

# IJSP

## International Journal of Scientific Pediatrics

2024 - volume 3, Issue 4

Xalqaro Ilmiy

## Pediatriya Jurnalı

2024 - 3-jild, 4-son



OPEN ACCESS

*IJSP*

## ***Xalqaro ilmiy pediatriya jurnali***

**3-jild, 4-son (Aprel) 2024.****Jurnal 2022 yilda tashkil topgan.****Davriyligi:** har oyda.

**Davriy nashrning rasmiy nomi:** “Xalqaro ilmiy pediatriya jurnali” O`zbekiston Respublikasi Prezidenti Administratsiyasi huzuridagi Axborot va ommaviy kommunikatsiyalar agentligi tomonidan 13.01.2022 sanada berilgan №1501 guvohnomasi bilan ro`yxatdan o`tgan.

**Jurnal:** O`zbekiston Respublikasi Oliy ta`lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasi Rayosatining 2023 yil 30 noyabrdagi 346/6-son qarori bilan tibbiyot fanlari bo`yicha dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan milliy ilmiy nashrlar ro`yhatiga kiritilgan.

**Jurnal asoschilari:** Andijon davlat tibbiyot instituti va va “I-EDU GROUP” MChJ.

**Nashr etuvchi:** “I-EDU GROUP” MChJ, [www.i-edu.uz](http://www.i-edu.uz), Tashkent.

**Xalharo indeksi:** ISSN 2181-2926 (Online).

**Tahririyat telefoni:** +998 (94) 018-02-55

**Pochta manzili:** 170100, Andijon shahar, Yu. Otabekov ko`chasi, 1 uy.

**Web-sayt:** [www.ijsp.uz](http://www.ijsp.uz)

**E-mail:** [info@ijsp.uz](mailto:info@ijsp.uz)

## ***International Journal of Scientific Pediatrics***

**2024 - volume 3, Issue 4 (April).****The journal was founded in 2022.****Frequency:** monthly.

**Brief name of the journal:** «International Journal of Scientific Pediatrics» the journal was registered with the Agency for Information and Mass Communications under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan. №1501. 13.01.2022 r.

**Journal:** By decision of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan dated November 30, 2023 No. 346/6, the journal was included in the list of national scientific publications recommended for the publication of the main scientific results of dissertations in medical sciences.

**The founders of the journal:** Andijan State Medical Institute and “I-EDU GROUP” LLC (Limited Liability Company).

**Publisher:** “I-EDU GROUP” LLC, [www.i-edu.uz](http://www.i-edu.uz), Tashkent.

**International indices:** ISSN 2181-2926 (Online).

**Editorial phone:** +998 (94) 018-02-55

**Postal address for correspondence:** 170100, Andijan, Yu. Otabekov 1.

**Web-sayt:** [www.ijsp.uz](http://www.ijsp.uz)

**E-mail:** [info@ijsp.uz](mailto:info@ijsp.uz)

## TAHRIRIYAT JAMOASI VA TAHRIRIYAT KENGASHI TARKIBI

**Bosh muharrir - Axmedova Dilarom Iloxamovna**, Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, O'zR Bosh pediatri (Toshkent, O'zbekiston).

**Bosh muharrir o'rinbosari - Arzikulov Abdurayim Shamshievich**, Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

**Bosh muharrir yordamchisi - Mirzayev Sarvarbek Avazbekovich** (Andijon, O'zbekiston).

## TAHRIRIYAT JAMOASI

**1. Madazimov Madamin Muminovich** - Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

**2. Inayatova Flora Ilyasovna** - O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasini a'zosi, Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy pediatriya tibbiy markazi (Toshkent, O'zbekiston).

**3. Zaxarova Irina Nikolaevna** - RF SSVning ФГБОУ ДПО «Uzluksiz kasbiy ta'lim Rossiya Tibbiyot Akademiyasi», Rossiya Federatsiyasining Bosh pediatri (Moskva, Rossiya Federatsiyasi).

