1.2-jadval).

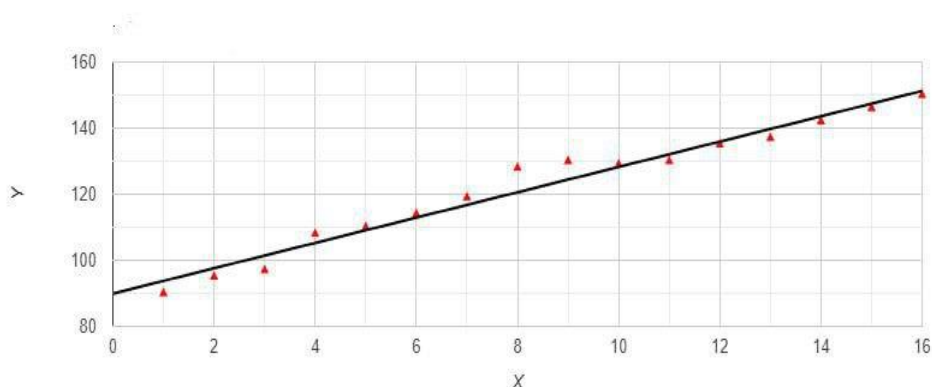
AS+NS guruh bemorlarda nasllanish variantini turli ko'rsatkichlar bilan korrelyativ bog'lanish ifodasi

	EchT mm/soat	Kasallik kechish davomiy ligi	KFT	Qondagi oqsil	Tez-tez kasallanish
Koffitsent korrelatsiya	0,508	0,845	0,623	0,564	0,583
P=	0,053	0,0001	0,01	0,023	0,018
n=	16	16	16	16	16

Nasllanish varianti (COL4A5, COL4A4, COL4A3) bemorni tez-tez infeksion kasalliklar bilan kasallanishiga ($r = 0,583$, $P < 0,05$), sindromning klinik kechish davomiyligiga ($r = 0,845$, $P < 0,001$), qondagi oqsil miqdorini kamayishiga ($r = 0,564$, $P < 0,05$), KFT kamayishiga ($r = 0,623$, $P < 0,05$), EchT ortishiga ($r = 0,508$, $P < 0,05$) musbat korrelyativ bog'liqlikka ega ekanligi aniqlandi. Jadval ma'lumotlariga ko'ra ASning nasllanish varianti kasallik kechish davomiyligiga

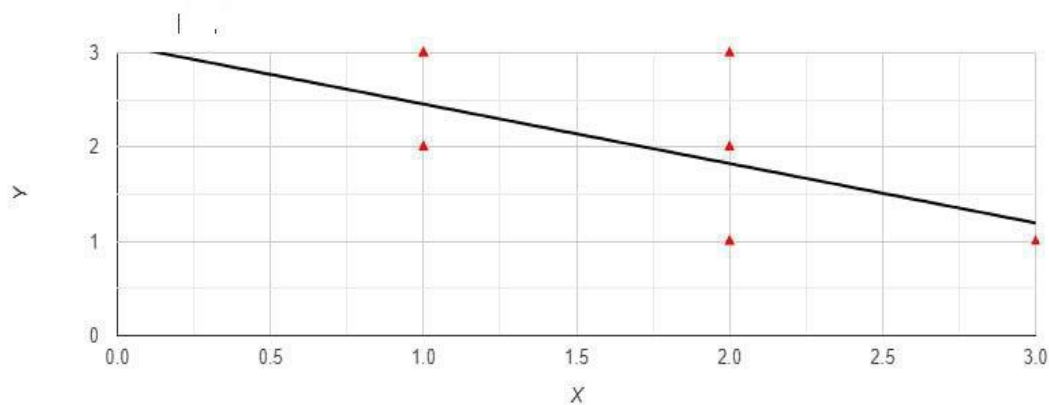
kuchli korrelyatsion bog‘liqlikka ega ekanligi ya’ni COL4A5 variantida kasallik davomiyligi uzoq kechishi, shuningdek kasallikni progressiv kechishi COL4A3 variantida kuzatildi bu natijalar adabiyot ma’lumotlariga to‘g‘ri keldi.

ASning X-xromosomaga bog‘langan dominant turi (XLAS) deyarli 100% erkaklarda va ayollarda 30-40% holatlarda TBYega olib keladi. XLAS bo‘lgan erkaklarda 25yoshida 50%, 40 yoshda 90% va 60 yoshda deyarli 100% tSBYe rivojlanadi. tSBYe XLAS bo‘lgan erkak jinsli bemorlarda tSBYe rivojlanishi COL4A5 variantiga ega genotipi bilan kuchli korrelyativ bog‘liqdir (Gosgrove D., Liu S va boshqa; 2017). X-xromosomaga bog‘langan dominant turi (XLAS) X jinsiy xromosomada joylashgan COL4A5 geni bo‘lib, ushbu genni mutatsiyasi natijasida AS XLAS varianti kelib chiqadi. Bundan shuni xulosa qilishimiz mumkinki, COL4A5 varianti asosan erkaklarda uchraydi va buyrak yetishmovchiligining progressiv kechishi ham asosan erkaklarda kuzatildi. Ya’ni ($r_s=1, P < 0,001$) XLAS bo‘lgan erkak jinsli bemorlarda tSBYe rivojlanishi COL4A5 variantiga ega genotipi bilan kuchli korrelyativ bog‘liqlikka ega. Bemorlarda proteinuriyani kuchayishi bilan arterial bosim ortishi kuchli korrelyasion bog‘liqlikka ega ($r = 0,984, P < 0,001$) ekanligi aniqlandi (4.1.1- rasm).



4.1.1-rasm. Pirson korrelyatsiyasi natijalari. X- proteinuriya darajasini ortib borishi Y- arterial bosimni ortib borishi o‘rtasida bog‘liqlik mavjudligi

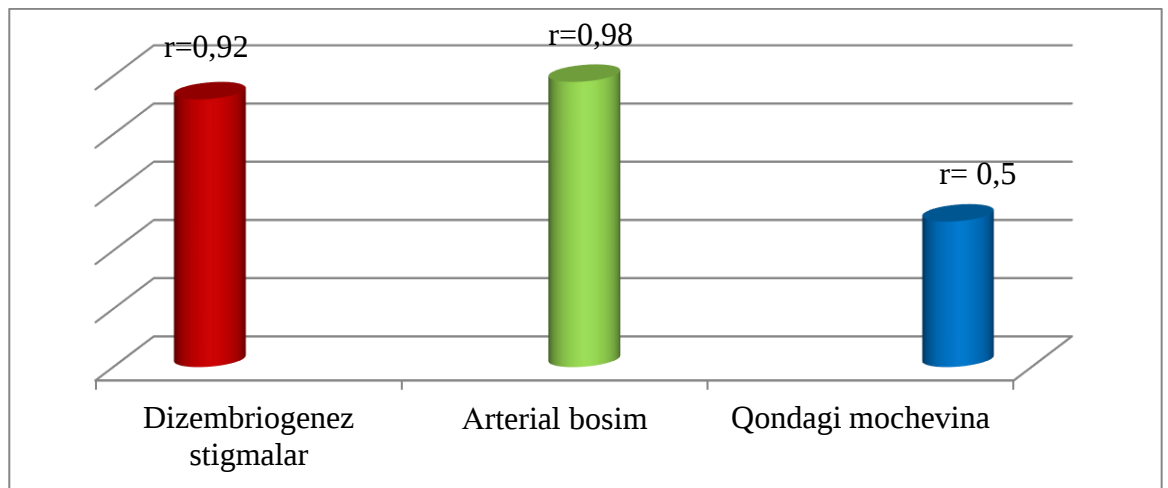
Bemorlarda proteinuriyani darajasi ko‘rsatkichlariga qondagi mochiyevina darajasi ko‘rsatkichlari o‘rtasida o‘rtacha kuchli manfiy korrelyativ bog‘liqlikka ega ekanligi aniqlandi ($r = -0,50, P < 0,05$) (4.1.2- rasm).



4.1.2-rasm. Pirson korrelyatsiyasi natijalari. X - proteinuriya darajasi bo'yicha Y- mochyevina darajasi o'rtasida manfiy bog'liqlik mavjudligi

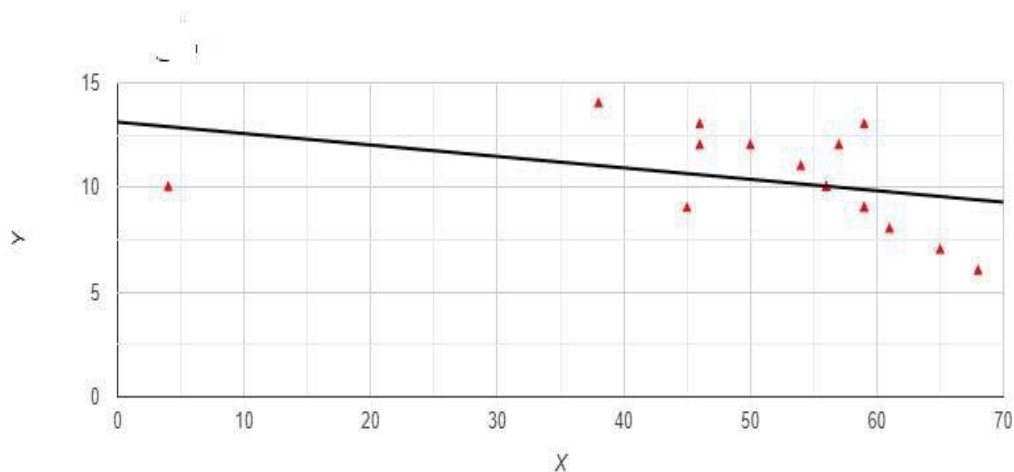
Tadqiqot natijasiga ko'ra bemorlarda disembrigenez stigmalarini uchrash soni qancha ko'p kuzatilsa kasallikni klinik kechishi shunchalik yaqqol ifodalanib, bu proteinuriyani kuchayishi ($r = 0,92$, $P < 0,001$) Pirson korrellatsion koeffitsienti) bilan yuqori musbat korrelyativ bog'liqlikka ega ekanligi aniqlandi.

Proteinuriyani kuchayishi arterial bosimni ortishiga hamda qondagi mochyevina miqdori darajasiga ta'sir ko'rsatishi aniqlandi (4.1.3- rasm).



4.1.3-rasm. Bemorlarda proteinuriya kuchayishini turli ko'rsatkichlarga korrelyativ bog'liqlik darajasi

Bemorlarda qondagi umumiy oqsil miqdoriga ko'ra tez-tez yuqori nafas yo'llari infeksiyasi bilan og'rishi o'rtasida o'rtacha kuchli manfiy korrelyativ bog'liqlik ($r = -0,56$, $P < 0,05$) aniqlandi (4.1.4- rasm).



4.1.4- rasm. AS+NS guruhidagi bemorlarda Pirson korrelyasiyasi natijalari. X- zardobdagi oqsil bilan Y- tez-tez kasallanish sonining manfiy korrelyasiyasi

Ushbu natijalarga ko'ra, ehtimol bemorlardagi gipoproteinemiya yil davomida tez-tez interkurrent kasalliklar bilan og'rishiga sabab bo'ldi, ya'ni ikkilamchi immun yetishmovchilik holati kuzatildi deya izohlashimiz mumkin. Tekshiruvdagi 3 guruh AS(n=14) bemorlardagi nasllanish variantini turli laborator ko'rsatkichlar va klinik simptomlar o'rtasida korrelyativ bog'lanish (4.1.3- jadval) ifodalangan.

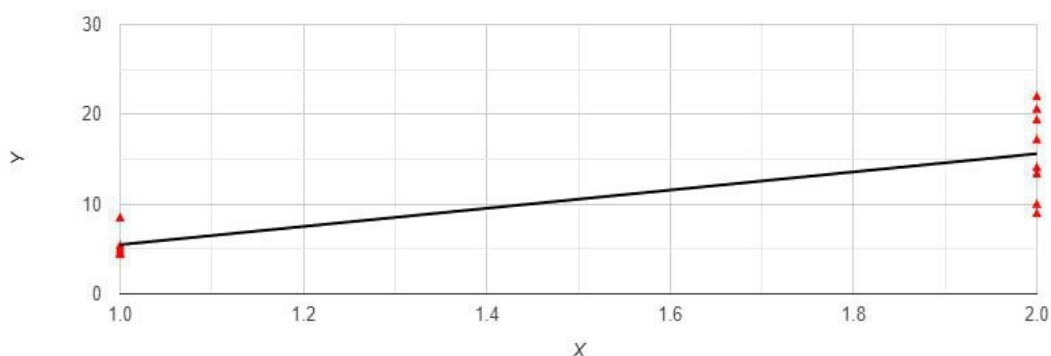
4.1.3- jadval.

Alport sindromli bemorlarda nasllanish variantini turli ko'rsatkichlar bilan korrelyativ bog'lanish ifodasi

	Shish	Intoksi- katsiya	Pioder- miya	Diarea	Moche- vina mmol/l	Gemo- globin g/l	EChT mm\s	Limfo- tsit %
Koffitsent korrelatsiya r=	0,826	-0,826	0,782	0,531	0,579	-0,506	0,626	0,533
P	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05
n=	14	14	14	14	14	14	14	14

Ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar Alport sindromi klinik kechishining me'yordan og'ishi va turli ko'rsatkichlar bilan korrelyativ bog'liqlikka ega ekanligi aniqlandi. Unga ko'ra, sindromning klinik kechishi jinsga bog'liq holda

namoyon bo‘ladi, ya’ni erkak jinsidagi bemorlarda kasallik yaqqol va og‘ir kechishi aniqlandi. AS guruhidagi bemorlarda buyrak funksiyasini buzilishi qondagi mochyevina darajasiga kuchli to‘g‘ri korrelyativ ($r=0,801$, $P<0,0001$) bog‘liqlikka ega ekanligi aniqlandi (4.1.5- rasm).



4.1.5 -rasm. Pirson korrelyasiyasi natijalari. X -buyrak yetishmovchiligi bilan Y- qondagi mochyevina ortishining korrelyativ bog‘liqligi

ASli bemorlarda yengil darajada shishlar kuzatilib, shishlarni mavjudligi turli klinik va laborator tahlil natijalariga korrelyativ bog‘liqligi aniqlandi (4.1.4- jadval).

4.1.4- jadval.

