

# MODERN CHARACTERISTICS AND FACTORS AFFECTING ALPORT SYNDROME IN CHILDREN (literature review)

L.K.Rakhmanova<sup>1</sup>  I.A.Karimdzhanov<sup>1</sup>  A.Sh.Arziqulov<sup>2</sup>  M.M.Boltaboeva<sup>2</sup> 

1. Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.  
2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

OPEN ACCESS  
*IJSP*

## Correspondence

Lola Rakhmanova Karimovna  
Tashkent Medical Academy,  
Tashkent, Uzbekistan.

e-mail: [lola.rahmanova61@mail.ru](mailto:lola.rahmanova61@mail.ru)

Received: 10 April 2024

Revised: 16 April 2024

Accepted: 24 April 2024

Published: 30 April 2024

**Funding source for publication:**  
Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays  
neutral with regard to jurisdictional  
claims in published maps and  
institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the  
authors. Licensee IJSP, Andijan,  
Uzbekistan. This article is an open  
access article distributed under  
the terms and conditions of the  
Creative Commons Attribution  
(CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Abstract.** In order to study the modern features and factors of influence of Alport syndrome in children, we analyzed data from literary sources of the last decade and the results of our scientific research. It has been established that in the last decade the incidence of Alport syndrome among children has been increasing, that is, contrary to information in the sources, the disease is diagnosed very often. Gene mutation plays a key role in the occurrence of pathology, and the frequency of autosomal dominant and autosomal recessive types of the disease differs fundamentally in the population. According to the etiological factors influencing the clinical course of Alport syndrome, the disease has regional characteristics. This appears in connection with extragenital and genital pathologies of the mother, marriage of close relatives, bad habits of parents, teratogenic effects of drugs on the fetus in the first three months of pregnancy, malformations of the urinary system in the child and secondary immune deficiency. Early detection of various stigmas of dysembryogenesis in children (dental diastema, Gothic palate, sandal-shaped space between the first and second fingers, hypertelorism of the eyes and nipples, syndactyly, polydactyly, bulging of the brow ridge, flat nose, defect of the auricle, hair growth to the forehead, clinodactyly, aplasia kidneys, renal hypoplasia, umbilical hernia) is important in the early diagnosis and assessment of the severity of Alport syndrome.

**Key words:** Alport syndrome, characteristics, factors, children.

## Muammoning dolzarbligi

Ma'lumki, so'nggi yillarda tug'ma va irsiy nefritning chastotasi bolalar aholisining taxminan 6-8% ni tashkil qilmoqda [1,5,9,14,19,23,27, 35,36].

Bugungi kunda O'zbekistonning Farg'ona vodiysi sharoitida bolalardagi Alport sindromining asosiy etiologik omillari, quyidagilardan iborat: qarindoshlarda irsiy patologiyalar, yaqin qarindoshlik nikohi, ota-onaning zararli odatlari, homiladorlikning birinchi uch oyida turli dori vositalarining homilaga teratogen ta'siri, homiladorlik davrida onaning yuqumli, genital va ekstragenital kasalliklari [4,33,34,36,37,38].

Shu sababli, hozirgi vaqtda klinik jihatdan turli xil nefropatiyalar ko'rinishida namoyon bo'luvchi Alport sindromi kechishining mintaqaviy xususiyatlarini o'rganish, adekvat terapiya usullarini ishlab chiqish va surunkali buyrak etishmovchiligi rivojlanishini erta oldini olishni takomillashtirish zamonaviy tibbiyotning muhim vazifalaridan biri hisoblanadi.

Alport sindromi (irsiy nefrit) gematuriya yoki proteinuriya bilan namoyon bo'ladigan, buyrak nefroni ko'ptokchasi bazal membranasi kollagen IV turini kodlovchi genlar mutatsiyasi natijasida kelib chiqqan glomerulopatiyadir [2,3,6,7,18,26,28]. Kasallik buyrak funksiyasini progressiv buzilishi, eshitish va ko'rishdagi patologiyalar bilan birga kechadi [8,15,22,29]. Morfologik tekshiruvlarda fokal-segmentar glomeruloskleroz, membrana-proliferativ, mezangial - proliferativ o'zgarishlar, naychalar atrofiyasi va distrofiyasi, interstitsial fibroz kabi o'zgarishlar aniqlanadi [11,13,20,24,30].

**Epidemiologiyasi.** Tibbiyotda birinchi marta oilaviy gematuriya holatlari 1902 yilda aniqlangan [39,25,32]. Keyinchalik XX asrning 60-yillariga kelib adabiyot manbalarida ushbu kasallik haqida batafsil ma'lumotlar berilgan. Olimlar kasallikni o'rganish jarayonida odatda kichik rivojlanish anomalialari deb ataluvchi dizembriogenezing tashqi stigmlariga jiddiy e'tibor berishgan. Bazal membranalarining asosiy tarkibiy qismlaridan IV turdagi kollagen tuzilishi va funksiyasi uchun mas'ul bo'lgan genlar mutatsiyasi kashf etilishidan oldin ham glomerulyar bazal membrana tuzilishini o'rganish jarayonida aniqlangan maxsus biokimyoviy siljishlar ham irsiy nefritning biriktiruvchi to'qima patologiyasi ekanligi haqidagi ma'lumotlarni tasdiqlaydi [21,22].