**4. Volodin Nikolay Nikolaevich** – Rossiya perinatal patologiya mutaxassislari assotsiatsiyasi, Rossiya Fanlar akademiyasini a'zosi, RFda xizmat ko'rsatgan shifokor (Moskva, Rossiya Federatsiyasi).

**5. Shavazi Nurali Mamedovich** - Samarqand davlat tibbiyot instituti (Samarqand, O'zbekiston).

**6. Koloskova Elena Konstantinovna** - Bukovinsk davlat tibbiyot universiteti (Chernovtsi, Ukraina).

**7. Mustafa Azizoglu** - Bolalar jarrohligi bo'limi (Turkiya, Diyarbakir).

**8. Kumarasvami Gandla** - Chaitanya universiteti (Hindiston).

**9. Davlatova Soxira Nozirovna** - Abu Ali ibn Sino nomidagi Tojikiston davlat tibbiyot universiteti (Dushanbe, Tojikiston).

**10. Gafurov Adxam Anvarovich** - Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

**11. Aliev Maxmud Muslimovich** - Toshkent pediatriya tibbiyot instituti (Toshkent, O'zbekiston).

**12. Navruzova Shakar Istamovna** - Buxoro davlat tibbiyot instituti (Buxoro, O'zbekiston).

**13. Aliev Axmadjon Lutfullaevich** - Toshkent pediatriya tibbiyot instituti (Toshkent, O'zbekiston).

**14. Rustamov Mardonqul Rustamovich** - Samarqand davlat tibbiyot instituti (Samarqand, O'zbekiston).

**15. Agzamova Shoira Abdusalomovna** - Toshkent pediatriya tibbiyot instituti (Toshkent, O'zbekiston).

**16. Shamsiev Furqat Muxitdinovich** - Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O'zbekiston).

**17. To'ychiev Qolibjon Urmanovich** - Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

**18. Inakova Barno Baxodirovna** - Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

**19. Arzibekov Abduqodir G'ulomovich** - Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

**20. Mamajonov Zafar Abduzhalilovich** - Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston).

## COMPOSITION OF THE EDITORIAL BOARD AND THE EDITORIAL COUNCIL

**Chief Editor - Dilarom Ilkhamovna Akhmedova**, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics, Chief pediatrician of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

**Deputy Chief Editor - Abdurayim Shamshievich Arzikulov**, Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

**Assistant Editor - Sarvarbek Avazbekovich Mirzaev**, (Andijan, Uzbekistan).

### EDITORIAL BOARD

**1. Madamin Muminovich Madazimov** - Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

**2. Flora Ilyasovna Inayatova** - Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Head of the Hepatology Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan).

**3. Irina Nikolaevna Zakharova** - Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Pediatrician of the Russian Federation (Moscow, Russia).

**4. Nikolai Nikolaevich Volodin** - Russian Association of Perinatal Pathology Specialists, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia).

**5. Nurali Mamedovich Shavazi** - Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan).

**6. Elena Konstantinovna Koloskova** - Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).

**7. Mustafa Azizoglu** - Department of Pediatric Surgery (Turkey, Diyarbakır).

**8. Gandla Kumaraswamy** - Chaitanya University (India).

**9. Sohira Nozirovna Davlatova** - Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino (Dushanbe, Tajikistan).

**10. Adkham Anvarovich Gafurov** - Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

**11. Mahmud Muslimovich Aliev** - Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan).

**12. Shakar Istamovna Navruzova** - Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan).

**13. Akhmadjon Lutfullaevich Aliev** - Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan).

**14. Mardonkul Rustamovich Rustamov** - Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan).

**15. Shoira Abdusalamovna Agzamova** - Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan).

**16. Furkat Mukhitdinovich Shamsiev** - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan).

**17. Golibjon Urmanovich Tuychiev** - Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

**18. Barno Bahadirovna Inakova** - Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

**19. Abdikadir Gulyamovich Arzibekov** - Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

**20. Zafar Abduzhalilovich Mamajonov** - Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

# CYTOKINE PROFILE OF CHILDREN WITH ATYPICAL PNEUMONIA

T.T.Turaev<sup>1</sup>  Sh.I.Navruzova<sup>1</sup> *1. Bukhara state medical Institute, Bukhara, Uzbekistan.*