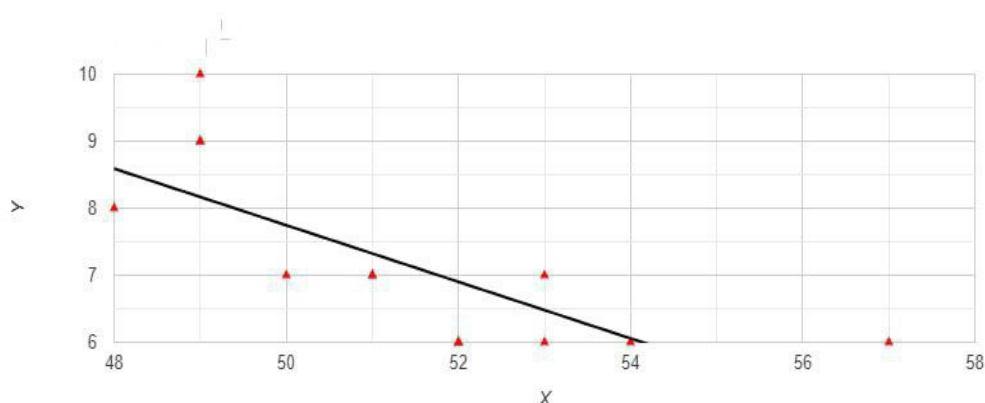
Alport sindromli bemorlarda shishlarni turli ko‘rsatkichlar bilan korrelyativ bog‘lanish ifodasi

	Jinsi	Intoksikatsiya	Kasallik kechish davomiyligi	Piodermiya	EchT mm\soat
Koffitsent korrelatsiya $r=$	0,826	-1	0,548	0,641	0,522
P	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,05$	$P<0,05$	$P<0,05$
n=	14	14	14	14	14

Jadval ma’lumotlariga ko‘ra, intoksikatsiya belgilari va jinsga bog‘liq xususiyatlari yaqqol ifodalanmagan shishlarga kuchlli musbat korrelyativ bog‘liqligi xamda ushbu guruhdagi bemorlarni biokimyoviy qon tahlilida umumiy

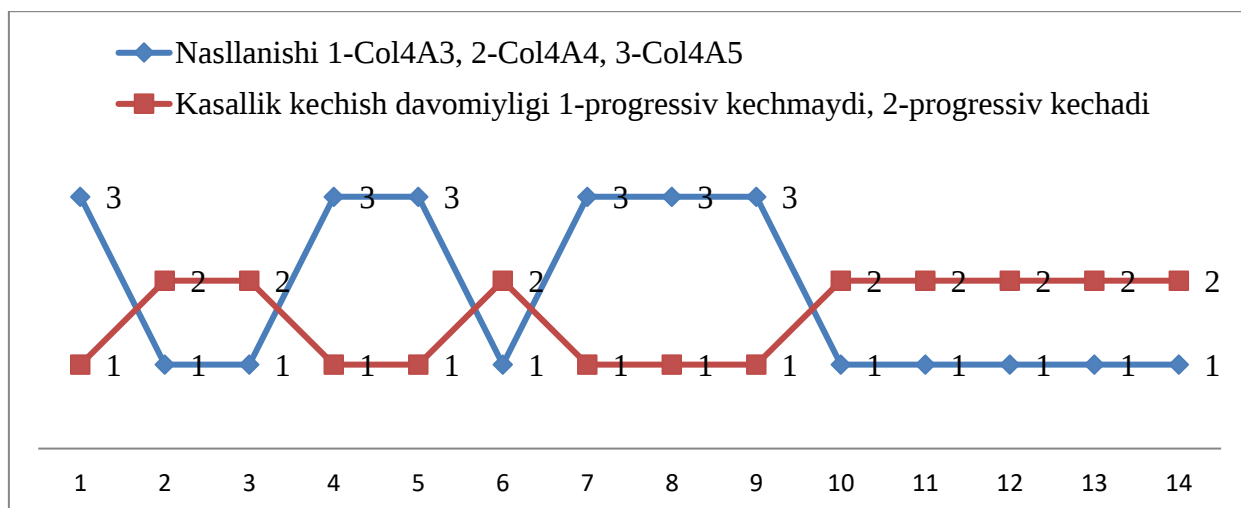
oqsil ko'rsatkichlariga 1 yilda turli infeksiyon kasalliklar bilan kasallanish soniga kuchli manfiy korrelyativ ($r = -0,753$, $P < 0,05$) bog'liqlik aniqlandi.

Ya'ni qondagi umumiy oqsil miqdori kamayishi bilan kasallikka chalinish chastotasi ortib borishi kuzatildi (4.1.6- rasm).



4.1.6- rasm. ASli bemorlarda Pirson korrelyatsiyasi natijalari. X -zardobdagi oqsil bilan Y-tez-tez kasallanish o'rtasidagi manfiy korrelatsiya

AS guruhidagi bemorlarda kasallik kechishi xususiyatiga (progressiv kechuvi-1) nasllanish variantlari (1-COL4A3, 2-COL4A4, 3- COL4A5) o'rtasida kuchli manfiy ($r = -0,92$, $P < 0,0001$) korrelyativ bog'liqlik aniqlandi (4.1.7- rasm).



4.1.7- rasm. Alport sindromli bemorlarda kasallik kechish davomiyligi bilan nasllanish varianlari o'rtasidagi korrelyativ bog'liqlik

Bu ma'lumotga ko'ra, kasallikni progressiv kechishi asosan COL4A3 variantiga to'g'ri keldi. Shuningdek, ushbu guruhda KFT pasayishi bilan arterial bosimni ortishi o'rtasida korrelyativ bog'liqlik aniqlandi (4.1.5 -jadval).

KFT pasayishining turli ko'rsatkichlar bilan korrelativ bog'liqligi

KFT pasayishi bilan:	Arterial bosim ortishi	Fibrinogen g/l	Kreatinin mkmol/l	Mochevina mmol/l
	$r=0,96$	$r=0,96$	$r=0,78$	$r=0,719$
	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
	Eslatma (r) Pirson korrelyatsiya koeffitsienti			

Qondagi fibrinogen, kreatinin mochevina miqdoriy ko'rsatkichlariga kuchli musbat korrelyativ bog'liqligi mavjudligi aniqlandi. Ushbu ma'lumotlarga ko'ra, KFT pasayishi sindromni klinik kechishini baholovchi eng muhim diagnostik ko'rsatkich ekanligini ushbu natijalar tasdiqlaydi.

Yuqoridagi barcha ma'lumotlarga asoslanib xulosa qilish mumkin: AS+NS guruhidagi bemorlarda COL4A5 varianti faqat o'g'il bolalarda uchrashi, SBYe rivojlanishi sekin-asta kechishi, triada sindromlardan eshitishni pasayishi va ko'zdagi turli patologiyalar kech namoyon bo'lishi xaqida adabiyot ma'lumotlari mavjud. Shunga ko'ra, ushbu variantdagi bemorlarda triada sindromlar kuzatilmasa AS tashxisi qo'yilishi kechikishi va terminal buyrak yetishmovchiligiga yetib borganda davolash samarasiz bo'ladi. Shuning uchun AS ushbu variantini boshqa diagnostik mezonlarga tayangan holda (to'liq anamnez yig'ish, molekulyar-genetik tekshiruv) erta tashxislashga erishish va to'g'ri davolashni amalga oshirish zarur. Buning oqibatida bemorni nogironlikdan va xatto erta nobud bo'lishidan saqlab qolishga erishish mumkin.

ASli bemorlarda COL4A3 variantida kasalikni progressiv kechishi aniqlanib, unga proteinuriya kuchayishining davomiyligi natijasida gipoproteinemiya, bu o'z navbatida ikkilamchi immun yetishmovchilik holatiga, tez-tez turli yuqumli kasalliklar bilan kasallanishga va buning oqibatida kasallikni yanada og'irlashuviga sabab bo'ladi.

Shuningdek, arterial bosimni ortishi bemorda proteinuriyani davomiy kuchayib borishiga bog'liqligi aniqlandi. Buni shu bilan izohlash mumkin: AS

patogenetik rivojlanishida sitokinlar faollashuvi natijasida podotsit oyoqchasini zararlaydi. Natijada proteinuriya yuzaga keladi, proteinuriya gipoproteinemiya olib keladi, onkotik bosim tushishi shishlarni yuzaga keltiradi, gipovolemiya rivojlanadi va renin-angiotenzin-aldesteron tizim faoliyati aktivlashadi va arterial bosim ortishi kuzatiladi. Shuningdek, proteinuriya yaqqol davomiy kuzatilishi dizembriogenez stigmlari soniga korrelyativ bog'liqligi bizning tadqiqotimizda isbotlandi, demak dizembriogenez stigmalar ko'p uchrashi kasallik kechish prognozini yomonligini anglatadi.

AS tashxisli bemorlar guruhida gipoproteinemiya natijasida (yaqqol ifodalanmagan shishlar aniqlanganiga ko'ra) intoksikatsiya belgilari va jinsga bog'liq xususiyatlariga kuchli musbat korrelyativ bog'liqligi ma'lum bo'ldi. Ushbu guruhdagi bemorlarning biokimyoviy qon tahlilida umumiy oqsil ko'rsatkichlari yil davomida turli infeksiyon kasalliklar bilan kasallanish soniga kuchli manfiy korrelyativ bog'liqlik aniqlandi. Demak, gipoproteinemiya va shishlar kasallik klinik kechishi og'irlashuviga kuchli ta'sir ko'rsatadi. Shuningdek, KFT pasayishi arterial bosim, qondagi fibrinogen, mochyevina, kryeatinin ortishi bilan kuchli korrelyativ bog'liq. Bundan shunday xulosa qilishimiz mumkinki, KFTni aniqlash AS uchun muhim diagnostik mezon bo'lib xisoblanadi.

Ushbu guruh bemorlarida kasallikni progressiv kechishida asosan Col4A3 variantda SBYega o'tish erta boshlanadi va progressiv tarzda kechadi. Demak, ASning ushbu Col4A3 varianti bilan og'rigan bemorlarda SBYe ni erta tashxislash va buyrak transplantatsiyasiga tavsiya qilish muhim xisoblanadi.

§ 4.2. Alport sindromida immungenetik ko'rsatkichlar o'rtasidagi Korrelyativ bog'liqlikni aniqlash.

AS turli genetik variantlarda klinik kechishi turlicha bo'lib, bu kasallik nasllanishiga, bemor jinsiga bogliqdir. Bemorda qo'shimcha fon kasalliklar mavjudligi kasallikni progressiv kechishiga sabab bo'ladi. Lekin xozirgi vaqtga kelib gen texnologiyasini rivojlanib borishi natijasida aniqlanishicha kasalliklar

progressiyasiga sabab bo'luvchi gen lokusidagi turli ma'lumotlar o'rganilgan. Sindromni klinik kechishiga HLA-DR genlarini tiplash va lokusida aniqlangan antigenni joylashuvini aniqlab, kasallik kechishini tahlil qilish va xatto kasallik klinikasi rivojlanmay turib sindromni qanday kechishini bashoratlash mumkin. Buning oqibatida bemorga erta profilaktika choralarini ko'riish, nogironlik va o'limni erta oldini olishga erishish mumkin.

AS IV tipdagi 3 spiral kollagen strukturani buzilishi natijasida kelib chiqadi va neyrosensor karlik, ko'zdagi turli patologiyalar, tSBYe kuzatiladi. AS da tSBYe olib kelishiga patogenetik sabab turli genetik mutatsiyalar (ekzogen yoki endogen) natijasida 3 spiral kollagen o'z strukturasi o'zgartiradi. Natijada nefron KBMga sitokinlar jalb qilinadi va aktivlashadi hamda yallig'lanish protsessi yuzaga keladi. Yallig'lanish jarayonini muntazam kuchayib borishi (KBMda sitokinlar va C3 C4 komponentlar aktivlashuvi) KBM zararlanishiga, oxir-oqibat nefron koptokchalari sklerozlanishiga olib keladi.

Keyinchalik nefron kanalchalari ham sklerozlanish jarayoniga jalb qilinadi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, genetik irsiy moyillikka individual genlarning ahamiyati turli darajadagi ishonchlilik bilan aniqlangan bo'lib, gistomoslashuv kompleksi (MHC) genlarining ma'lum allellari 6-xromo-somada joylashgan. HLA molekulalari va AS o'rtasida o'zaro bog'liqlik mavjudligini ta'kidlash mumkin. ASda IV turdagi kollagen genlari tomonidan kodlangan irsiy molekulyar nuqsonlardan tashqari, asosiy gistologik moslashuv allellari ushbu nuqsonli kollagen genlari bilan bog'liqlik muvozanatida bo'lishi mumkinligi xaqida adabiyot ma'lumotlari mavjud. Alport sindromida kuzatilgan ultrastruktura glomerulyar anomaliyalar uchun mas'ul bo'lgan genetik nuqsonlarning xususiyatlari va tabiati hozirgi kunda o'rganilib, kollagen sintezi uchun mas'ul bo'lgan kamida bitta gen MHC hududida joylashganligi sababli allellari yoki ushbu genlar HLA molekulalari tomonidan kodlanishi aniqlangan [63;-P.93-100,79,-P.533-540]. Ushbu ma'lumotlar AS da HLA 2sinfi HLA-DR aniqlanishi nisbiy xavf xisoblanib, ushbu bemorlarda KBM sklerozlanishi progressiv kechishini tasdiqlaydi. Nefron koptokchasi sklerozlanishi polietiotologik bo'lib bunda nefron

koptokchasi sklerozlanishiga sitokinlar, C3, C4 komplement komponenti aktivlashuvi va boshqa ta'sirlar hamda irsiy moyillik muhim ommillardan biri ekanligi haqida ma'lumotlar mavjud. ASda sklerozlanish nefron glomerulasi soxasida sitokinlar aktivlashuviga va natijada C3 va C4 komplementlarni va sitokinlarni mahalliy aktivlashuvi darajasi va davomiyligiga bog'liq.

Sklerozlanishda sitokinlar, masalan, IL-2 faollashib shu bilan birga C3 va C4 komplement komponentlarini mahalliy (nefron KBM adsorbsiyasi) natijasida zardobdagi C3 va C4 komplementlari kamayishiga siydikda C3 polipeptid fragmentlarining ko'payishi, antitiroid antitelolarning mavjudligi, plazmada sekretor IgA darajasining pasayishi natijasida immun yetishmovchilik holat va allergik kasalliklarga moyillik ortadi va natijada kasallik progressiyasiga sabab bo'ladi.