1927 yilda A. Alport oilaviy gematuriyada ayollarga nisbatan erkaklarda uremiyaning tez va erta rivojlanishiga e'tibor qaratdi. Biroq, XXI-asrga kelib Alport sindromi bo'lgan oiladagi ayollar kuzatilganda, ularda 40 yoshdan keyin buyrak funksiyasi pasayishi paydo bo'lganligi qayd etildi [39]. Alport sindromida genetik nuqsonning aniqlanishi kasallikni

irsiy jihatdan IV turdagi kollagen patologiyasi ekanini to'liq tasdiqladi. Shuning uchun «Irsiy nefrit» va «Alport sindromi» atamaları sinonim so'zlardir.

Bugungi kunda Alport sindromi chastotasi dunyo bo'yicha aholi orasida 1:5000ni tashkil qilmoqda. Shu jumladan, Evropa aholisida surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBYe) barcha buyrak patologiyasining 1%ni tashkil qiladi va 2,3% bemorlarda buyrak transplantatsiyasi amalga oshirilmoqda [1,9,10,14,35]. Alport sindromi dunyoning barcha qit'alarida va millat vakillarida aniqlanadi. Kasallik chastotasi adabiyot manbalarida berilgan ma'lumotlarga nisbatan ko'p qayd qilinmoqda va patologiya kelib chiqishida genlarning turli penetratsiyasi va ekspressivligi tufayli mutatsiyasi asosiy o'rin tutadi [36,37, 38].

Alport sindromining autosom – dominant va autosom-retsessiv turlari chastotasi axoli populyasiyalarida bir xil emas. Jumladan, epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, o'tgan asrning 70-80-yillarida Rossiyada Alport sindromi chastotasi bolalar orasida 17:10000ni tashkil etgan [2,36]. XX asrning 70-yillaridagi ilmiy tadqiqotlar shuni tasdiqlaydiki, kasallik variantlarining axoli orasida uchrashi bo'yicha autosom-dominant -16%, autosom-retsessiv-6% va X-bog'li dominant-78% ga to'g'ri keladi. Xozirgi kunda dunyo bo'yicha bolalar orasida Alport sindromining tarqalishi, shu jumladan AQSHda 1:5000 dan 1:10000 gacha uchraydi [16,20,22,31, 32].

Kasallikda ichki quloqda neyron va tukli xujayralar yo'qolishi, spiralli bog'lamlar atrofiyasi, 8 juft bosh miya nervlari, Kortiev organi zararlanishi aniqlanadi. Ko'zlar tomonidan ko'rishning turli darajada pasayishi, oldingi lentikonus, to'r pardadagi dog'lar, keratokonus, katarakta kabi o'zgarishlar topiladi. Siydikning biokimyoviy taxlillarida dermatansulfat, glyukozilgalaktoziloksolizin ortishi va oksiprolin ekskretsiyasining kamayishi aniqlanadi. Ayrim bemorlarning qonida immunoglobulin A, T, B-limfotsitlar miqdori, qonning fagotsitar aktivligi kamayishi kuzatiladi.

Alport sindromi oqibatida terminal buyrak yetishmovchiligining so'nggi bosqichi (TBYeSB) bolalar orasida 2,5%, kattalarda esa 0,3% ni tashkil qiladi (Evropa, Xindiston, AQSHdagi bemorlarning 0,3-2,3% ga to'g'ri keladi). So'nggi yillarda bolalardagi surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBYe) holatining taxminan 3% aynan Alport sindromi natijasida yuzaga kelishi kuzatilmoqda [1,4,10,23,27,30,32].

Kasallik erkak jinsda og'ir kechadi va asosan karlik, ko'z patologiyasi va progressiv buyrak yetishmovchiligi rivojlanadi. Kasallik oqibati qisqa vaqt ichida o'lim bilan yakunlanadi. Ayo jinsida Alport sindromi gematuriya, karlik bilan kechadi va uzoq yashash extimoli yuqori bo'ladi [31,39].

**Etiologiyasi.** Alport sindromi tabiatiga ko'ra geterogen irsiy kasallikdir. Kasallik rivojlanishi IV tipdagi 3 spiral kollagen tuzilmani kodlovchi genlardagi turli mutatsiyalar tufayli yuzaga keladi va ular joylashuv tartibiga ko'ra turlicha nasllanadi.

**Patogenezi.** IV tipdagi  $\alpha 3$ -,  $\alpha 4$ -,  $\alpha 5$ -kollagen zanjir nefron ko'p qanchasi bazal membranasi, ko'zning to'r pardasi va shox pardasi, ichki quloq koxleari va o'pka interstitsiyasida joylashgan. Kasallik natijasida ko'z, quloq va buyrakda anormallik xolati yuzaga keladi va genotipik nasldan naslga o'tuvchi nefropatiyalar rivojlanadi [2,3,6,9,39].

Zanjirlardan birining sintezi yo'qligi ularning geterotrimerlari shakllanishini buzilishiga, kimyoviy va mexanik beqarorlikka, progressiv klinik ko'rinishlar (proteinuriya, lentikonus, punktat retinal distrofiyasi, surunkali buyrak yetishmovchiligi) rivojlanishi bilan bazal membrana tuzilishida nomutanosiblikka olib keladi [2,3,7].