OPEN ACCESS

IJSP

**Correspondence**Turaev Telman Temirovich  
Bukhara state medical  
Institute, Bukhara, Uzbekistane-mail: [doctor.ganieva@gmail.com](mailto:doctor.ganieva@gmail.com)Received: 05 April 2024  
Revised: 10 April 2024  
Accepted: 15 April 2024  
Published: 30 April 2024Funding 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/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).**Abstract.**

**Resume.** The original article presents the results of studying the cytokine profile in children with atypical pneumonia (AP) and develops a matrix of differential diagnosis taking into account clinical and laboratory parameters. The results of the study are recommended for widespread implementation in the practical activities of pediatricians of family polyclinics and central district polyclinics of primary health care.

The aim of the study was to study the cytokine status and develop a matrix for the differential diagnosis of atypical pneumonia in children.

**Materials and methods of research.** The sick children were divided into groups (all 124 children): 1-a group of sick children with AP aged 1-3 years (32 sick children); 2-a group of sick children with AP aged 4-7 years (32 sick children); the control group consisted of 60 healthy children, of whom 30 were aged 1-3 years and 30 children aged 4-7 years old. For the quantitative determination of cytokines IL-8, IL-17A, IL-13 and PCT in blood serum, a set of reagents from ZAO VectorBest was used. The calculation of the results was carried out graphically with the construction of a calibration curve. Statistical processing methods used to assess the reliability of the results obtained were carried out using Microsoft Excel and AtteStat software packages. The analysis included the determination of the arithmetic mean (M), the standard deviation ( $\sigma$ ), and the error of the mean (m).

**Results.** The results of the study showed an increase in IL-8 synthesis: in young children with AP by 2.3 times; in children with AP aged 4-7 years by 3.0 times ( $P < 0.05$ ), relative to healthy children. There is also an increase in the level of IL-13 in the blood of patients: group 1 by 1.29 times; group 2 by 1.1 times ( $P < 0.05$ ), relative to the indicators of healthy children.

**Conclusion.** Thus, the study of the cytokine profile in children with AP showed an increase in the synthesis of IL-8 by 2.3-3.0 times, IL-13 by 1.3 times, IL-17A by 3.0-4.0 times, which indicates a comorbid course of AP in children.

Among all the above clinical and laboratory parameters for the diagnosis and differential diagnosis of AP in preschool children (4-7 years old), the determination of PCT and IL-17A in the blood is more informative. And for young children, IL-13 is a more informative laboratory immunological indicator, an increase in its level excludes atypical pneumonia in young children.

**Keywords:** children, cytokines, immunity, atypical pneumonia, coinfection.

**Актуальность**

Критериями постановки диагноза «атипичной» пневмонии являются затруднительность выделения возбудителей с помощью традиционного бактериологического исследования и неэффективность терапии пеницилинами. Микоплазмы являются внутриклеточными микроорганизмами, которые длительно персистируют в клетках эпителия, обуславливают осложнённое течение и являются причиной обострения хронической бронхолегочной патологии, что ведёт к сложностям диагностики и лечения [1,2].

В настоящее время известно, что IL-17A является цитокином костной резорбции. При этом выявлена способность IL-17 активировать экспрессию IL-1 и IL-6, которые в свою очередь обладают деструктивным потенциалом в воспалительном процессе, а также экспрессию металлопротеиназ (ММР-9), приводящих к тканевому ремоделированию и выбросу продукции деградации коллагена II типа. Обнаружена роль IL-17 и в регуляции функции хондроцитов и синовиоцитов, стимуляции гранулопоэза [3,4].

При поражении альвеолярного эпителия вирусы начинают интенсивно размножаться и затем выходят во внеклеточное пространство. Последующая экспрессия антигенов вируса на поверхность клетки, стимуляция антителообразования, синтез интерферона происходят относительно поздно (при коронавирусном поражении) [5].