Tadqiqotimizda 3,C4 va IL-2ni hamda HLA 2 sinf genlarining AS klinik kechishiga qay darajada korrelyativ bog'liqligi o'rganildi. AS da buyraklar sklerozlanish patogenezida sitokinlarni, shuningdek, IL-2 ni muhim ta'siri haqida turli adabiyot ma'lumotlari mavjud. Bu bizning tadqiqotimizda ham o'z tasdig'ini topdi. Tadqiqotimizda HLA 2 sinf geni HLA-DR 12 alleli va polimorf - sitokin IL-2 ning ortishi bilan bog'liqligi aniqlandi (4.2.1-jadval).

4.2.1-jadval.

Tadqiqotdagi bolalarning klinik - laborator va immungenetik ko'rsatkichlari

Klinik va laborator kursatkichlar	Sog'lom		Bemorlar guruhlari				χ^2	
			AS+NS		AS			
	Abs	M±m, %	ab s	M±m, %	Ab s	M±m, %	χ^2	P
HLA 2 sinf DR aniqlanishi	2	8±5,43	4	25±10,83	2	14,29±9,35	2,269	0,322
C3 komplement. g/l(M±m)	1,82±0,04		1,48±0,04*		1,65±0,01* Δ			
C4 komplement.	0,40±0,01		0,19±0,01*		0,29±0,01* Δ			

g/l(M±m)								
Interleykin-2. pg/ml.(M±m)	2,78±0,04		24,70±0,99*		18,53±0,22* ^Δ			
Arterial bosimni ortishi	0	0±0	16	100±0	14	100±0	55,0 00	0,0 01
Shish	0	0±0	7	43,75±12,4	3	21,43±10, 97	12,6 86	0,0 02
KFT pasayishi	0	0±0	15	93,75±6,05	7	50±13,36	36,5 10	0,0 01
Eshitishdagi patologiya	0	0±0	10	62,5±12,1	9	64,29±12, 81	24,2 00	0,0 01
Ko`zdagi patologiya	0	0±0	6	37,5±12,1	10	71,43±12, 07	22,9 70	0,0 01
Proteinuriya	0	0±0	15	93,75±6,05	13	92,86±6,8 8	47,5 33	0,0 01
Gematuriya	0	0±0	16	100±0	14	100±0	55,0 00	0,0 01

Izoh: * - bilan «Nazorat»ga nisbatan (*** - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; * - $P<0,001$); ^Δ - bilan «AS+NS guruhi»ga nisbatan (^{ΔΔΔ} - $P<0,05$; ^{ΔΔ} - $P<0,01$; ^Δ - $P<0,001$) o'rtacha arifmetik ishonchlilik farqi belgilangan.

HLA-DR aniqlangan bemorlarda turli ko'rsatkichlar bilan korrelyativ bog'liqlik aniqlandi. Masalan HLA-DR antigen aniqlangan bemorlar kasallikni nasllanish variantiga ($r=-0,49$, $P=0,05$) manfiy o'rta kuchli korrelyativ hamda qarindoshlarida buyrak yetishmovchiligi kuzatilishiga musbat o'rta kuchli ($r=0,56$, $P<0,05$) korrelyativ bog'liqlik aniqlandi (4.2.2- jadval).

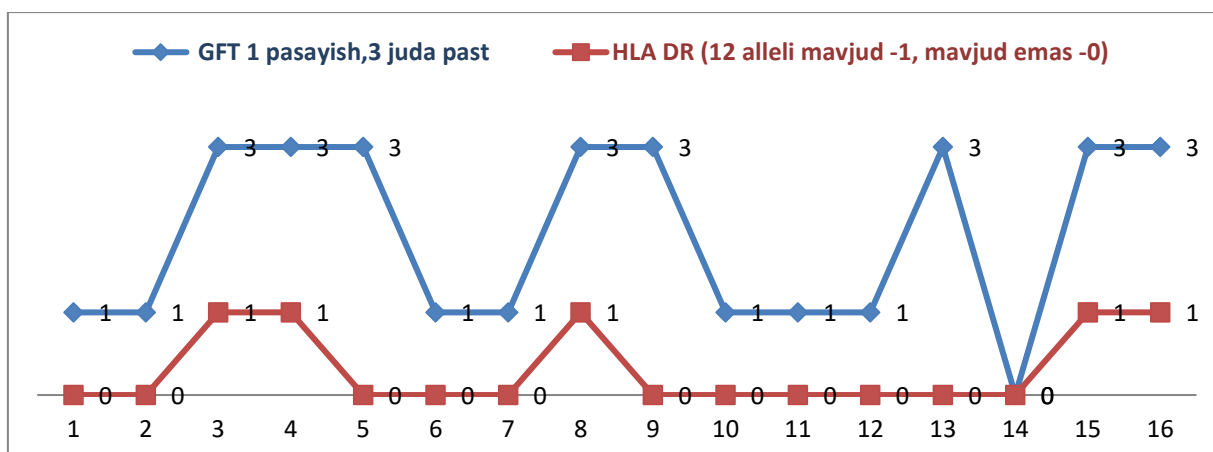
4.2.2- jadval.

HLA DRni turli ko'rsatkichlar bilan korrelativ bog'liqligi (AS+NS, n=16)

HLA, DR aniqlangan bemorlar:	Qondagi kryeatinin	KFT	Nasllanish tipi	Qarindoshlarida buyrak yetishmovchiligi mavjudligi
	$r=0,57$	$r=-0,86$	$r=-0,49$	$r=0,56$
	$p<0,05$	$p<0,001$	$p=0,05$	$p<0,05$
	Eslatma (r) Pirson korrelyatsiya koeffitsienti.			

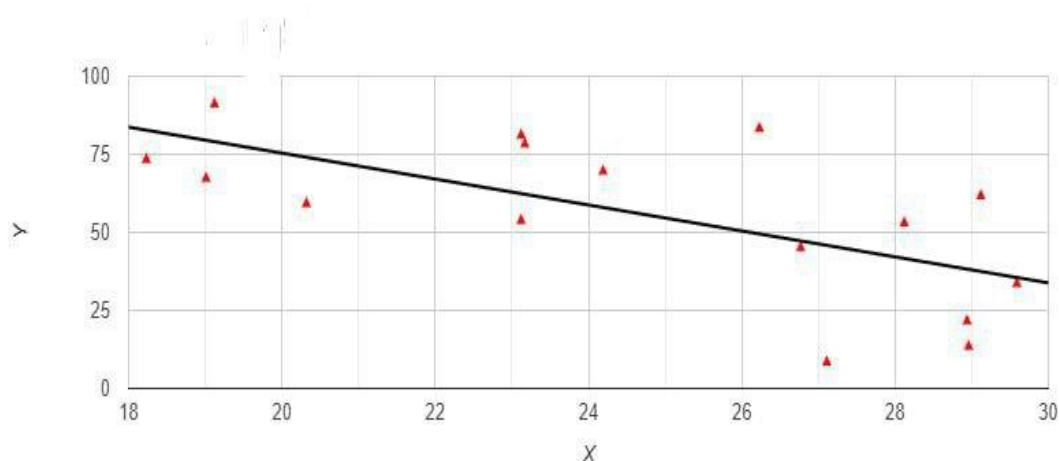
Ushbu guruhdagi HLA DR 12 allelli bemorlarda KFT o'rtasida statistik kuchli teskari korrelyativ bog'liqlik aniqlanishiga ko'ra ($r_{xy}=-0,86$, $P=0,00001$,

$P < 0,001$) ushbu allel kasallikni progressiv kechishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin (4.2.1-rasm).



4.2.1- rasm. HLA-DR12 allelli va KFT o'rtasidagi kuchli manfiy korrelyativ bog'liqlik (AS+NS, n=16)

Ushbu ma'lumotlarga ko'ra HLA -DR aniqlangan bemorlarda KFT pasayishi bilan kuchli korrelyativ bog'liqlik aniqlandi hamda ushbu bemorlarda tSBYe kuzatildi. Extimol HLADR geni kasallikni og'ir kechishiga ta'sir ko'rsatib, ushbu gen asosan Col4A3 variantida aniqlandi, demak, HLA-DR geni aniqlanishi nisbiy xavf omil bo'lib xizmat qiladi. AS+NS guruhidagi bemorlarda IL-2 ortishi va KFT bilan statistik o'rtacha kuchli korrelyativ bog'liqlik ($r_{xy} = -0,649$, $P < 0,05$) aniqlandi (4.2.2.-rasm).



4.2.2-rasm. Pirson korrelyatsiyasi natijalari. X- interleukin-2 bilan Y- KFT o'rtasidagi manfiy korrelyativ bog'liqlik (AS+NS, n=16)

C3 komplement komponentiga o'rta kuchli ($r = -0,606$ $P < 0,05$), gemoglobin ($r = -0,582$, $P < 0,05$), eritrotsit ($r_{xy} = -0,593$, $P < 0,05$), tez kasallanishga ($r = -0,606$, $P < 0,05$) o'rta kuchli korrelyativ bog'liqlikka ega ekanligi aniqlandi (4.2.3- jadval).

4.2.3- jadval.

Interleykin- 2ning turli ko'rsatkichlar bilan korrelyativ bog'liqlik ifodasi (AS+NS, n=16)

Interleykin -2 ortishi:	C3 komplement komponenti	Qondagi mochiyevina ni eng yuqori ortish darajasiga	Gemoglobini g/l	Eritrotsit	Tez kasallanish
	$r = -0,606$	$r = 0,607$	$r = -0,582$	$r = -0,593$	$r = 0,629$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Ushbu ma'lumotlardan xulosa shuki, IL-2 ortishi AS+NS bemorlar guruhida kasallikni og'ir kechish ommillari bilan korrelyativ bog'liqligi buyrak sklerozlanish jarayonini kuchaytiradi deb xulosa qilishimiz mumkin AS guruhi-dagi bemorlarning ($n=14$) tadqiqot natijalari tahlil qilinganda ABL-buyrak ko'rsatkichi bilan quydagi ko'rsatkichlar o'rtasida statistik korrelyativ bog'liqlik aniqlandi (4.2.4- jadval).

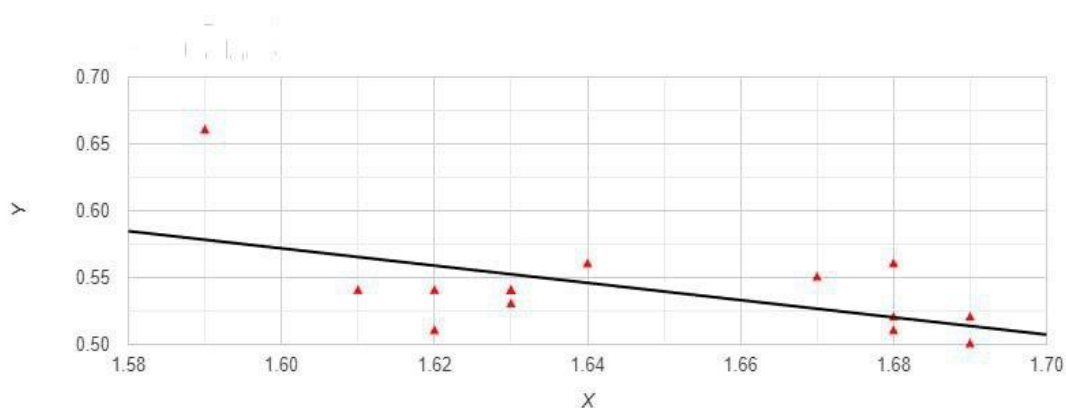
4.2.4-jadval.

ABL-buyrakning turli ko'rsatkichlar bilan korrelyativ bog'liqligi (AS, n=14)

Buyrakda aniqlangan ABL:	C4 komplement komponenti	Konyunktivit	Otit
	$r = 0,676$	$r = -0,685$	$r = -0,641$
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Eslatma (r) Pirson korrelyatsiya koeffitsienti			

Jadval ma'lumotlariga ko'ra, buyraklarda aniqlangan ABL ko'rsatkichini ortishi bilan asosan infeksiyon kasalliklar bilan o'rta kuchdagi korrelyativ bog'liqlik aniqlandi. Demak, buyraklarda infeksiyon omil mavjud bo'lsa boshqa infeksiyon kasalliklar ham uchrashi mumkin. Ushbu guruhda C3 komplement

komponenti miqdoriy ko'rsatkichlari bilan ABL ko'rsatkichlari manfiy o'rta kuchli korrelyativ bog'liqlik ($r = -0,55$, $P < 0,05$) aniqlandi (4.2.3- rasm).



4.2.3-rasm. Pirson korrelyatsiyasi natijalari. X- C3 komplement komponenti bilan Y- ABL-o'pka o'rtasidagi manfiy korrelyativ bog'liqlik (AS, n=14)

Shuningdek, ushbu guruhda AS patogenezida muhim o'rin tutgan IL-2ning quyidagi ko'rsatkichlar bilan turli darajali korrelyativ bog'liqliklari aniqlandi (4.2.5- jadval).

4.2.5- jadval.