Glomerulaga zarar etkazishning dastlabki mexanizmi bu endotelial, mezangial va podotsit hujayralarining faollashuvi bilan intrakapillyar bosim ta'sirida glomerulyar bazal membrananing cho'zilishi natijasida yuzaga keladi. Sitokin reaksiyalarining kaskadini va hujayradan tashqari matritsa oqsillarining reparativ sintezini qo'zg'atadi [6,9,28]. "Haddan tashqari cho'zilgan" kapillyarlarning o'sib borayotgan yuzasini qoplashga urinayotgan podotsitlar gipertrofiyalanadi va ularning poyalari tekislanadi, vaqt o'tishi bilan glomerulyar bazal membrana bilan aloqani yo'qotadi, bu esa glomerulosklerozning rivojlanishiga olib keladi (1-rasm) [30,32].

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 sindromining klassik variantida kasallik COL4A5 gen mutatsiyasi natijasida yuzaga keladi. Ushbu gen X (Xq22.3) xromosomada joylashgan bo'lib, hozirgi kunda genning 50 dan ortiq mutatsiyalari aniqlangan.

Evropa aholisi orasida Alport sindromining 85% aynan X xromosomaga bog'liq

xolda nasllanadi [21,22,32,35,36]. Kasallikning doimiy simptomi gematuriya bo'lib, proteinuriya bemorning yoshiga bog'liq xolda o'sib boradi va keyinchalik nefrotik sindrom rivojlanishi va 8 yoshdan 60 yoshgacha bo'lgan bemorlarda SBYe ning terminal bosqichi kuzatiladi.

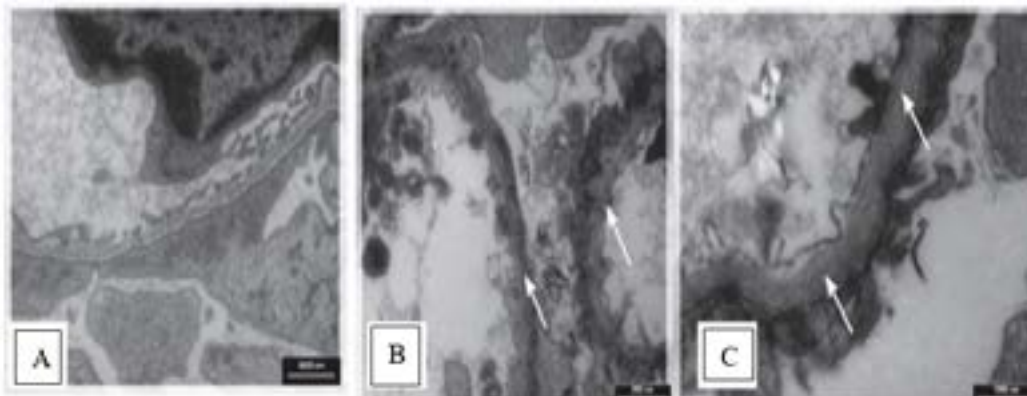
Alport sindromining autosom-retsessiv varianti COL4A3 yoki COL4A4 xromosomada joylashgan bo'lib, kasallikning 15%ni tashkil etadi. Ushbu tur asosan qarindosh nikohli oilalar farzandida qayd qilinadi va ayol jinsida og'ir terminal buyrak yetishmovchiligini jadal rivojlanishi kuzatiladi [1,2].

Alport sindromining autosom-dominant varianti COL4A3 yoki COL4A4 variantlariga nisbatan kamroq kuzatiladi, ayol va erkak jinsida uchrash chastotasi bir xil bo'ladi va buyrak yetishmovchiligining terminal davri sekinroq rivojlanadi [20,31]. COL4A5 genidagi mutatsiyalar tufayli kasallangan erkaklarning 80% da progressiv buyrak yetishmovchiligi (PBYe) xavfi 25 yoshgacha 50%, 40 yoshgacha 90% va 60 yoshgacha 100% ni tashkil etadi. Shuningdek, Alport sindromi bilan og'irigan 17,2% yapon bolalarining oilaviy anamnezida umuman buyrak kasalligi kuzatilmaganligi aniqlangan [22,28,29,30,32,35].

**Rivojlanish mexanizmlari.** Buyrak biopsiyasi namunasining elektron mikroskopda yupqa glomerulyar bazal membranalar bilan bir vaqtda asalari uyasiga o'xshash yorug'lik joylari bilan qalinlashgan bazal membranalar aniqlanadi. Bazal membranalar o'z tuzilishini yo'qotadi, ularning ichida mayda donador moddalarning to'planishi kuzatiladi. Kasallik progressiyasi bilan glomerulyar bazal membrananing jiddiy buzilishi uning yanada qalinlashishi va distrofiyasi bilan sodir bo'ladi [2,3,5,7,17] (1,2-rasm).

1 –rasm.