IL-17 запускает обширную тканевую реакцию, приводящую к миграции нейтрофилов в зону воспаления. Он может вырабатываться многими клетками, однако наиболее выраженную продукцию обеспечивают Т-хелперы 17 типа (Th17)[6].

Известно, что IL-13 считается центральным медиатором, участвующим в патогенезе бронхиальной астмы[7].

Продуцентами IL-13 являются множество клеток, к ним относятся тучные клетки, базофилы, эозинофилы, Th2 CD4+, Th1 CD4+, CD8+ клетки.

Важнейшими функциями IL-13 являются увеличение дифференцировки бокаловидных клеток, активация фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и продукция IgE В-клетками[8].

Цитокины, продуцируемые различными иммунокомпетентными клетками, играют важнейшую роль в патогенезе пневмоний, а некоторые однонуклеотидные варианты гена IL-13 ассоциированы с риском развития, течения и прогрессирования патологии[9].

Th17-клетки играют ключевую роль в иммунопатогенезе широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, включая псориатический артрит. IL-17 выполняет важную физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций. IL-17 синтезируется широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая тучные клетки, нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги, естественные киллерные клетки. Мишенями для IL-17 являются кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, эпителиальные клетки. Активация этих клеток индуцирует синтез цитокинов, усиливающих рекрутирование Th17-клеток (и нейтрофилов) в зону воспаления. В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют IL-12 и IL-23 [2].

**Цель исследования:** Изучение цитокинового статуса детей с атипичными пневмониями.

**Материалы и методы исследования.** Для разработки алгоритма дифференцировки атипичных пневмоний у детей проводили исследование по изучению цитокинов с учетом возраста детей. Для удобства и точности расчета показателей крови, больных отобрали по возрасту. В группу здоровых детей включали детей с отрицательными результатами анализа крови на возбудители атипичных пневмоний.

Распределили больных детей по группам (всего 124 детей):

-1-группа больных детей с АП в возрасте 1-3 года (32 больных детей);

-2-группа больных детей с АП в возрасте 4-7 лет (32 больных детей);

- контрольную группу составили 60 здоровых детей, из них 30 были в возрасте 1-3 года и 30 детей 4-7 летнего возраста.

Для количественного определения цитокинов ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-13 и ПКТ в сыворотке крови использовали набор реагентов фирмы ЗАО «ВекторБест». Расчет результатов проводили графическим методом с построением калибровочной кривой. Методы статистической обработки, применяемые для оценки достоверности полученных результатов, проводили при помощи программных пакетов Microsoft Excel и AtteStat. Анализ включал определение среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), ошибки среднего значения (m).

**Результаты:** Результаты исследования показали повышение синтеза IL-8:

- у детей раннего возраста с АП в 2,3 раза;

- у детей с АП в возрасте 4-7 лет в 3,0 раза ( $P < 0,05$ ), по отношению показателей здоровых детей (табл.1).

Отмечается также повышение уровня IL-13 в крови у пациентов:

-1-группы в 1,29 раза;

-2-группы в 1,1 раза ( $P < 0,05$ ), по отношению показателей здоровых детей (табл.1).

**Таблица-1.**

**Показатели цитокинового статуса при атипичных пневмониях у детей**

Показатели	контрольная группа (n=30)		1-группа (n=32)		2-группа (n=32)	
	среднее	min-max	среднее	min-max	среднее	min-max
IL-8, пг/мл	23,0±1,53	9,7-38,6	51,7± 6,54*	10,95-110,2	68,9± 8,02*	21,62-173,27
IL-13, пг/мл	22,7±0,81	11,47-32,1	29,3±1,11*	21,8-45,0	25,4± 0,52*	20,81-32,1

IL-17A, пк/мл	25,8± 1,5	12,0-36,0	78,1±2,8***	59,21-113,53	104,0±10,7*	48,36-343,53
---------------	-----------	-----------	-------------	--------------	-------------	--------------

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к здоровой группе (\*P<0,05, \*\*\*P<0,001 )

Следовательно, повышение уровня IL-13 у детей с атипичной пневмонией свидетельствует о высоком риске развития бронхообструктивного синдрома и показывает важность учета склонности к аллергии. Все это требует дифференциальной диагностики атипичной пневмонии с респираторными аллергиями, для чего необходимо проведения аллергодиагностики с выявлением чувствительности и степени реактивности к аллергенам.