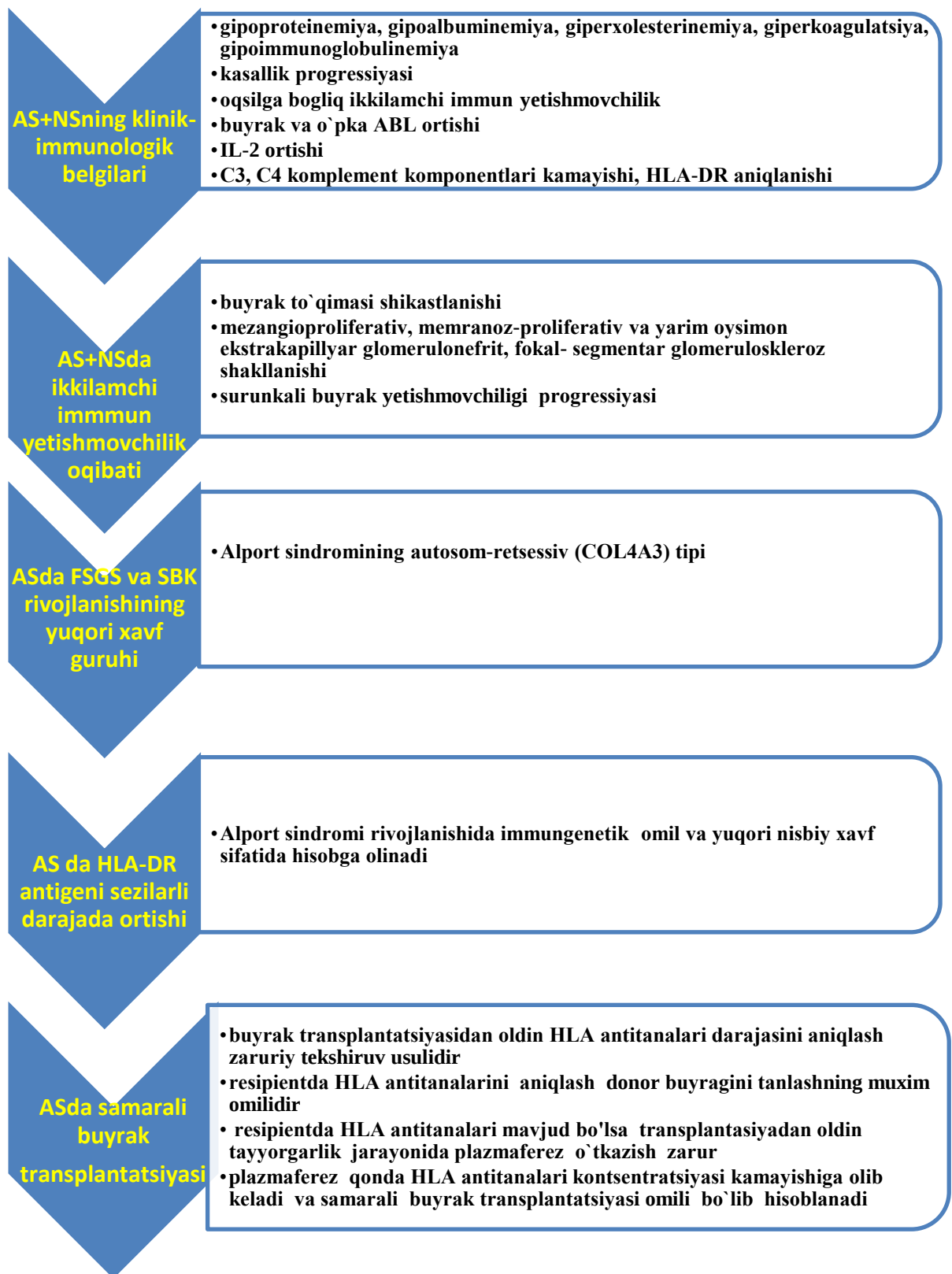
Interleykin-2 ortishi bilan turli ko'rsatkichlar o'rtasidagi korrelyativ bog'liqlik (AS, n=14)

Interleykin-2 ortishi:	Jinsi	Tez-tez kasallanish	KFT	Mochevina	Kreati nin	Leykotsituriya
	$r=0,638$	$r=-0,538$	$r=0,585$	$r=-0,685$	$r=0,711$	$r=0,638$
	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
	Eslatma (r) Pirson korrelyatsiya koeffitsienti					

Jadval ma'lumotlari tahlil qilinganda bemorlarda IL-2 miqdoriy ko'rsatkichlari ko'tarilishi natijasida buyrak funksional faoliyati buzilishi, KFT pasayishi, tez-tez yuqori nafas yo'llari infeksiyasi bilan kasallanishi kuzatildi. Demak, IL-2 ko'rsatkichining ortishi AS klinik kechishini og'irlashuviga sabab bo'ladi. O'tkazilgan ilmiy-tadqiqotimiz natijalari va aniqlangan klinik-laborator, immun-genetik ko'rsatkichlar o'rtasidagi o'zaro korrelyativ bog'liqliklar asosida quyidagi algoritmlar ishlab chiqildi (4.2.4- rasm), (4.2.5- rasm).



4.2.4- rasm. Bolalarda Alport sindromi kechishining regional xususiyatlarini baholash algoritmi



4.2.5- rasm. Bolalarda Alport sindromi asoratlarini immun-genetik tashxislash algoritmi

XOTIMA

So‘nggi yillar davomida bolalar orasida irsiy buyrak kasalliklarining (IBK) keskin o‘sishi kuzatilmoqda. Dunyo aholisidagi buyrak yetishmovchiligining 40-50% irsiy buyrak kasalliklari natijasida yuzaga kelib, surunkali buyrak yetishmovchiligining progressiv kechishi asosan irsiy buyrak kasalligi bo‘lgan Alport sindromida ko‘p qayd qilinishi kuzatilib, xatto bolalik davridayoq terminal buyrak yetishmovchiligiga asoratlanmoqda. Alport sindromi – klinik namoyon bo‘lishi asosan gematuriya, proteinuriya, neyrosensor karlik va ko‘zdagi turli patologiyalar bilan kechadi. Alport sindromining patogenetik rivojlanish mexanizmlarini, progressiv kechish omillarini o‘rganish xamda genetik kasalliklar profilaktikasini, erta diognostik va davolash usullarini ishlab chiqarish bugungi kunda yechimi topilishi lozim bo‘lgan dolzarb muammolardan biri bo‘lib kelmoqda. Tadqiqotimiz natijasida mintaqamizda birinchi bor Alport sindromining immun-genetik xususiyatlari o‘rganildi va sindromning patogenetik rivojlanish jarayonida bemordagi disimmun holat xamda kasallikning kechishi davomida turli asoratlarni qo‘shilishi sindromning progressiyasiga olib kelishi haqidagi ma’lumotlar aniqlashtirildi. Alport sindromi patogenetik rivojlanishiga immun mexanizmlar ta’sir ko‘rsatishi va xatto ba’zi immun xujayralar, jumladan sitokinlar (IL2) kasallik progressiyasiga ta’sir ko‘rsatishi aniqlandi. Shunga ko‘ra Alport sindromiga chalingan bemorlarda kasallik patogenetik rivojlanishida immun reaksiyalarning faollashuvi kasallik progressiyasiga, buyraklar sklerozlanishini kuchayishi sabab bo‘lishi aniqlandi. Bundan ko‘rinadiki, Alport sindromini tashxislash, davolash hamda asoratlarini erta profitlaktika qilish, oqibatini prognozlash muammolari zamonaviy tibbiyot va sog‘liqni saqlashning kechiktirib bo‘lmaydigan masalalaridan biri hisoblanadi.

Alport sindromi oqibatida glomeruloskleroz rivojlanishining asosiy sababi sitokinlar reaktsiyasi faolligining ortishi bilan izohlash mumkin. Yuqorida keltirilgan fikrlardan kelib chiqib ta’kidlash joizki, sitokinlarning asosiy biologik ahamiyati organizm immun javobi jarayonida immunkompetent hujayralarning

kooperativ o'zaro ta'siri va immunbiologik nazoratni ta'minlashgina bo'lib qolmay, balki ayrim sitokin guruhlarini buyrak nefroniga ortiqcha fiksatsiyalanishi buyraklar sklerozlanishini tezlashtiradi va kasallik progressivlanishiga sabab bo'ladi. Alport sindromida terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi (tSBYe) rivojlanishiga immunologik mexanizmlar bilan bir qatorda kasallikning genetik xususiyatlari xam ta'sir ko'rsatishi haqida qator adabiyot manbalarida ma'lumotlar keltirilgan Alport sindromining X-xromosomaga bog'langan dominant tipida COL4A5, COL4A3 yoki COL4A4 genlarda geterozigot mutatsiyalar mavjudligi kasallik prognozini yomonlashtiradi.

Alport sindromi irsiy genetik kasallik bo'lganligi, progressiv buyrak yetishmovchiligi bilan kechganligi sababli oxir -oqibatda bemor xayotini saqlab qolish uchun buyrak transplantatsiyasini amalga oshirish kasallikni asosiy yagona davolash usuli xisoblanadi. Allogenik buyrak transplantatsiyasining omon qolishi ko'plab omillarga bog'liq bo'lib, bu o'rinda donor va retsipientni tanlashda HLA tizim antigenari aniqlash muhim ahamiyatga ega.

So'nggi yillarda bir nechta oilaviy tadqiqotlarda olimlar tomonidan Alport sindromida HLA antigenari o'rganildi va baholandi. Ma'lum bo'ldiki, Alport sindromida HLA-DR antigeni chastotasi 60% bemorlarda qayd qilinadi, demak Alport sindromi va HLA-DR o'rtasida o'zaro bog'liqlik bo'lishi mumkin deya xulosa qilishimiz mumkin. Tadqiqotlarga ko'ra, Alport sindromida kuzatilgan ultrastrukturaviy glomerulyar anomaliyalar uchun mas'ul bo'lgan genetik nuqsonlarning xususiyatlari va tabiati xozirgi kunda o'rganilib, kollagen sintezi uchun mas'ul bo'lgan kamida bitta gen MHC (major histocompatibility complex) hududida joylashganligi sababli allellari yoki ushbu genlar HLA molekulalari tomonidan kodlanishi aniqlandi. Yuqoridagi ma'lumotlarni hisobga olgan holda biz o'z oldimizga quyidagi maqsadni qo'ydik: Bolalarda Alport sindromining immun-genetik xususiyatlarini aniqlash va profilaktikasini takomillashtirish. Oldimizga qo'yilgan maqsadga erishish uchun 2021-2024 yillar davomida 3 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan 90 nafar bolalarda klinik, immun-genetik tadqiqotlar olib bordik. Ulardan: 1-guruh- Nefrotik sindrom (Surunkali

glomerulonefrit nefrotik shakli) (NS) - 35 nafar, 2-guruh Alport sindromi nefrotik sindrom bilan (AS+NS) - 16 nafar, 3 guruh Alport sindrom (AS)- 14 nafar tashxisi bilan Andijon VBKTTM Nefrologiya bo'limida davolangan bemorlar hamda nazorat guruhiga 25 nafar shu yoshdagi nisbatan sog'lom bolalarni kiritdik.

Retrospektiv tahlil olib borish uchun 2015-2017 yillar davomida Andijon VBKTTM Nefrologiya bo'limida turli nefrologik kasalliklar bilan statsionar davolgan 1599 ta kasallik tarixi retrospektiv tahlil qilindi. 18 ta AS tashxisli va yana O'tkir glomerulonefrit tashxisli kasallik tarixidan 3 ta, surunkali glomerulonefrit tashxisli kasallik tarixidan 3 ta kasallik tarixi klinik kechish xususiyatlari, anamnez ma'lumotlari, umum klinik laborator va instrumental tekshiruvlar ma'lumotlariga ko'ra 24 ta AS li kasallik tarixi ajratib olindi.

Alport sindromi tashxisi qo'yilgan bemor bolalar kasallik tarixi tahlili shuni ko'rsatdiki, kasallikning qayd qilinishi qishloqlarda (17 nafar) shaharga (7nafar) nisbatan yuqori ekanligi, Alport sindromi bilan kasallangan bolalarning onalarida quyidagi: ayrish, yurak-qon tomir, endokrin tizimi patologiyalari, ona tomonidan homiladorlik gipertenziv holati va sust to'lg'oq, tug'ish jarayonidagi turli asoratlar, bola tomonidan: homila gipoksiyasi, bolada kindik tizimchasiga o'ralishi natijasida va boshqa sabablarga ko'ra asfiksiya xamda yo'ldosh ko'chishi kabi patologik holatlar mavjudligi aniqlandi.

Alport sindromli bolalarda o'tkazgan kasalliklari chastotasini o'rganish shuni ko'rsatdiki, ular tez-tez kasallanuvchan bo'lib, nafas olish tizimining takroriy infeksiyalari yiliga 4-5 martagacha qayd etilgan, hamda erta bolalik davrida tez-tez infeksiyon kasalliklarga chalanganligi aniqlandi.

Alport sindromi tashxisida dizembriogenez stigmalarini aniqlash ayniqsa muhim o'rin tutadi. Shunday qilib retrospektiv tahlil natijalariga ko'ra, AS qiz bolalarga nisbatan o'g'il bolalarda ko'p uchrashi, AS bilan qishloq aholisida ko'proq aniqlanganligi, hamda kasallikni kechishi bolani jinsi, ko'p disembriogenez stigmalar mavjudligi onadagi turli patologiyalar va tug'ruq jarayonidagi asoratlar mavjudligi, ota onadagi salbiy odatlar va qarindoshchilik

nikohi AS bilan kasallanish foizini oshirishiga va kasallik kechishini og'irlashuviga xam ta'sir ko'rsatishi mumkin deb xulosa qilishimiz mumkin.

Prospektiv tahlil natijalariga ko'ra tadqiqot olib borilgan bemorlarda tez-tez yuqumli infeksiyon kasalliklar bilan kasallanishi kuzatilib, unga ko'ra AS (AS+NS, AS) va NS tashxisli bemorlarni immun tanqislik xolatlari AS 4/5, NS 4/5 bemorlarda mavjudligini ko'rsatdi. NSda yuqori nafas yo'llari infeksiyasi 8 (23%), diarealar 4 (11,4%), otit bilan kasallanish 6(17%), teridagi turli infeksiyon kasalliklar piodermiyalar 12 (34%) tashkil etdi.

Shuningdek, bemorlarda allergik patologiyalar aniqlanish tezligi AS (AS+NS, AS) 1/5 bolalarda borligini ko'rsatdi: Ovqat allergiyasi – 2 (6,6%), dori allergiyasi – 1 (3%), bronxial astma – 0 (0%), eshakem – 2 (7%), allergik kon'yunktivit – 1 (3%), NS tashxisli bemorlarda allergik patologiyalar aniqlanish tezligi 2/5 miqdoriy ko'rsatkichi aniqlandi. ovqat allergiyasi – 3 (8,6%), dori allergiyasi – 2 (6%), bronxial astma – 3 (8,6%), eshakem – 4(11,4%), allergik kon'yunktivit – 4 (11,4%), ushbu ma'lumotlarga ko'ra shuni xulosa qilishimiz mumkinki AS tashxisli bemorlarda infeksiyon kasalliklar bilan og'rishi NS tashxisli bemorlarga nisbatan ko'proq foizni hamda Allergik kasalliklar bilan og'rishi esa AS da NS tashxisli bemorlardan kamroq foizni tashkil qilganligi ma'lum bo'ldi. Buni shunday izohlashimiz mumkinki, Alport sindromi patogenetik rivojlanishida sitokinlar aktivlashib nefron koptokcha va kanalchalarini sklerozlanishiga sabab bo'ladi bizning tadqiqotimizda interleykin 2 me'yorga nisbatan ortishi kuzatildi lekin ushbu bemorlar guruhlarida tez-tez yuqori nafas yo'llari infeksiyon kasalliklar bilan kasallanishi kuzatilib, ushbu holat immun tanqislik belgilarini ko'rsatadi. Unga ko'ra turli xil eksperimental yondashuvlarning so'nggi natijalari shuni ko'rsatadiki, IL-2 T hujayralari uchun asosiy o'sish omili hisoblangan va immun reaksiyalarni aktivlashda ishtirok etibgina qolmasdan uning asosiy vazifasi limfoid organlar va to'qimalarda T xujayralarni barqarorligini ta'minlash va ushbu sitokin immunitet reaksiyalarini rag'batlantirish o'rniga uni bostirish vazifasi xaqida yangi strategik ma'lumotlar aniqlandi.