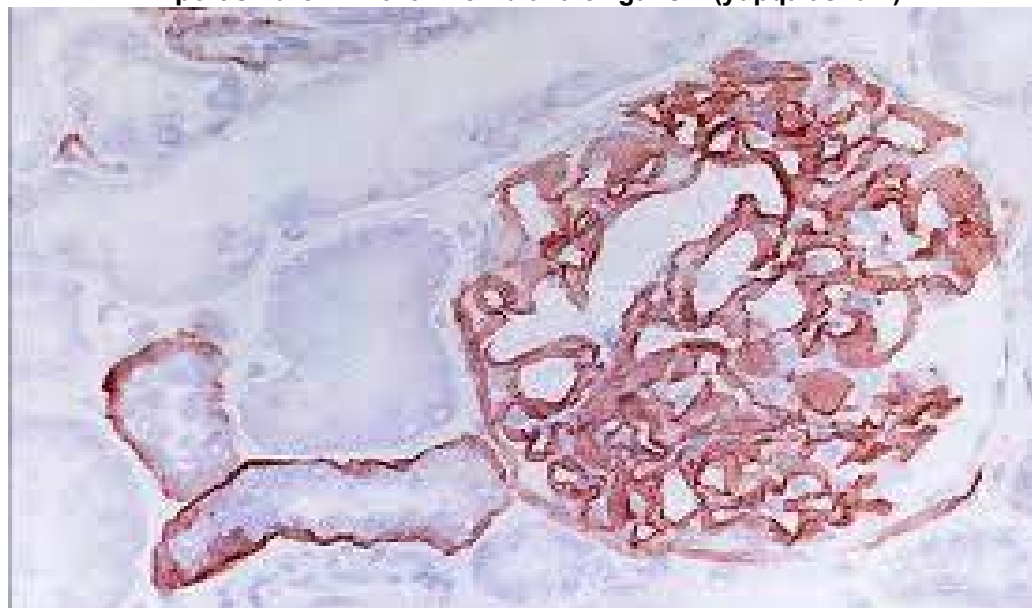
#### Alport sindromining rivojlanish mexanizmlari.



- A - GBM yupqalashuvi;  
 B - GBMning fokusli qalinlashishi;  
 C - GBMning diffuz qalinlashishi va tabaqalanishi.

2-rasm.

#### Alport sindromi. Bazal membrana o'zgarishi (yupqalashuvi).



O'zgarishlar nafaqat glomerulyar kapillyarlarning bazal membranalarida, balki buyrak parenximasida, shuningdek, ichki quloq va ko'zlarning membrana tuzilmalarida ham sodir bo'ladi (3-rasm).

3-rasm.

### Alport sindromi. Lentikonus, eshitish buzilishi, glomeruloskleroz.



**Tashnifi.** Alport sindromi rivojlanishida genetik nuqsonning roli to'liq tasdiqlanguncha kasallik klinik jixatdan eshituv buzilishi bilan va eshituv buzilishsiz kabi variantlarga bo'lingan.

X-xromosomaga bog'langan dominant turi. Bu X jinsiy xromosomada joylashgan COL4A5 lokusidagi mutatsiya bilan bog'liq. Gen 4-tipdagi kollagenning  $\alpha 5$  zanjirini kodlaydi. Ushbu turi Alport sindromini 80-85% tashkil qiladi. Kasallikning klinik kechishi erkak jinsda to'liq namoyon bo'ladi. Lekin ayol jinsda klinika to'liq namoyon bo'lmaydi va nisbatan engil kechadi.

Autosom - retsessiv turi. Kasallik COL4A3 va COL4A4 genidagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Ushbu genlar ikkinchi xromosomada joylashgan  $\alpha 3$  va  $\alpha 4$  kollagen zanjirining tuzilishi uchun javobgar hisoblanadi. Alport sindromining ushbu varianti bilan kasallanish 15%ni tashkil qiladi. Kasallikni klinik kechishi jinsga bog'liq emas. Ikkala jinsda xam bir xil kuzatiladi.

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

**Klinik tavsifi.** Bugungi kunda ham Alport sindromining eng keng tarqalgan klinik simptomi- bu gematuriyadir. Mikroskop tekshruvida ushbu symptom ayollarda 95% va erkaklarda 100% aniqlanadi. Bolalarda gematuriya hayotining birinchi yillaridayoq kuzatiladi.

Kasallikni yana bir keng tarqalgan simptomi proteinuriya bo'lib, X- xromosomaga bog'langan turida erta bolalik davridayoq namoyon bo'ladi va ko'pincha erkak jinsda qayd qilinadi. Kasallikning boshqa turlarida proteinuriya kechroq kuzatiladi. Ayol jinsida yaqqol proteinuriya kam aniqlanadi. Kasallikning autosom - dominant nasllanuvchi turi bilan o'g'il bolalar ko'proq og'riydi va terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi (TSBYe) rivojlanishi 15 yosh ba'zida 30 yoshgacha kuzatiladi [30,31,32].

Kasallikning boshlang'ich davrida bemor tez charchash va gematuriyaga shikoyat qiladi. Irsiy anamnez ma'lumotlariga ko'ra, bemorning nasl-nasabida Alport sindromi, gematuriya, eshitish va ko'rishning buzilish holatlari aniqlanishi xosdir.

Umumiy tekshiruvda: rangparlik, mushaklar tonusining pasayishi, ko'pincha arterial gipotenziya, kasallikning keyingi bosqichlarida esa arterial gipertenziya xarakterlidir. Dizembriogeneznining tashqi va somatik stigmlari mavjudligi (ko'zlar va ko'krak so'rg'ichlari gipertelorizmi, yuqori tanglay, qo'l va oyoq panjalari barmoqlarining mikroanomaliyalari: kichik barmoqning egriligi va qisqaligi, sandal bo'shlig'i, sindaktiliya va boshqalar. Boshqa nefropatiyalardan farqli ravishda dermatoglifikaning o'ziga xos xususiyatlari aniqlanadi.