В ходе исследования установлено также повышение уровня IL-17A:

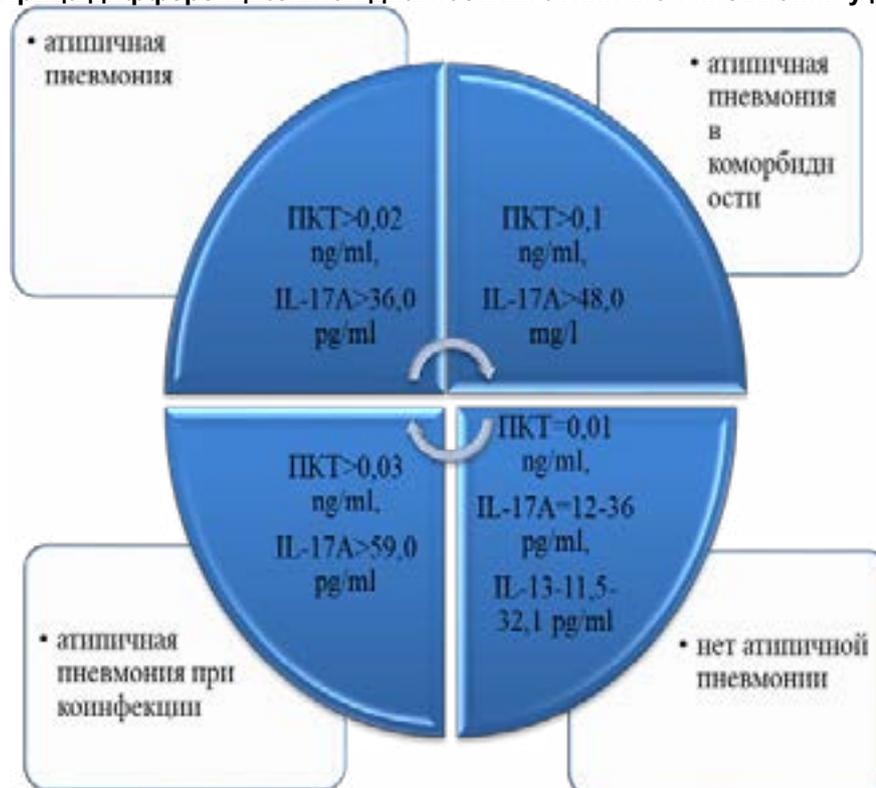
-у пациентов 1-группы в 3,0 раза, P<0,001;

-у пациентов 2-группы в 4,0 раза, P<0,05.

Следовательно, в установленном в исследовании более высокое повышение IL-17A в сыворотке крови у детей раннего возраста с АП свидетельствует о всоком риске развития остеопении. При этом высокое содержание IL-17A в сыворотке крови у детей дошкольного и старшего школьного возраста объясняется развитием кариеса зубов, остаточных явлений рахита и других сопутствующих воспалительных патологических состояний, связанных с нарушением синтеза коллагена и обмена кальция в организме.

Рисунок-1.

Матрица дифференциальной диагностики атипичной пневмонии у детей



С учетом клинко-лабораторных показателей у пациентов с АП разработали циклическую матрицу для ВОП на первичном звене здравоохранения (рис.1).

Циклическая матрица служит для отображения связи с постановкой диагноза в ходе обследования больных. Каждая из четырех первых строк с показателем ПКТ и IL-17A соответствует отдельному сектору, а предварительный диагноз отображается в прямоугольных фигурах сбоку от секторов. Неиспользуемый текст не отображается, но остается доступным при смене макета.