Shuningdek, Alport sindromili bemorlarda infeksiyon kasalliklar bilan tez-tez kasallanishini yana shu bilan bog'lash mumkinki AS Nefrotik sindromga asoratlanganda doimiy proteinuriya natijasida ikkilamchi immun tanqislik holati rivojlanishi va bemorlarda kasallik kechishini progressiyasiga ya'ni ikkilamchi immun yetishmovchilik holat va proteinuriya kuchayib borishi bilan bemor umumiy holatini keskin og'irlashuvi kuzatilishi mumkin. Bu bizning tadqiqotimizda ham o'z tasdig'ini topdi.

Alport sindromi tashxisli bolalarning ko'pchiligini ota-onasidagi turli patologiyalar mavjudligi, ota-onaning zararli odatlari, onadagi infeksiyon kasalliklarni mavjudligi, noqulay ekologik sharoit, bolaning infeksiyon kasalliklar bilan tez-tez kasallanishi sindromni klinik kechishiga ta'sir ko'rsatib, kasallik progressiyasiga olib kelishi aniqlandi. Taqqoslanayotgan guruhlarda kasallik chaqiruvchi omillarning uchrashi tezligi orasida jiddiy farqlar aniqlanmadi. Tadqiqotdagi 2 va 3 guruhlarda klinik simptomlarning kuchayib borishi mos ravishda 80% va 65% da qayd qilingan, ya'ni kasallikning o'tkir boshlanishi AS+NS bolalar guruhida (15% ko'proqligi) qayd qilindi. Shuningdek, 2 va 3 guruhlardagi bemorda inntoksikatsiya belgilari: rangparlik (ko'pincha "bo'rsimon") (75,0 va 55%), bo'shashganlik (85,0 va 75%), tez charchash (85 va 80%), ishtaha pasayishi (85,0 va 85,0%), bosh og'rig'i (95,0 va 75%), ko'ngil aynishi (95 va 75%) va qusish (37,5 va 23,5%) tashkil etdi.

Laborator tahlillar natijalariga ko'ra tekshirilgan guruhlarida gematologik ko'rsatkichlar orasida ba'zi farqli xususiyatlar aniqlandi. Tekshirilgan ikkala guruh bolalarida gemoglobin miqdori, mos ravishda NS va barcha AS tashxisli bemorlarda me'yoriy qiymatlardan 1,36 va 1,53 marta past bo'ldi. Buni tasdiqlovchi ko'rsatkich bo'lib kapillyar qonda eritrotsitlar miqdorining mos ravishda 1,14 va 1,23 marta pasayishi xizmat qiladi.

NS tashxisli bolalar guruhi ko'rsatkichlariga solishtirganda barcha AS li bemorlar guruhida statistik ahamiyatli pasayishi – 1,12 marta ($P<0,05$) qayd qilindi. Ya'ni barcha AS li bemorlarda anemiya ko'rsatkichlari darajasi va bemorlarda uchrash chastotasi ko'p ekanligi aniqlandi. Ushbu holatni Alport

sindrom tashxisli bemorlarda doimiy gematuriya mavjudligi va tSBYe natijasida eritropoetin faoliyatni pasayishi bilan izohlash mumkin.

Tekshirilgan NS va barcha AS guruhda qonda leykotsitoz 1,41 va 1,15 marta oshishi, limfotsitlar 1,10 va 0,98 marta kamayishi aniqlanib, buni biz NS guruhidagi bemorlar uzoq vaqt kortikosteroidlarni qabul qilishi va AS guruhidagi bemorlarda Alport sindromi patogenetik rivojlanish jarayonida mahalliy C3 va C4 komplementlarni uzoq vaqt joylashuvi natijasida immun yetishmovchilik holatlarini keltirib chiqarishi natijasida, eozinofillar 0,95 marta ko'p va 0,97) marta kamligini, NS guruhda eozinofillarni sog'lom gruppadan ortganligini ushbu kasallik immunkompleksli kasalligi ekanligi bilan, EChT qiymatlarini qiyosiy tahlil qilish uning me'yoriy qiymatlarga solishtirganda 2,04 va 1,97 marta oshganligini ko'rsatdi.

Demak, barcha AS va NS guruhli bemorlarda eritropeniya, leykotsitoz, limopeniya va asosan eozinofiliya va EChTni ortishi bilan xususiyalandi. Yuqorida keltirilgan ko'rsatkichlarning EChTning baland qiymatlari kasallikni retsediv davrida kuchli ifodalangan holda kelishi tekshirilgan bemorlar organizmida persistirlanuvchi infeksiya mavjudligini ko'rsatadi. Qiyosiy klinik-laborator tahlil barcha tekshirilgan bolalarning ikkala guruhida ham gipoproteinemiya rivojlanishini ko'rsatdi, u NS va barcha AS (AS+NS, AS) guruhlariga mos ravishda, 65 nafar bolalardan 60% va 50%, disproteinemiya, 54% va 43 % da fibrinogen miqdorining ortishi, 60% va 20%, giperxolestyerinemiya 60%, 43% bemoralarda aniqlandi.

Tadqiqotda ishtirok etgan NS 35 nafar va barcha AS(AS+NS, AS) 30 nafar bemorlarda leykotsituriya mos ravishda 62,5% va 47,5%, silindruriya 35% va 35%, gipostenuriya 45% va 52,5%, qolgan bemorlarda esa giperstenuriya ishonarli ravishda aniqlandi. NS va barcha AS guruhlardagi siydik ko'rsatkichlarini taqqoslaganda NS va AS(AS+NS, AS) proteinuriya $4,75 \pm 0,57$ ($P < 0,001$) va $1,76 \pm 0,49$ ($P < 0,001$) marta oshishini ko'rsatdi, lekotsituriya $6,26 \pm 0,8$ ($P < 0,001$) va $8,17 \pm 0,86$ ($P < 0,001$), silindruriya $2,83 \pm 0,15$ ($P < 0,001$) va $2,8 \pm 0,14$ ($P < 0,001$), KFT $92,11 \pm 3,12$ ($P < 0,001$), va $74,11 \pm 7,71$ ($P < 0,001$) ekanligi

aniqlandi. Shunday qilib, tadqiqotda ishtirok etgan bemorlarda klinik laborator ko'rsatkichlari meyoriy chegaradan anchagina balandligi va ushbu ko'rsatkichlar ayniqsa AS tashxisli bemorlarda ko'proq ortganligi aniqlanib, klinik tahlillar meyor chegaradan og'gani sari bemorda kasallik progressiv kechishi kuzatildi.

Bemorlarning immunologik statusini baholashda ABL-buyrak, ABL-o'pka, C3, C4 komplement komponentlari ko'rsatkichlari aniqlandi. Bemorlarni immunologik tekshirish natijalarini biz aynan shu yoshdagi 25 nafar sog'lom bolalar ma'lumotlari bilan solishtirdik. O'zR FA tomonidan taqdim etilgan, bolalardagi immun tizimning asosiy parametrlarining me'yoriy ko'rsatkichlari yoshga oid holda qo'llanildi.

ABL buyrak ko'rsatkichi nazorat guruhiga solishtirganda NS, AS+NS, AS guruhlaridagi bolalarda mos ravishda $3,76 \pm 0,08$, $0,79 \pm 0,01$, $0,48 \pm 0,01$ ko'rsatkichlari aniqlanib, NS tashxisli bemorlarda sog'lom bolalarga nisbatan 3.76 barobardan ortganligi. AS+NS va AS tashxisli bemorlarda esa bir oz ortganligi aniqlandi. ABL-buyrak va ABL-o'pka ko'rsatkichining me'yordan bir oz ko'payishi AS+NS guruhli bemorlarda ASni ikkilamchi NS bilan birga kechishi oqibatida kasallik progressiyasi va NS rivojlanishi natijasida (gipoproteinemiya, gipoalbuminemiya, giperxolestyerinemiya, giperkoagulyasiya, gipoimmuno globulinemiya) oqsilga bog'liq ikkilamchi immun yetishmovchilik holatlariga olib keladi.

Shuningdek, bemor bolalar ning 1 guruhida NS tashxisli bemorlarda C3 va C4 komplementlar ko'rsatkichi sog'lom bolalar komplement ko'rsatkichidan keskin pasayganligini, 2 va 3 guruhlarda C3 va C4 komplement ko'rsatkichi bir oz pasayganligi aniqlandi. Bu ko'rsatkichlarni - 1 guruhdagi bemorlarda komplement ko'rsatkichlarini pasayishi kasallik patogenetik rivojlanishida immun kompleksli jarayon natijasida hamda ushbu bemorlar patogenetik davolashda glyukpkortikosteroidlar yoki gormonga turg'un formasida sitostatik yoki immun supressantlarni qo'llash natijasi tufayli deya izohlashimiz mumkin.

2- va 3- guruhlardagi bemorlarda esa, tadqiqotlarda aniqlanishicha ASda ko'ptokcha glomerulyar kapillyar devorlari bo'ylab C3, IgM, IgG va C4 donador

birikmalarini aniqlangan. Shundan xulosa qilsak C3 va C4 komplementlar mahalliy nefron kaptokchalar KBM soxasiga to'planishi natijasida qondagi C3 va C4 komplement kamayishi va sklerotik jarayonlarda C3 komplementlar qonda kamayishi mumkinligini inobatga olsak, AS nefronlarni sklerozlanishi bilan kechuvchi kasallikligi tufayli deya izohlashimiz mumkin.

Shunday qilib, AS da immunologik anormalliklarga sabab qon zardobidagi komplementning normal yoki past darajalari, tadqiqotdagi 2 guruhda aniqlangan C3 va C4 komplement darajasini bir oz pasayishi natijasida yuzaga keladi. Tadqiqotimizda aniqlangan immunologik anormalliklar Alport sindromini klinik kechish xarakteri bilan o'zaro bog'liq bo'lib, Alport sindromida aniqlangan immun buzilishlar yallig'lanish reaksiyasini nazorat qilish mexanizmlari disbalansi, organizmning yallig'lanishga qarshi tizimining adekvat reaksiyasi yo'qligi haqida dalolat beradi hamda kasallikni progressiyasini kuchaytirib, uning patogenetik kechishining shakllanishiga ta'sir ko'rsatadi.

Tadqiqotdagi bolalarni immun-genetik xususiyatlarini baholashda interleykin -2 va HLA 2 sinf genlari aniqlandi. I-chi guruhda IL-2 ishlab chiqarish ko'rsatkichi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada kamayishi, II-III guruhlarda IL-2 ishlab chiqarish ko'rsatkichi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada ortganligi kuzatildi. AS+NS va AS bemorlar guruhida interleykin-2 meyordan ancha yuqori ko'rsatkichga ega ekanligi bizning tadqiqotimizda aniqlandi. Ushbu bemorlarda kasallik progressiv kechishi aniqlanib, bemorlarda kasallik klinik kechishi og'irligini ko'rsatdi. Bu bilan biz interleykin-2 darajasini ortishi Alport sindromida kuzatilib, patogenetik rivojlanishini asosiy omili sitokinlar faollashuvi ekanligiga bog'liq deya izohlashimiz mumkin.

Shuningdek, 30 nafar Alport sindrom (AS+NS-16, AS-14) tashxisli bemorlarning klinik genealogik usul yordamida 19(63%) nafarida COL4A5 X-xromosomaga bog'langan dominant turi aniqlandi. Ushbu turda gematuriya, proteinuriya, nefrotik sindrom, progressiv buyrak yetishmovchiligi asosan erkak jinsida uchradi va bu bemorlarda Alport sindromidagi triadaning barchasi: neyrosensor eshituvni pasayishi, ko'zlar zararlanishi va progressiv buyrak

yetishmovchiligi qayd qilindi. 10(33%) nafarida COL4A3 autosom-retsessiv turi aniqlandi. Kasallikda gematuriya, proteinuriya va progressiv buyrak yetishmovchiligi kuzatilib, Alport sindromida uchrovchi eshitish, ko'rish va ayrish organlari zararlanishi, progressiv buyrak yetishmovchiligi va neyrosensor karlik kuzatildi. Ushbu guruhlardagi bemorlarda gipertenziya, polinevropatiya va trombositopeniya kuzatildi.

Keyinchalik KBM ingichkalashuvi va strukturasini buzilishi hamda FSGS kuzatiladi. COL4A3 ikkala jinsda ham uchrashi mumkin. 1(4,0%) nafar bemorda COL4A4 aniqlanib, u autosom-dominant yoki autosom - retsessiv holatda nasllanadi. Bu guruhidagi bemorlarda neyrosensor eshituvni pastligi yoki karlik, katarakta yoki to'r pardani zararlanishi va progressiv buyrak yetishmovchiligi kuzatildi. KBM va nefron kanalchalarni ingichkalashuvi va strukturasini buzilishi kuzatilib, ikkala jinsda xam bir xilda uchraydi. Kasallikning COL4A3 autosom-retsessiv turida klinik, laborator va immunologik ko'rsatkichlar, SBYega o'tishi va glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi boshqa mutatsiya guruhlariga qaraganda yuqori bo'lishi aniqlandi.

Tadqiqotimizda bemorlar va nazorat guruh o'rtasidagi HLA chastotalarini taqqoslash ikki tomonlama aniq Styudent mezonni yordamida baholandi va sinovdan o'tgan HLA o'ziga xos P qiymatlari tuzatishlar kiritildi. Farqlar $P < 0.05$ da muhim deb hisoblandi. Nisbiy xavf (P), bu HLA DR antigeni bo'lgan Alport sindromli bemorlarda, sog'lom bolalarga qaraganda bir necha marta ko'p bo'lishi aniqlandi. Bemorlarda kuzatilgan HLA-A yoki B antigenarining chastotasi nazorat guruhidan sezilarli darajada farq qilmadi.