Siydik va qon tahlillarida doimiy o'zgarishlar xarakterlidir: gematuriya, leykotsituriya (abakterial limfotsituriya), proteinuriya (kasallikning og'ir rivojlanishidan darak beradi, xatto SBYe ning dastlabki bosqichida nefrotik sindrom kuzatiladi); buyrak funksiyasining pasayishi SBYe ning terminal bosqichigacha rivojlanadi.

Adabiyotlardan ma'lumki, fokal segmentar glomeruloskleroz X-bog'langan Alport

sindromli bolalarning ¼ qismida aniqlanadi va ushbu turning qayd qilinishi proteinuriya darajasi va buyraklar glomerulyar filtratsiya tezligi bilan tubdan bog'liqdir [87,8,9,11]. Alport sindromida glomerulopatiya bir necha klinik va morfologik bosqichlarda rivojlanadi (1-jadval).

1-jadval

**Alport sindromida glomerulopatiyaning klinik bosqichlari**

Bosqich	Laborator xususiyatlari
0	Mikrogematuriya, siydikda albumin/kreatinin < 30 mg/g
I	Albuminuriya: siydikda albumin/kreatinin 30-300 mg/g
II	Proteinuriya: siydikda albumin/kreatinin >300 mg/g
III	Glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi <60 ml/min/1,73m2
IV	Terminal buyrak yetishmovchiligi

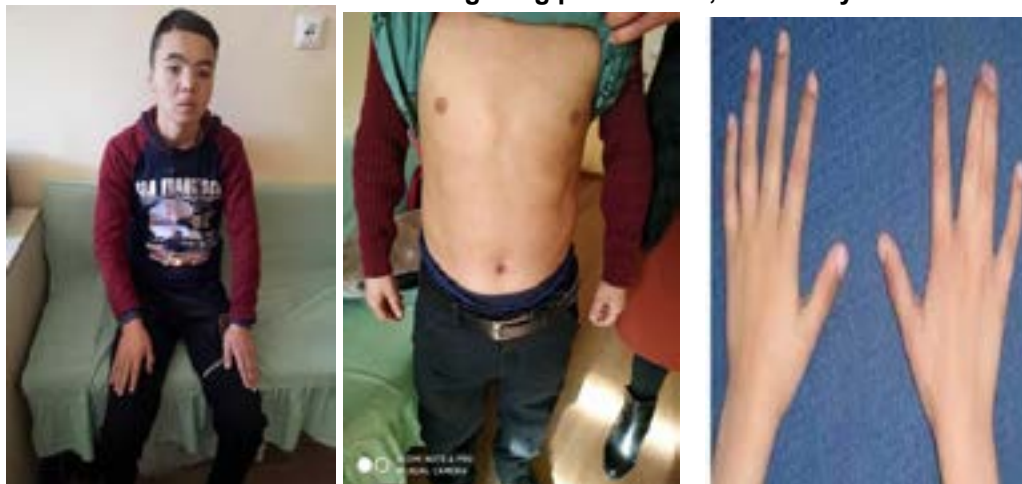
4-rasm.

**Tishlar diastemasi, chuqur tanglay, I-II-panja sandalsimon bo`shlig'i.**



5-rasm.

**Ko`zlar va ko`rak so`rg'chi gipertelorizmi, sindaktiliya.**



6-rasm.

**Quloq suprasi nuqsoni, sochni peshonagacha o'sishi, aqli zaiflik, karlik III-daraja.**



So'nggi yillarda Alport sindromi bilan kasallangan bemorlarda ba'zan dizembriogenez stigmlarining (kichik barmoq qisqaligi, I-II-panjalar orasi sandalsimon bo'shlig'i) qizilo'ngach va bronxlar silliq mushaklarining diffuz o'smalari bilan birga aniqlanishi olimlar e'tiborini tortmoqda (7-rasm). Ushbu hol ko'pincha katta yoshdagi bolalarda yil davomida tez-tez kasallanish, disfagiya, qusish, epigastrit, kurakda og'riq, nafas qisishi kabi klinik simptomlar bilan namoyon bo'lmoqda [12,36,38,39].

7-rasm.

**Kichik barmoq qisqaligi, I-II-panjalar orasi sandalsimon bo'shlig'i.**



Alport sindromida rivojlanish anomaliyalarining klinik ko'rinishlaridan leiomatoz COL4A5 va COL4A6 genlaridagi o'zgarish natijasida rivojlanadi va yurak, qon-tomir anomaliyalari (aorta anevrizmi, koronar arteriyalar anomaliyasi, mitral qopqoq prolapsi, aorta qopqog'i yetishmovchiligi, qorinchalararo to'siq nuqsoni) sifatida namoyon bo'ladi [10,12,21,22,31].

Zamonaviy tashxis usullari. O'tgan asrning 70-yillariga kelib tadqiqotchilarning turli guruhlari Flinter va boshqalar tomonidan ishlab chiqilgan Alport sindromi tashxis mezonlarini taklif qildilar. Unga ko'ra, Alport sindromi tashxisi qo'yishda quyidagi 5 ta mezon asosida qo'yiladi va 3tasi aniqlanganda ishonchli bo'ladi [2,5,8,9,15,37] (2-jadval).

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 patologiyasi (old lentikonusi).