AS+NSli guruhida korrelyatsion bog'lanish amalga oshirilganda quidagi natijalar aniqlandi: AS+ NS guruhidagi nasllanish variantiga bemorni jinsi kuchli korelyatsiv bog'liqligi, ya'ni Col4A5 varianti faqat o'g'il bolalarda uchrashi, SBYe rivojlanishi sekin asta kechishi jinsga bog'liq bemorlarda Col4A5 varianti faqat o'g'il bolalarda uchrashi, SBYe sekin asta rivojlanishi, bilan progressiv buyrak yetishmovchiligi o'rtasida, kasallikni progressiyasi proteinuriyani davomiylikiga, davomiy protein uriya ikkilamchi immun yetishmovchilik holatiga

xamda arterial gipertenziyaga shuningdek disembrionogenetik stigmlar sonini ko'p uchrashi kasallik progressiv kechishiga kuchli korrelyativ bog'liqlik mavjudligi aniqlandi. AS tashxisli bemorlar guruhida gipoproteinemiya natijasida(yaqqol ifodalanmagan shishlar aniqlanganiga ko'ra) intoksikatsiya belgilari va jinsga bog'liq xususiyatlariga kuchli to'g'ri korrelyativ bog'liqligi xamda ushbu guruhdagi bemorlarni biokimyoviy qon tahlilida umumiy oqsil ko'rsatkichlariga 1 yil davomiyligida turli infeksiyon kasalliklar bilan kasallanish soniga kuchli teskari korrelyativ bog'liqlikligi aniqlandi demak gipoproteinemiya va shishlar kasallik klinik kechishi og'irlashuviga kuchli ta'sir ko'rsatadi.

Shuningdek, KFT pasayishi arterial bosimni, qondagi fibrinogen, mochiyevina, kreatinin ortishi bilan kuchli korrelyativ bog'liqligidan shuni xulosa qilishimiz mumkin KFT aniqlash Alport sindromi uchun muhim diagnostik mezon xisoblanadi. Undan tashqari ushbu guruh bemorlarda kasallikni progressiv kechishi asosan Col4A3 variantida SBYe o'tish erta boshlanadi va progressiv tarzda kechadi demak Alport sindromi ushbu varianti bilan og'rigan bemorlarda SBYe erta tashxislash va buyrak transplantatsiyasiga tavsiya qilish muhim xisoblanadi. Tadqiqotda ishtirok etgan Alport sindromi tashxisli bemorlar (AS+NS va AS)da klinik laborator, biokimyoviy tahlillar, instrumental tekshiruv xulosalari hamda immun-genetik tahlillar xulosalari sindromning klinik kechishiga qay darajada ta'sir ko'rsatishini aniqladik.

Alport sindromli jumladan AS+NS (n=16) guruhidagi bemorlarda HLA 2 sinf HLA DR geni 4 nafar bemorda aniqlanib, uni quyidagi ko'rsatkichlar bilan ya'ni HLA DR aniqlanishi KFT yuqori manfiy korrelyativ bog'liqlik ($r = -0,86$, $P < 0,001$), qondagi kreatinin ortishiga to'g'ri o'rta kuchli korrelyativ bog'liqlik ($r = 0,57$, $P < 0,05$), nasllanish variantiga ($r = -0,49$, $P = 0,05$) teskari o'rta kuchli korrelyativ xamda qarindoshlarida buyrak yetishmovchiligi kuzatilishiga to'g'ri o'rta kuchli ($r = 0,56$, $P < 0,05$) korrelyativ bog'liqlik aniqlandi. Ushbu guruhdagi HLA DR 12 allelli bemorlarda KFT o'rtasida statistik kuchli teskari korrelyativ bog'liqlik aniqlanishiga ko'ra ($r = -0,86$, $P < 0,001$) ushbu allel kasallikni progressiv kechishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ushbu ma'lumotlarga ko'ra HLA

-DR aniqlangan bemorlarda KFT pasayishi bilan kuchli korrelyativ bog‘liqlik aniqlandi xamda ushbu bemorlarda tSBYe kuzatildi. Extimol HLA DR geni kasallikni og‘ir kechishiga ta’sir ko‘rsatar, ushbu gen asosan Col4A3 variantiga to‘g‘ri keldi demak HLA-DR genini aniqlinishi nisbiy xavf omili bo‘lib xizmat qiladi. AS+NS guruhidagi bemorlarda interleykin 2 ni ortishi va KFT bilan statistik o‘rtacha kuchli korrelyativ bog‘liqlik ($r=-0,649$, $P < 0,05$), hamda C3 komplement komponentiga o‘rta kuchli ($r = -0,606$, $P < 0,05$), gemoglobin ($r = -0,582$, $P < 0,05$), eritrotsit $r = -0,593$, $P < 0,05$), tez kasallanishga ($r = -0,606$, $P < 0,05$) o‘rta kuchli korrelyativ bog‘liqlikka ega ekanligi aniqlandi. Ushbu ma’lumotlardan xulosa qilsak interleykin 2 ortishi AS+NS bemorlar guruhida kasallikni og‘ir kechish ommillariga bog‘liqligiga ko‘ra, interleykin 2 miqdorini ortishi buyrak sklerozlanish jarayonini kuchaytiradi deb xulosa qilishimiz mumkin.

Alport sindromi guruhidagi bemorlarda ($n=14$) tadqiqot natijalari tahlil qilinganda ABL-buyrak ko‘rsatkichi bilan quydagi ko‘rsatkichlar o‘rtasida statistik korrelyativ bog‘liqlik aniqlandi. buyraklarda aniqlangan antigen bog‘lovchi limfotsit ko‘rsatkichini ortishi bilan asosan infeksiyon kasalliklar bilan o‘rta kuchdagi korrelyativ bog‘liqlik aniqlandi. Demak, buyraklardagi infeksiyon omil mavjud bo‘lsa boshqa infeksiyon kasalliklar ham uchrashi mumkin, ehtimol surunkali o‘choqlarni mavjud bo‘lishi buyraklar o‘tkazuvchi organ bo‘lganligi sababli infeksiyon omillar buyraklarga xam ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Ushbu guruhda C3 komplement komponentlari miqdoriy ko‘rsatkichlari bilan antigen bog‘lovchi limfotsit ko‘rsatkichlari o‘rtasida manfiy o‘rta kuchli korrelyativ bog‘liqlik ($r = -0,55$, $P < 0,05$) aniqlandi. Shuningdek, ushbu guruhda AS patogenetik rivojlanishida muhim o‘rin tutgan sitokinlardan interleykin 2ni quyidagi ko‘rsatkichlar bilan turli darajali korrelyativ bog‘liqliklar aniqlandi. Interleykin 2 miqdoriy ko‘rsatkichlarini ko‘tarilishi natijasida buyrak funksional faoliyatini buzilishi, KFT pasayishi, tez- tez yuqori nafas yo‘llari infeksiyasi bilan kasallanishi kuzatildi demak, interleykin 2 ko‘rsatkichini ortishi sindromning klinik kechishini og‘irlashuviga sabab bo‘lishi mumkin.

XULOSALAR

1. Bolalarda Alport sindromining quyidagi o'ziga xos regional xususiyatlari aniqlandi: qayd qilinish chastotasi yuqori-o'g'il bolalarda qiz bolalarga nisbatan (retrospektiv -3:1) (prospektiv -5:1), qishloq aholisida (71,0%), 6-10 yoshda (50,0%), autosom-retsessiv COL4A3 turi (56,67%); asosiy xavf omillari: ota-onaning qarindoshlik nikohi (93,0%), ota-onaning zararli odatlari (56,0%), onaning homiladorlik davrida TORCH-infeksiyasi (65,0%), homilaga dori preparatlarini teratogen ta'siri (45,0%), tug'ruq asoratlari (70,0%); klinik-laborator xususiyatlari: gematuriya-100%, proteinuriya-83,0%, umumiy holsizlik-79,0%, arterial bosim ortishi-64,0%, standart davoning kam samarasi-54,0%; kasallik progressiyasining asosiy sabablari: bemorni yil davomida turli infeksiyalar bilan tez-tez (4-6 marta) kasallanishi (75,0%), boshqa nefropatiyalar bilan komorbid kechishi (67,0%).

2. Bolalardagi Alport sindromida immun-genetik statusning (ABL-buyrak, ABL-o'pka, C3, C4 komplement komponentlari, IL-2, HLA) quyidagi xususiyatlari aniqlandi: AS+NS va AS guruhidagi bemorlarda ABL-buyrak va ABL-o'pka mos ravishda 0,79 , 0,48 va 0,96, 0,54 marta ortdi, ushbu bemorlarda ikkilamchi immun yetishmovchilik holati aniqlanib, yil davomida interkurent kasalliklarga tez-tez chalinishi kuzatildi. C3 va C4 komplement komponentlari ko'rsatkichi qisman kamaydi, IL-2 ishlab chiqarilishi yuqori bo'lib, ushbu immunologik muvozanatning o'zgarishi kasallikning uzluksiz progressiyasi va asoratlari rivojlanishida asosiy o'rin tutdi. Alport sindromining og'ir turida HLA-DR antigenining aniqlanishi yuqori foizni (60,0%) tashkil etib, bunga parallel ravishda bemorlarda KFT pasayishi, proteinuriya, qondagi mochevina, kreatinin miqdori ortishi aniqlandi va HLA-DR antigeni aniqlanishi Alport sindromi rivojlanishining nisbiy xavf omili ekanligini tasdiqladi.

3. Bolalardagi Alport sindromida (AS+NS, AS) klinik-laborator va immun-genetik ko'rsatkichlarning korrelyativ tahlili quyidagicha bo'ldi: nasllanish varianti (Col4A5, Col4A4, Col4A3) ko'rsatkichi bilan bemorni yil davomida tez-tez

kasallanishi ($r=0,583$), kasallikning davomiyligi ($r=0,845$), gipoproteinemiya ($r=0,564$), KFT kamayishi ($r=0,623$) o'rtasida musbat korrelyativ bog'liqlik aniqlandi. Alport sindromining COL4A5 variantida kasallik davomiyligi uzoq kechishi, shuningdek, kasallikni progressiv kechishi COL4A3 variantida kuzatildi. HLA-DR ko'rsatkichi bilan KFT kamayishi ($r=-0,86$), qonda kreatinin ortishi ($r=0,57$), bemor qarindoshlarida buyrak yetishmovchiligi ($r=0,56$) bilan, IL-2 ko'rsatkichining ortishi KFT ($r=-0,649$), C3 komponent ($r=-0,606$), gemoglobin ($r=-0,582$), eritrotsit kamayishi ($r=-0,593$) va tez-tez kasallanish ($r=0,629$) ko'rsatkichi bilan, ABL-buyrak ko'rsatkichi ortishi bilan C4 komponent kamayishi ($r=-0,676$), ABL-o'pka ko'rsatkichi ortishi bilan C3 komponent kamayishi ($r=-0,55$) o'rtasida kuchli korrelyativ bog'liqlik aniqlandi. Alport sindromli bemorlarda Col4A3 turi, HLA-DR antigeni aniqlanishi, IL-2 ko'rsatkichi ortishi, C3, C4 komplement komponentlari kamayishi, ABL-buyrak va ABL-o'pka ko'rsatkichi ortishi kasallik progressiyasining asosiy xatar omili ekanligini tasdiqladi.

4. Bolalarda Alport sindromining klinik, regional xususiyatlarini aniqlash, immun-genetik statusni (ABL-buyrak, ABL-o'pka, C3, C4 komplement komponentlari, IL-2, HLA) o'rganish va korrelyativ tahlil natijalari asosida kasallik regional xususiyatlarini baholash algoritmi va immun-genetik tashxislash algoritmi ishlab chiqildi.

AMALIY TAVSIYALAR

- 1.** Bolalarda Alport sindromi kechishi regional, klinik, laborator va immun-genetik xususiyatlariga ega bo'lib, tibbiy amaliyotda bunday bemorlarni erta aniqlash uchun "Bolalarda Alport sindromi kechishining regional xususiyatlarini baholash algoritmi" tavsiya qilindi.
- 2.** Bolalarda Alport sindromi progressiv kechganda (AS+NS, AS) klinik, laborator va immun-genetik ko'rsatkichlar o'zaro korrelyativ bo'g'liq bo'lib, tibbiy amaliyotda bunday bemorlarni adekvat usullarda tashxislash, davolash va asoratlari rivojlanishini erta oldini olish uchun "Bolalarda Alport sindromi asoratlarini immun-genetik tashxislash algoritmi" tavsiya qilindi.

SHARTLI QISQARTMALAR RO'YXATI

APN	Arbeitsgemeinschaft fur Pediatric Nephrology
AS	Alport sindromi
ABL	Antigen bog'lovchi limfotsit
AAFI	Angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitori
BM	Bazal membrana
FSGS	Fokal segmentar glomeruloskleroz
KFT	Koptokcha filtratsiya tezligi
KBM	Koptokcha bazal membranasi
KFB	Koptokcha filtratsiya barieri
KEH	Koptokcha endotelial hujayrasi
CD3	T-limfotsit
CD44	Hujayra migratsiyasida muhim ro'l o'ynaydigan glicoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigens
IBK	Irsiy buyrak kasalligi
IFT	Immun ferment tahlil
IL	Interleykin
MBTMM	Mahalliy buyrak to'qimasi mikro muhiti
MAU	Mikroalbuminuriya
MNS	Major Histocompatibility Complex
NS	Nefrotik sindrom
NSK	Neyrosensor karlik
SBYe	Surunkali buyrak yetishmovchiligi
SGN	Surunkali glomerulonefrit
TSBYe	Terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi
TBYe	Terminal buyrak yetishmovchiligi
UTT	Ultratovush tekshiruvi
EKG	Elektrokardiografiya
EchT	Eritrotsitlar cho'kish tezligi

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 20 apreldagi PQ-2909-sonli "Oliy ta'lim tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida" gi Farmoni.
2. O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 12 iyuldagi "O'zbekiston Respublikasi aholisiga nefrologiya va gemodializ yordami ko'rsatish samaradorligini oshirish chora- tadbirlari to'g'risida" gi PQ-3846- sonli qarori.
3. Sog'liqni saqlash sohasida ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam ko'rsatish tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 27/09/2021 pq-5199-sonli qarori.
4. 2017-2021 yillarda O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha xarakatlar strategiyasi to'g'risida O'zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoni.
5. 2022-2026 yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risidagi O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 17.05.2022 yildagi 136 - sonli Farmoni.
6. Ахмедова Д. И., Абидова М.Д. Патология почек при орфанных заболеваниях у детей. // Педиатрия журнал. Ташкент-2023. № 3.-С. 363-365.
7. Axmedov Yu.M., Eshqobulov J.E. Bolalar nefro-urologiyasi. // Monografiya. Toshkent-2021.-S. 1-218.
8. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гиполипидемическая терапия при хронической болезни почек: влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и дисфункцию почек. // Кардиология журнал. Москва-2019. -Т.59.-№2.-С.79-87.
9. Айтбаев К.А., Тухватшин Р.Р., Фомин В.В. Эпигенетическая регуляция обратного транспорта холестерина: роль микро РНК. // Молекулярная медицина журнал. Москва- 2019.-Т.17.-№ 2.-С.23-30.
10. Аксенова М.Е., Повилайтите П.Э., Конькова Н.Е., Длин В.В. Диагностическое значение экспрессии коллагена IV-типа почечных

гломерулах при синдроме Альпорта. // Российский вестник перинатологии и педиатрии журнал. Ростов-на-Дону-2020.-Т.65.-№ 6.-С.42-47.

11. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления // ISSN 15616274. Нефрология журнал. -2021.-Т.25.-№ 3.-С.75-80.

12. Автономова О.И. Цитокин-опосредованные механизмы патогенеза клини-

ческих вариантов гломерулонефрита // Дисс. канд. мед. наук. - Чебоксары. - 2016. - С.183.

13. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Гематурия: причины и дифференциальная диагностика // Справочник поликлинического врача. - 2015.-Т.6.-№ 8. -С. 68-77.

14. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. Гематурия: причины, особенности и дифференциальная диагностика // Справочник поликлинического врача. - 2015.-Т.4.-№ 5.-С.38-41.

15. Берлов М. Н., Умникова Е.С., Кокряков В.Н. Белки и пептиды нейтрофилов в регуляции комплемента. // Патогенез журнал. -2017.-Т.1.-№ 15.-С.19-23.

16. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития. // Терапия журнал. - 2019.-Т.5.-№ 6.-С.87-93.

17. Борисова Т.П. Гематурия у детей: клинические рекомендации // Монография. - 2016. -30с.

18. Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е., Бубнова Л. Н. Цитокины при острых миелоидных лейкозах. // Гематология и трансфузиология журнал. - 2019.-Т.68.-№ 90.-С.354-355.

19. Грознова О.С., Длин В.В., Шагам Л.И. Гендерные особенности клинических проявлений и поражения сердечно-сосудистой системы при Х-сцепленном варианте синдрома Альпорта. // Российский вестник перинатологии и педиатрии журнал. -2016.-Т.61.-№ 3.-С.76-89.

20. Даминов Б.Т, Шарапов О.Н. Сердечно-сосудистые осложнения у

больных с хронической болезнью почек, получающих программный гемодиализ. «Актуальные вопросы нефрологии». //Материалы Международной научно-практической конференции.-Ташкент., -2019. -С.40-41.

21.Длин В.В., Игнатова М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей // ISSN 15616274. Нефрология журнал. -2015.-Т.19.-№ 3.-С.86-88.

22.Жданова Т.В., Борзунова Н.С., Назаров А.В. Особенности липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек и влияние гиполипидемических препаратов на почечную гемодинамику. // Атеросклероз и дислипидемии. -2014.-№ 4.-С.5-13

23.Жизневская И.И. Иммунные предикторы хронического течения гломерулопатии у детей // Фундаментальные исследования. - 2015. -№1. - (6). С.1161-1165.

24.Зорин И.В., Вялкова А.А., Гуныкова Е.В. Роль цитокинов и факторов роста в формировании и прогрессировании хронической болезни почек у детей. // Лечащий врач. -2019. -№ 9. -С. 6-9.

25.Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией // Российский вестник перинатологии и педиатрии журнал. -2014. С.3:83.

26. Иллук Я.Ю., Рахманова Л.К., Алимжанов И.И. Функция почек и иммунно-патологические сдвиги при ревматоидном артрите у детей // Тер. Вестник журнал. Узбекистана -2015.-№ 3.-С.185-188.

27. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. Нефрология 2019;23 (5): 47-55. Doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55.

28.Козыро И.А. Хронические гломерулярные болезни у детей: прогнозирование течения, оптимизация диагностики, замедление темпов прогрессирования. Дисс. Д-ра мед. наук. Минск. 2021.-С.112-119.

29.Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. // Под ред. Н.Д.Савенковой. Левша. Санкт-Петербург-2015.-С.104.

30.Левиашвили Ж.Г., Аничкова И.В., Леви Н.Л. Особенности патологии почек при синдроме Rubinstein-Taybi. // Нефрология журнал. - 2014.-Т.18. -№ 3.-С.89-95.

31.Максеев А.Р., Хасанова М.И., Хакимова Р.Ф., Галеев Ш.Р.Иммуногенетическая детерминированность у реципиентов аллотрансплантата почки //Инновационные технологии в медицине журнал. - 2015.-С.1-4.

32.Муркамилов И.Т., Сабилов И.С., Айтбаев К.А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии почечной дисфункции. // Врач журнал. -2020.-Т.31. -№2.-С.33-37.

33. Нефротический синдром у детей. // Клинические рекомендации. Москва- 2016. -С31.

34.Никитин А.В. Механизмы нефротоксического действия иммунодепрессантов - ингибиторов кальцинейрина. //Антибиотики и химиотерапия журнал. - 2014.-Т. 59.-№2.-С.44-47.

35.Обухова В.А. Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями // Российский вестник перинатологии и педиатрии журнал. -2014.-Т. 59.-№4.- С.10-15.

36.Рахманова Л.К., Искандарова И.Р., Каримджанов И.А. Нефротический синдром и иммунодефициты у детей. // Ташкент. -2023.-С.165.

37.Raxmanova L.K., Karimova U.N. Bolalarda Nyefrotik sindrom va atopik dermatit. // Toshkent.- 2023. -S.78-81.

38.Сатвалдиева Э.А., Шакарова М.У., Исмаилова М.У. Клинические аспекты трансплантации почки у детей с позиции анестезиолога-реаниматолога // Вестник национального детского медицинского центра. - 2022.-№ 2. -С.59-61.

39. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам. // Аллергология и иммунология в педиатрии. -2015.-Т.4.-№43.-С.44-45.

40. Савенкова Н.Д., Батраков Д.Д. Наследственный нефротический синдром у детей: особенности клинического фенотипа и генотипа, патогенеза, почечного прогноза изолированных и синдромальных форм // Российский вестник перинатологии и педиатрии -2023.-Т.68.-№2. -С.13-21.

41. Сираева Т.А., Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани и провоспалительных цитокинов MCP-1 и IL8 при гломерулонефрите у детей // Диссертации канд. мед. наук. - 2014. -132с.

42. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. // Российский педиатрический журнал. -2014.-Т.17.-№6.-С.10-15.

43. Сердобинцев К.В. Система комплемента. // Аллергология и иммунология в педиатрии. -2016.-Т.2.-№45.-С.43-47.

44. Трухан Д. И., Багешева Н.В., Голошубина В.В., Коншу Н.В. Дифференциальный диагноз мочевого синдрома: эритроцитурия. // Международный журнал Прикладных и фундаментальных исследований. - 2017.-Т.2.-№1.-С.28-32.

45. Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н. Дисплазия соединительной ткани- актуальная проблема современного акушерства. // Обзор литературы. - 2014.-№3.-С.58-63.

46. Умнякова Е.С. Модуляция системы комплемента антимикробными пептидами. // Автореферат.к.м.н. Москва. - 2018. -24 с.

47. Федулкина, В. А. Ватазин А. В., Кильдюшевский А. В., Зилькарнаев А. Б. Рациональная поддерживающая иммуносупрессивная терапия для реципиентов почечного трансплантата пожилого возраста. обзор литературы. // Нефрология журнал. -2022.-Т.26.-№2. -С.25-33.

48. Латифова Н.Ф. Роль некоторых цитокинов при диабетической нефропатии. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). -2020.-Т159.-№4.-С.30-33.

49.Хамзаев К.А., Утепова Г.Б. Пульс терапии в достижении ремиссии при резистентном к стероидам нефротическом синдроме у детей. // Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы нефрологии». - 2019. - С.115-116.

50.Хроническая болезнь почек (у детей). // Клинические рекомендации. Москва. - 2022. -129 с.

51.Цыгин А.Н. Нефротический синдром у детей // Клин. рекомендации. – 2016.-31с.

52. Alport AC (1927) Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis // Br Med Journal. -№1. -P.504-506.

53.Alport Syndrome Collaborative Group; National Clinical Research Center of Kidney Diseases; Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of Alport syndrome. //-2023.-№20.- P.1507–1525.

54.Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani., et al. Evalution of interleykin-2, Inter leukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemo dialysis and renal transplant patients andhealthy controls. // Saudi J Kidney dis Transpl journal.-2016.-№27.-P.1123-1128.

55. Anissa A., Widjaja 1., Viswanathan S.Sh., Shekeran G., Eleonora A., Wei-Wen Lim., Chothani S., Tan J., Joyce W., Ting G., Hui Mei Chen., Sze Y.L., Carine M., Boustany-Kari. Targeting endogenous kidney regeneration using anti-IL11 therapy in acute and chronic models of kidney disease. // Natura cominications journal. -2022. -№13.-P.7497-7523.

56.Alport syndrome. // Mol Genet Genomic Med journal. -2019.-№7.-P647.

57. Angeletti.A. et all. Loss of decay-accelerating factor triggers podocyte injury and glomerulosclerosis. // Exp. Med journal.-2020.-№10.-P.1084.

58.Boyer O., Tory K., Machuca E., Antignac C., Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. // Pediatric Nephrology journal. -2016.-P.805–837.

59. Butler M. J, et al. Aldosterone induces albuminuria via matrix metalloproteinase dependent damage of the endothelial glycocalyx // Kidney Int.journal. -2019.-№95.-P.94-107.

60.Braunisch MC, et al. Heterozygous COL4A3 variants in histologically diagnosed focal segmental glomerulosclerosis. // Front Pediatr journal. - 2018. - P.171-177

61. Bayly-Jones C., Bubeck D., Dunstone M. A. The mystery behind membrane insertion: A review of the complement membrane attack complex. Philos Trans journal. -2017.-P.372-377.

62.Bu L., Chen J., Nelson A.C., Somatic Mosaicism in a Male Patient With X-linked Alport Syndrome. // Kidney Int Rep journal. -2019.-№4.-P.1031–035.

63. Burns A.P., Fisher M., Pusey Li P.CD Rees AJ. Molecular analyses of HLA class II genes in Goodpasture's disease. // Quarterly Journal of Medicine. - 2015.-№88.-P.93-100.

64.Citirik M., Batman C., Men G. Electron microscopic examination of the anterior lens capsule in a case of Alport's syndrome. // Clin Exp Optom journal.- 2017.-№90.-P.367–370.

65.Corden B., Adami E., Sweeney M., Schafer S., Cook S.A. IL-11 in cardiac and renal fibrosis: Late to the party but a central player. // Br Pharmacol journal.- 2020.-№177.-P.1695-1708.

66. C. Ng B, Dong J, Viswanathan S, Widjaja AA, Paleja BS, Adami E, Ko NSJ, Wang M, Lim S, Tan J, Chothani SP, Albani S, Schafer S, Cook SA. Fibroblast-specific IL11 signaling drives chronic inflammation in murine fibrotic lung disease. -2020.-№34.-P.11802-11815.

67.Crnogorac M., Horvatic I., Kacinari P., Serum C3 complement levels in ANCA

associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome // Nephrol journal. -2018.-№ 2.-P. 257-262.

68.Cil O., Besbas N., Duzova A. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. // *Pediatr Nephrol journal*. -2015.-№30.-P.1279–1287.

69. Coss S.L., Zhou D., Chua G.T., Aziz R.A., Hoffman R.P., Wu Y.L., Ardoin S.P., Atkinson J.P., Yu C.Y. The complement system and human autoimmune diseases. // *National Library of Medicine journal*. -2023. –Vol.137.-P.102979.

70. Cao Q., Xie D., Liu J., Zou H., Zhang Y., Zhang H., Zhang Z., Xue H., Zhou J., Chen P. HLA polymorphism and susceptibility to end-stage renal disease in Cantonese patients awaiting kidney transplantation. // *Plos One journal*. -2014.-Vol.9.-P.90869.

71.Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. // *Pediatr Nephrol journal*. -2014.-Vol.29.-P.2309–2317

72. Cosgrove D., Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. // *Matrix Biol journal*.-2017.-Vol.57.-P.45–54. 73.D’Agati V.D. Podocyte growing pains in adaptive FSGS. // *JASN journal*. - 2017.-Vol.28(10). -P. 2825–2827.

74. Debeick H., Lefeu F., Kemper M.J. Early childhood membranous nephropathy induced by antibodies to cationic bovine serum albumin. // *N Eng Med journal*.-2014.Vol364.-P.2101-2110.

75. Duke-NUS and NHCS scientists first in the world to regenerate diseased kidney. //*Nature Communications journal*.-2023.-P.35306.

76.Devi S. Multiphoton imaging reveals a new leukocyte recruitment paradigm in // the glomerulus. *Nat. Med journal*. -2013. Vol. 19(1)-P.107–112.

77.Deltas C., Pierides A., Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. // *Nephrol Dial Transplant journal*.-2013.-Vol.17.-P.123-126.

78.Eason J., GLM S., Buchanan G. Hereditary and familial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Jan;17(1):143-154.

79.Ea Donadi., Voltarelli J.C., CM Paula-Santos., T Kimachi., AS Ferraz . Association of Alport's syndrome with HLA-DR2 antigen in a group of unrelated

patients Brazilian.// Journal of medical and biological research. -1998. -Vol.31(4).- P.533-540.

80. Flinter F.A., Cameron J.S., Chantler C. Genetics of classic Alport's syndrome. // Lancet journal. -1988. -Vol.-P.1005–1007.

81.Gross O., Tönshoff B., Weber L.T., A multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. // Kidney Int journal.-2020.-Vol.97(6).-P.1275-1286.

82.Gosgrove D., Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. // Matrix Biol journal. -2017.Vol.57.- P.45–54. 83.Garlanda C. The interleukin-1 family: back to the future. //Immunity journal.-2013.Vol.39.-P.1003-1018.

84.Georgina Gyarmati., Laura Perin., János Peti-Peterdi. Intravital imaging reveals glomerular capillary distension and endothelial and immune cell activation early in Alport syndrome. // Citation Information: JCI Insight journal. -2022. -Vol. 7(1).-P.152676.

85.Gou S.J., Yuan J., Wan C., Zhao M.H., Chen M. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA- associated GN. //Clin J Am Soc Nephrol journal. -2013. Vol. 8(11). - P.1884–1891.

86.Gagliano Taliun S.A., Sulem P., Sveinbjornsson G., Gudbjartsson D.F., Stefansson K., Paterson A.D., Barua M., GWAS of Hematuria.// Clin Journal Am Soc Nephrol. -2022. Vol.17(5). –P.672-683.