## 2- 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 bir mezon yoki bir necha mezon birgalikda:			
Ikkilamchi	Gematuriya, Proteinuriya (siydikda albumin/kreatinin>30g/g), KFT (koptokcha filtratsiya tezligi) –pasayishi		
Qo'shimcha	Yuqori tovushli neyrosensor karlik, Ko'z gaxxari oldingi lentikonusi, Nuqtali retinopatiya		

Bemorlarda buyrak biopsiyasini amalga oshirish invaziv bo'lib, bolalarda turli noqulayliklarni keltirib chiqaradi [15]. 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 [6,8,9]. 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 jixatdan to'liq tasdiqlash yoki inkor qilish imkoni yaratiladi [6,8,9,16,20,22,32].

Zamonaviy tibbiyot talabiga ko'ra, Alport sindromi tashxisi jarayonida pediater, nefrolog, urolog, genetik, oftalmolog va surdolog ishtirok etadilar. Tekshiruv davomida kasallik klinik simptomlarning paydo bo'lishi, bolaning yoshi, gematuriya, proteinuriya, yaqin qarindoshlarida SBYe tufayli o'lim xolati aniqlanishiga e'tibor qaratilishi zarur.

Tashxisni tasdiqlash uchun quyidagilar amalga oshiriladi:

**1. Fizikal tekshiruv.** Teri va shilliq qavatlarning rangsizlanishi, mushak tonusi pasayishi, tashqi va somatik dizembriogenez stigmlarining aniqlanadi. Kasallikning dastlabki bosqichlarida arterial gipotenziya, keyinchalik arterial gipertenziya kuzatiladi.

**2. Umumiy siydik taxlili.** Siydik taxlilida gematuriya, proteinuriya va abakterial leykotsituriya kuzatiladi. Proteinuriya ko'rsatkichi to'g'ridan - to'g'ri Alport sindromi og'irlik darajasini ko'rsatadi.

**3. Buyrak biopsiyasi.** Biopstat material mikroskop ostida ko'rilganda nefron koptokchasi bazal membranasini yupqalashuvi, kanalchalar atrofiyasi va distrofiyasi aniqlanadi.

**4. Molekulyar genetik tekshiruv.** Genetik tashxis kasallikni aniq prognoz qilish va optimal davolash rejimini tanlash imkonini beradi.

**5. Audiometriya, oftalmologik tekshiruv.** Bemorlarga surdologning tashxisiy maslahati albatta o'tkazilishi zarur. Audiometriya yordamida bolaning eshitish qobiliyati pasayishi aniqlanadi. Bolalik va o'smirlilik davrida ikki tomonlama yuqori chastotali eshitish qobiliyati, balog'at yoshida esa past va o'rta chastotali eshitish qobiliyati pasayadi.

Oftalmologlar ko'z gaxxari shaklining buzilishi, retinaning shikastlanishi, katarakta mavjudligi va ko'rish o'tkirligining pasayishini aniqlaydi.

**Zamonaviy davolash usullari.** Adabiyot manbalarida keltirilishicha, Alport sindromi bilan og'rikan bemorlarda angiotenzinga aylanuvchi ferment ingibitori (AAFI) buyrak funksiyasi pasayishi boshlanishidan oldin qo'llanilganda eng samarali bo'lib, buyrak transplantatsiyasi muolajasiga bo'lgan ehtiyojni yillar va hatto o'n yillarga kechiktiradi [16,17,18,23,33,35]. Shu sababli Alport sindromini nisbatan xavfsiz, arzon va keng tarqalgan dori vositalari bilan erta davolash orqali an'anaviy davo yo'nalishini tubdan o'zgartirish imkoniyati yaratiladi. Ma'lumki, inson buyraklarining Alport fenotipini yaxshi taqlid qiluvchi transgen Alportga chalingan sichqonlar modellarini yaratishga imkon berdi [16].

Gross va uning hamkasblari autosom - retsessiv Alport sindromi sichqoncha modelida Ramipril terapiyasini o'rganishdi. Ramipril bilan davolanmagan sichqonlar taxminan 10 haftalik yoshida buyrak yetishmovchiligidan o'lib ketishdi. 4 haftalikdan boshlab ramipril bilan davolanagan sichqonlar taxminan 20 haftagacha tirik qoldi, terapevtik samaradorlik 100% ni tashkil qildi. Davolanagan sichqonlar nazorat guruhi bilan taqqoslanganda proteinuriya va buyrak fibrozlanishining kamayishi aniqlandi. Lekin Ramipril bilan davolash 7 haftalik sichqonlarda boshlanganda proteinuriya kamaydi, ammo tirik qolish ko'rsatkichi ortmadi.

Ushbu tadqiqot natijasi Alport sindromini davolash mumkinligi haqida birinchi ko'rsatma bo'lib xisoblandi. Keyingi tadqiqotda olimlar sichqonlarda Ramipril terapiyasini Angiotenzin retseptori blokatori (ARB) Kandesartan yoki Platsebo bilan davolashni solishtirdilar. Ramipril terapiyasida sichqonlar yashash davomiyligini 100% ga, Kandesartan esa 38% ga ortishiga olib keldi.