87. Gao E., Yang X., Si N. Novel COL4A5 Splicing Mutation Causes Skipping of Exon 14 in a Chinese Family with Alport Syndrome. // Kidney Dis journal. -2020.-Vol.6(1).-P.43-49.

88. Gropman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. // N Engl Journal Med.- 2019. Vol. 10;380(2).-P.142–151.

89. Gast C., Pengelly R.J, Lyon M. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis.// Nephrol Dial Transplant journal.-2016. –Vol.31(6). -P.961–970.
90. Garlanda C. The interleukin-1 family: back to the future. // Immunity journal. -2013. –Vol.39.-P.1003-1018.
- 91.Hilhorst M., Paassen P., Rie H., Bijmens N., Heerings-Rewinkel P., Breda Vriesman P., Cohen Tervaert J.W, Limburg Renal Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. //Nephrol Dial Transplant journal. -2015. -Vol 32(8).-P.1302-1313.
- 92.Hackl M.J. Tracking the fate of glomerular epithelial cells in vivo using serial multiphoton imaging in new mouse models with fluorescent lineage tags. // Nat Med journal. -2013. –Vol.19(12). -P.1661–1666.
- 93.Jalanko H., Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. //Pediatric Nephrology journal. -2016. -Vol.1.-P.753-769.
- 94.Jianling Tao., Jonathan Lieberman., Richard A., Lafayette Neeraja Kambham. A rare case of Alport syndrome, atypical hemolytic uremic syndrome and Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. //BMC Nephrology journal.-2018. -Vol.19.-P.355-365.
- 95.Kari J., Montini G., Bokenhauer D. Clinico-patological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome. // Pediatr Nephrol journal. -2014.-Vol.29(11).-P.2173–2180.
96. Kashtan C.E. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. // Pediatric Health Med Ther journal. -2013. -Vol.4.-P.41–45.
97. Kashtan C.E., Ding J., Gregory M. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport Syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. // Pediatr Nephrol journal. -2013.- Vol.28(1). -P.5–11.
- 98.Kashtan C.E., Ding J., Garosi G. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. // Kidney Int journal. -2018.-Vol.93(5).-P.1045–1051.

99. Kuipers H.F. Hyaluronan synthesis is necessary for autoreactive T-cell trafficking, activation, and Th1 polarization. // *Proc Natl Acad Sci USA journal*. - 2016. - Vol. 2;113(5). -P.1339-1344.

100. Kadoya H, et al. Essential role and therapeutic targeting of the glomerular endothelial glycocalyx in lupus nephritis. // *JCI Insight journal*. -2020. - Vol.5(19). -P.131252.

101. Khan M. A., Assiri A. M., Broering D. C. Complement mediators: Key regulators of airway tissue remodeling in asthma. // *Transl Med journal*. -2015. - Vol. 1(13). -P.1-21.

102. Kleer J.S, Skattum L., Dubler D., Fischer I., Zraggen A., Mundwiler E., Kim M.J, Trendelenburg M. Complement C1s deficiency in a male Caucasian patient with systemic lupus erythematosus: a case report. // *Front Immunol journal*. -2024. - Vol.26. -P.1257525.

103. Kopple J.D., Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. // *Ren Nutr journal*. -2011. -Vol.1(1). -P. 66-71.

104. Kamura M, Yamamura T, Omachi K et al. Trimerization and Genotype Phenotype Correlation of COL4A5 Mutants in Alport Syndrome. // *Kidney Int Rep.* - 2020. -Vol. 5(5). -P.718-726.

105. Kruegel J., Rubel D., Gross O. Alport syndrome-insights from basic and clinical research. // *Nat Rev Nephrol journal*. -2013. -Vol.9(3). -P.170–8.

106. Kallenberg C.G., Heeringa P. Complement system activation in ANCA vasculitis: a translational success story. // *Mol Immunol journal*. -2015. - Vol.68(1). -P.53–6.

107. Lin X., Suh J.H., Go G, Miner J.H. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. // *Am Soc Nephrol journal*. -2014. -Vol.25(4). -P.687–692.

108. Lim W.W., Dong J., Ng B., Widjaja A.A., Xie C., Su L., Kwek X.Y/, Tee NGZ., Jian Pua C., Schafer S., Viswanathan S., Cook SA. Inhibition of IL11 Signaling Reduces Aortic Pathology in Murine Marfan Syndrome. // -2022. - Vol.4;130(5). -P.728-740

109. Lebleu V.S. Lymphocytes are dispensable for glomerulonephritis but required for renal interstitial fibrosis in matrix defect-induced Alport renal disease. //Lab Invest journal. -Vol.2008;88(3). -P.284-292.

110. Lin X., Suh J.H., Go G., Miner J.H. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. // Am Soc Nephrol journal.-2014. -Vol.25(4). -P.687–692.

111. Miner J.H. The glomerular basement membrane. Mencarelli M.A., Heidet L., Storey H. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. // Med Genet journal.-2015.-Vol.31.-P.973–978.

112. Mencarelli M.A., Heidet L., Storey H. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. // Med Genet journal.-2015.-Vol.52(3).-P.163–174.

113. Mykhailo Zahriichuk., Yurii Bakunets., M. Korshunova. Cadaver kidney transplantation in a patient with Alport syndrome. //Actual problems of nephrology journal. -2023.-P.32-33.

114. Meehan D.T., Delimont D., Dufek B. Endothelin-1 mediated induction of extracellular matrix genes in strial marginal cells underlies strial pathology in Alport mice. // Hear Res journal. -2016. -Vol.341.-P.100-108.

115. Mosaad Y.M., Mansour M., Al-Muzairai I., Al-Otabi T., Abdul-Moneam M., Al-Attiyah R., Shahin M. Association between Human Leukocyte Antigens (HLA-A, -B, and -DR) and end-stage renal disease in Kuwaiti patients awaiting transplantation. // Ren. Fail journal. -2014. -Vol.36.-P.1317-1321.

116. Mastrangelo A., Brambilla M., Romano G. Double and Triple Blockade of RAAS in Alport Syndrome: Different Tools to Freeze the Evolution of the Disease. // Clin Med journal.-2021.-Vol.10(21). -P.4946.

117. Omachi K, Miner J.H. Alport syndrome therapeutics: ready for prime-time players. // Trends Pharmacol Sci journal. -2019.-Vol.40(11). -P.803–806.

118. O, Perin L, Deltas C. Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS blockade and the horizon of future therapies. // Nephrol Dial Transplant journal. -2014.-Vol. 29.-P.124–130.

119.Peterdi J. Novel in vivo techniques to visualize kidney anatomy and function. // Kidney Int journal. -2015.-Vol.88(1). -P.44-51.

120.Preston R., Stuart H.M., Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? //Pediatr Nephrol journal. -2019.-Vol.34(2).-P.195-210.

121.Poitou-Verkinder A.L., Francois A., Drieux F. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. // PLoS One journal. -2015.-Vol.10 (3). -P. e0119156.

122.Ravazzi-Gauch C., Bajay M.M., Caldas H.C., Abbud-Filho M. HLA-A, -B, and -DRB1 allele and haplotype diversity in a cohort of Brazilian renal transplant candidates. // Hum. Immunol journal. -2016.-Vol.77.-P.464-469.

123.Rijnink E.C., Teng Y.K.O., Wilhelmus S., Almekinders M. Clinical and Histopathologic Characteristics Associated with Renal Outcomes in Lupus Nephritis. // Clin J Am Soc Nephrol journal. -2017.-Vol.8(12). -P.734-743.

124.Rymarz A., Rzeszutarska A., Boniecka I., et al. The association between proinflammatory cytokines and kidney function, body composition, and nutritional markers in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients with diabetes mellitus type 2. // Clinical nephrology journal. -2019.-Vol.92(5).-P.237-242.

125.Rops A.L., Jansen E., van der Schaaf A. et al. Interleukin-6 is essential for glomerular immunoglobulin A deposition and the development of renal pathology in Cd37- deficient mice. // Kidney international journal. -2018; -Vol.93: 6.-P.1356-1366.

126.Sun Y.B. Glomerular endothelial cell injury and damage precedes that of podocytes in adriamycin-induced nephropathy. // PLoS One journal. -2013.-Vol.8(1). -P.e55027.

127.Sedrakyan S. Injection of amniotic fluid stem cells delays progression of renal fibrosis. // J Am Soc Nephrol journal. -2012.-Vol.23(4). -P.661–673.

- 128.Savige J., Gregory M., Gross O. et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. // J Am Soc Nephrol journal.-2013.-Vol.24.-P.364-375.
- 129.Sugimoto K., Fujita S., Miyazawa T. Cyclosporin A may cause injury to undifferentiated glomeruli persisting in patients with Alport syndrome. // Clin Exp Nephrol journal.-2014. -Vol.18(3). -P.492-498.
- 130.Soloyan H. Glomerular endothelial cell heterogeneity in Alport Syndrome. // Sci Rep journal. -2020. -Vol.10(1). -P.11414.
131. Salmon A.H. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. //Am Soc Nephrol journal. -2012. -Vol.23(8). -P.1339-1350.
132. Savige J., Ars E., Cotton R.G. DNA variant databases improve test accuracy and phenotype prediction in Alport syndrome. //Pediatr Nephrol journal. -2013.-Vol.30.-P.45-56.
- 133.Sebastian Schafer 1, Sivakumar Viswanathan 2, Anissa A Widjaja 2, Wei-Wen Lim 1 Aida Moreno-Moral 2, Daniel M DeLaughter 3, IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. // Nature journal. -2017.-Vol. 552(7683). – P.110-115.
134. Sharma M., Vignesh P., Tiewsoh K., Rawat A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. // Expert Rev Clin Immunol Journal. -2020.-Vol.16(4). -P.397-408.
- 135.Sethi S., Zand L., De Vriese A.S., Specks U., Vrana J.A., Kanwar S., Kurtin P., Theis J.D., Angioi A., Cornell L. Complement activation in pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis: results of a proteomic analysis. // Nephrol Dial Transplant journal. -2017.-Vol.32.-P.139-145.
- 136.Stolyar A.G., Budkar LN., Klimusheva N.F., Lesnyak O.M. Improving the results of kidney transplantation. // Bulletin of transplantology and artificial organs. -2014.-Vol.4.-P.55-61.
- 137.Savige J., Storey H., Il Cheong H. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome:PathogenicVariantFeatures and Further Genotype- Phenotype Correlations. // PLoS One journal. -2016.-Vol.11(9). -P.e0161802.

138. Storey, H., Savige, J., Sivakumar, V., Abbs, S., Flinter, F. A. COL4A3/ COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. // Journal of the American Society of Nephrology, -2013.-Vol. 24.-P.1945–1954.
139. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A. Spectrum of steroid resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. // Clin Am Soc Nephrol Journal.-2015.-Vol.7;10(4). -P.592–600.
140. Tsuji K, Suleiman H, Miner J.H. et al. Ultrastructural Characterization of the Glomerulopathy in Alport Mice by Helium Ion Scanning Microscopy (HIM) // Sci Rep J.-2017.-Vol.7(1).-P.12064-12069.
141. Thaha M., Widiyana I.G.R. The Role of Inflammation in Chronic Kidney Disease // Indonesian Journal of Kidney and Hypertension. -2019.T.2. №3. P. 4-13.
142. Uzak A.S., Tokgoz B., Dunder M. et al. A novel COL4A3 mutation causes autosomal-recessive Alport syndrome in a large Turkish family. // Genet Test Mol Biomarkers journal.- 2013.-Vol.17.-P. 260-264.
143. Voskarides K., Demosthenous P., Papazachariou L. et al. Epistatic role of the MYH9/APOL1 region on familial hematuria genes. // PLoS One journal.- 2013.-Vol.8:3.-P.e.57925.
144. Volgina S.Ya. et al. Analysis of the Treatment Efficacy in Late Diagnosis of Alport Syndrome in a Child: Clinical Case.-2024.-Vol.22(5). –P.537-545.
145. Wickman L., Hodgin J.B., Wang S.Q. Podocyte depletion in thin GBM and Alport syndrome. // PLoS One journal. -2016.-Vol.18;11(5). -P.3-15.
146. Widjaja A.A., Shekeran S.G., Adami E., Ting JGW., Tan J., Viswanathan S, Lim SY., Tan PH, Hübner N, Coffman T, Cook S.A. Targeting endogenous kidney regeneration using anti-IL11 therapy in acute and chronic models of kidney disease. // Transl Med journal. -2023.-Vol.21;21(1). -P.491.

147. Widjaja A.A., Cook S.A. The Pathobiology of IL-11 in Kidney Disease: From Epithelial Cell to Fibroblast and Back Again. // *Pathol journal*. -2023.-Vol.193(12). -P.1910-1913.

148. Widjaja A.A., Singh B.K., Adami E., Viswanathan S., Dong J., D'Agostino G.A., Ng B, Lim WW., Tan J, Paleja BS, Tripathi M, Lim SY. Inhibiting Interleukin 11 Signaling Reduces Hepatocyte Death and Liver Fibrosis, Inflammation, and Steatosis in Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis. // *Gastroenterology journal*.- 2019.-Vol.157(3).-P.777-792.

149. Wang, Y., Sivakumar, V., Mohammad, M., Colville, D., Storey, H., Flinter, Savige, J. Clinical and genetic features in autosomal recessive and X-linked Alport syndrome. // *Pediatric Nephrology*. 2020.-Vol.29.-P.391-396.

150. Yamamura T., Horinouchi T., Nagano C., Omori T., Sakakibara N, Aoto Y. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. // *Kidney Int journal*. -2020.-Vol.98.-P.1605-1619.

151. Zhai Y., Liu X., Yang Q. IPDN-China promotes the development of pediatric dialysis in China. // *Pediatr Nephrol journal*. -2020.-Vol.35(11).-P.2163–2171.

152. Zhang Y., Ding J., Zhang H., Yao Y., Xiao H., Wang S., Wang F. Effect of heterozygous pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. // *Mol Genet Genomic Med journal*. -2019.-Vol.7(5). -P. e647.

153. Zurowska A.M., Bielska O., Daca-Roszak P., Jankowski M., Szczepanska M., Roszkowska-Bjanid D. Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central East urope and causes kidney failure in midlife. // *Kidney Int journal*. - 2021.-Vol. 99.-P.1451-1459.

154. Ziga Avsec and Jun Cheng A catalogue of genetic mutations to help pinpoint the cause of diseases. // -2023.