Yuqoridagilarga asosan AAFI terapiyasi insonlarda Alport sindromi guruxlariga (1) gematuriya va mikroalbuminuriya, (2) normal buyrak funksiyasidagi proteinuriya, (3) buyrak funksiyasining buzilishi aniqlanganda tavsiya qilinadi [16,17,18,35]. AAFI bilan davolash buyrak funksiyasi buzilgan guruhda buyrak yetishmovchiligini uch yilga va proteinuriyani 18 yilga kechiktirdi, gematuriya va mikroalbuminuriya kuzatilgan bemorlarda esa buyrak yetishmovchiligiga o'tish qayd qilinmadi.

Bizning ilmiy tadqiqotimiz jarayonida Alport sindromi tashxisi qo'yilgan 30 nafar bemor bolalar kasallik tarixi o'n yillik ma'lumotlari retrospektiv taxlil qilindi. Natijalarga ko'ra, 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. 2020 yildan boshlab Alport sindromi tashxisi erta qo'yilgan bemorlarga angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitori – AAFI qo'llash natijasida progressiv buyrak yetishmovchiligining kechiktirilishiga erishildi. Alport sindromida AAFI bilan davolashning mantiqiy asoslariga ko'ra, terapevtik samaradorlik kasallik tashxisining erta qo'yilishi bilan tubdan bog'liqdir.

#### **Xulosalar**

1. So'nggi o'n yillikda bolalar orasida Alport sindromi ko'rsatkichi ortib bormoqda, ya'ni manbalardagi ma'lumotlardan farqli ravishda kasallik ko'p tashxis qilinmoqda. Patologiya kelib chiqishida genlar mutatsiyasi asosiy o'rin tutmoqda va kasallikning autosom-dominant va autosom-retsessiv turlari chastotasi axoli populyasiyalari bo'yicha tubdan farq qilmoqda.

2. Alport sindromining klinik kechishiga ta'sir qiluvchi etiologik omillar bo'yicha kasallik o'z regional xususiyatlarini ko'rsatmoqda. Bu onaning ekstragenital va genital patologiyalari, yaqin qarindoshlik nikohi, ota-onaning zararli odatlari, homiladorlikning birinchi uch oyligida dori preparatlarining homilaga teratogen ta'siri, boladagi peshob tizimi a'zolari rivojlanish malfarmatsiyasi va ikkilamchi immun yetishmovchilik bilan bog'liq tarzda namoyon bo'lmoqda.

3. Bolalarda turli xil dizembriogenez stigmlarining (tishlar diastemasi, chuqur tanglay, I-II-panjalar orasi sandalsimon bo'shlig'i, ko'zlar, ko'krak so'rg'ichi gipertelorizmi, sindaktiliya, polidaktiliya, bo'rtgan qoshusti yoyi, yassi burun, quloq suprasi nuqsoni, sochni peshonagacha o'sishi, klinodaktiliya, buyrak aplaziyasi, gipoplaziyasi chov, kindik churralari) erta aniqlanishi Alport sindromini erta tashxislash va ogirlik darajasini baholashda muxim o'rin tutmoqda.

#### **LIST OF REFERENCE**

[1] Aksenova ME, Konkova NE, Tutelman KM. Uroven arterialnogo davleniya i progressirovanie patologii pochek u detey s X-sseplennym sindromom Alporta. Nefrologiya 2020; 24(6):78–84.

[2] Aksenova ME, Konkova NE, Shagam LI, Povilyaytite PE. Klinicheskoe znachenie ultrastrukturnix izmeneniy pochechnoy tkani u detey s X-sseplennim sindromom Alporta. Pediatriya 2019;98(5):14–19

[3] Aksenova M.E. Alport syndrome: our knowledge update. Nephrology (Saint-Petersburg).2021;25(3):75-83.(InRuss.)

[4] Axmedov Yu.M, Eshqobulov J.E. Bolalar nefro urologiyasi. Monografiya. Toshkent – 2021.S-209-218. YU.M. Axmedov, J.E. Eshqobulov. Bolalar nefro urologiyasi. Mognografiya. Toshkent – 2021.S-209-218.

[5] Choi C, Ahn S, Min SK, Ha J, Ahn C, Kim Y, et al. Midterm outcome of kidney transplantation from donors with thin basement membrane nephropathy. Transplantation. (2018) 102:e180–e4. doi: 10.1097/TP.0000000000002089.



- [6] Chertow GM, Appel G, Andreoli S, Bangalore S, Block G, Chapman A, et al. study design and baseline characteristics of the cardinal trial: a phase 3 study of bardoxolone methyl in patients with alport syndrome. *Am J Nephrol.* (2021) 52:180–9. doi: 10.1159/000513777.
- [7] Chew C., Lennor R. Basement membrane defects in genetic kidney diseases. *Front Pediatr* 2018; 6: 11.
- [8] Ding Y, Zhao W, Zhang T, et al. A haplotype in CFH family genes confers high risk of rare glomerular nephropathies. *Sci Rep.* 2017; 20(7):6004. doi: 10.1038/s41598-017-05173-8.
- [9] Ding W, Yousefi K, Goncalves S, Goldstein BJ, Sabater AL, Kloosterboer A, et al. Osteopontin deficiency ameliorates Alport pathology by preventing tubular metabolic deficits. *JCI Insight.* (2018) 3:e94818. doi: 10.1172/jci.insight.94818.
- [10] Ducasa GM, Mitrofanova A, Mallela SK, Liu X, Molina J, et al. ATP-binding cassette A1 deficiency causes cardiolipin-driven mitochondrial dysfunction in podocytes. *J Clin Invest.* (2019) 129:3387–400. doi: 10.1172/JCI125316.
- [11] D'Agati VD. Podocyte growing pains in adaptive FSGS. *JASN* 2017; 28(10): 2825–2827.
- [12] Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespí J, Venegas MDP, et al. Clinical and genetic features of autosomal dominant alport syndrome: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* (2021) 78:560–70.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.326.
- [13] Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet* 2017; 92(1):34–44.
- [14] Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019;10;380(2):142–151.(6)
- [15] Guo J, Song W, Boulanger J, Xu EY, Wang F, Zhang Y, et al. Dysregulated Expression of microRNA-21 and disease-related genes in human patients and in a mouse model of alport syndrome. *Hum Gene Ther.* (2019) 30:865–881. doi: 10.1089/hum.2018.205.
- [16] Gross O, Tönshoff B, Weber LT, Pape L, Latta K, et al. 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.* (2020) 97:1275–86. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015.
- [17] Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Burnett L, Izzi V, et al. Genomics england research consortium. prevalence estimates of predicted pathogenic COL4A3-COL4A5 variants in a population sequencing database and their implications for alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* (2021). 32:2273–90. doi: 10.1681/ASN.2020071065.
- [18] Gross O, Tönshoff B, Weber LT et al. German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. 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* 2020(6):1275–1286. (56)
- [19] Guo J, Song W, Boulanger J et al. Dysregulated Expression of microRNA-21 and Disease-Related Genes in Human Patients and in a Mouse Model of Alport Syndrome. *Hum Gene Ther* 2019; 30(7):865–881.
- [20] Imafuku A, Nozu K, Sawa N, Nakanishi K, Ubara Y. How to resolve c/jn fusion in the clinical setting for the diagnosis of heterozygous COL4A3 or COL4A4 gene variants. Discussion and suggestions from nephrologists. *Clin. Exp Nephrol* 2020;24:651-656.
- [21] Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for (2020). *Pediatr Nephrol.* (2021) 36:711–9. doi: 10.1007/s00467-020-04819-6.
- [22] Kashtan CE, Ding J, Garosi G et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha$ 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Work-ing Group. *Kidney Int* 2018; 93(5):1045–1051.
- [23] Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* (2018) 11:267–270. doi: 10.2147/IJNRD.S150539.
- [24] Kuebler B, Aran B, Miquel-Serra L, Muñoz Y, Ars E, Bullich G, et al. Integration-free induced pluripotent stem cells derived from a patient with autosomal recessive Alport syndrome (ARAS). *Stem Cell Res.* (2017) 25:1–5. doi: 10.1016/j.scr.2017.08.021.
- [25] Meehan DT, Delimont D, Dufek B et al. Endothelin-1 mediated induction of extracellular matrix genes in strial marginal cells underlies strial pathology in Alport mice.

Hear Res 2016; 341:100–108.

[26] Mencarelli MA, Heidet L, Storey H et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet* 2015; 52(3):163–174.

[27] Quinlan D, Catherine R. Genetic Basis of Type IV collagen disorders of the kidney. *CJASN*. (2021) 16:1101–9. doi: 10.2215/CJN.19171220.

[28] Rheuall MN, Kashtan CE. Alport syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. *Pediatric Kidney Disease Eds: D.F. Geary and F.Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2016; 18.DOI:10/1007/978-3-662-52972-0\_17.

[29] Savige J, Lipska-Zietkiewicz BS, Watson E, Hertz JM, Deltas C, Mari F, et al. Guidelines for genetic testing and management of alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2021) 20:CJN.04230321. doi: 10.2215/CJN.04230321.

[30] Yap Hui-Kumand Lau Perry Yew-Weng. Hematuria and proteinuria. *Pediatric Kidney Disease Eds: D.F. Geary and F.Schaefer Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 2016; 143.DOI:10/1007/978-3-662-52972-0\_17.

[31] Zhang Y, Ding J, Zhang H et al. Effect of heterozygous pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(5): 647.

[32] Żurowska AM, Bielska O, Dąca-Roszak P et al. Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int* 2020;10: S0085–2538(20)31410-1.

[33] Karimdzhanov I.A., Rahmanova L.K. Nekotorye aspekty techeniya i lecheniya hronicheskoy bolezni pochek u detej. *ZHurnal Detskaya medicina Severo-Zapada*.2018;7(1):144-145.

[34] Levine AP, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, et al. Large-scale whole-genome sequencing reveals the genetic architecture of primary membranoproliferative GN and C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:365–373. doi: 10.1681/ASN.2019040433.

[35] Nasledstvennyye bolezni pochek u detej. *Rukovodstvo dlya vrachej pod red. N.D.Savenkovej. SPb.:2020.-440s.*

[36] Nefropatii s sindromom gematurii. Pod red: V.V.Dlina, M.S.Ignatovoj. «Overlej», M., 2016; 120. [37] Rakhmanova L.K., Boltaboeva M.M., Karimova U.N., Tursunbaev A.K.,

[38] Ganieva U.M. The role of stigma of dyzembryogenesis in the diagnosis of orphan diseases in children. *Journal of Chemical Health Risks. JCHR*. (2024), 14(3), 491-495. ISSN: 2251- 6727.

[39] Raxmanova L.K., Karimdjhanov I.A. Immunopatogenetic feature of the development of chronic kidney disease in children. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023;3(13):60-66.

[40] Alport A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J*. 1927;1(3454):504-506.