**Обсуждение:** Таким образом, изучение цитокинового профиля у детей при АП показало повышение синтеза IL-8 в 2,3-3,0 раза, IL-13 в 1,3 раза, IL-17A в 3,0-4,0 раза, что свидетельствуют о коморбидном течении АП у детей.

Известно, что IL-17A относится к провоспалительным цитокинам и участвует во многих этапах иммунного ответа. Он стимулирует продукцию хемокинов и, как

следствие, стимулирует миграцию нейтрофилов к месту воспаления. Одним из важнейших биологических эффектов IL-17A, имеющих значение для заболеваний костно-суставного аппарата, является его способность к продукции многих цитокинов и хемокинов, обладающих плейотропным действием на разные клетки - IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, а также простагландин E<sub>2</sub>(ПГЕ-2) [9,10].

Среди всех выше приведенных клинико-лабораторных показателей при диагностике и дифференциальной диагностике АП у детей дошкольного возраста (4-7 лет), более информативным являются определение ПКТ и IL-17A в крови. А для детей раннего возраста при этом более информативным лабораторным иммунологическим индикатором является IL-13, повышение его уровня исключает атипичную пневмонию у детей раннего возраста.

**Выводы.** Таким образом, изучение цитокинового статуса при атипичной пневмонии у детей позволяет ранней диагностике, дифференциальной диагностике респираторных состояний у детей. При этом важен учет клинических симптомов и надежности определения цитокинов IL-17A и ПКТ для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний с учетом возраста детей.

Разработанная циклическая матрица с показателем ПКТ и IL-17A служит для отображения связи с постановкой диагноза АП у детей, поэтому рекомендуется широкому внедрению в практическую деятельность ВОП и педиатров СВП, семейных поликлиник и центральных районных поликлиник первичного уровня здравоохранения.

**Решение этической комиссии Бухарского государственного медицинского института:** К проведению научного исследования получено письменное разрешение родителей/опекунов детей и результаты исследования могут быть опубликованы в научных изданиях.

**Финансирование:** Производится за счет личных средств каждого автора

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### LIST OF REFERENCES

[1] Sh.m U, A.h Zh, M.zh A, G.a H. METODY LEChENIYa OSTROGO STENOZIRUYuShEGO LARINGOTRAHEITA U DETEJ NA SOVREMENNOM ETAPE. Sci Impulse 2022;1:19–28.

[2] Ganieva Sh.Sh., Radjabova G.B. Clinical And Laboratory Assessment Of The Health Status Of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Have Undergone Coronavirus Infection. Cent Asian J Med Nat Sci 2021:76–80.

[3] Atipichnaya pnevmoniya – znachimaya problema detskogo vozrasta // Medicinskij zhurnal, 2016, №.3, S.57–61 n.d. <https://www.bsmu.by/publikacii/epidemiologiya/atipichnaya-pnevmoniya-znachimaya-problema-detskogo-vozrasta-meditsinskiy-zhurnal-2016-3-s-57-61/> (accessed May 20, 2024).

[4] SOVERShENSTVOVANIE LEChENIYa PNEVMONII S ATIPICHNOJ ETIOLOGIEJ U DETEJ» Doktor Ahborotnomasi EZhEKVARTALNYJ NAUChNO–PRAKTICHESKIJ ZhURNAL n.d. <https://vestnikvracha.uz/vestnik-vracha-20212/1382-sovershenstvovanie-lecheniya-pnevmonii-s-atipichnoj-etiology-u-detey.html> (accessed May 20, 2024).

[5] Aleksandrovna BT, Viktorovna GN, Sergeevna ChM. SRAVNITELNAYa HARAKTERISTIKA TIPICHNOJ I ATIPICHNOJ (MIKOPLAZMENNOJ) PNEVMONII U DETEJ. Detskie Infekcii 2021;20:57–9.

[6] Evdokimova D.V., Karelin D.O. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti vnebolnichnoj pnevmonii u detej i podrostkov. Vestnik Novyh Medicinskih Tehnologij 2018:45–56.

[7] Ganieva Sh.Sh., Rustamov B. B., Panoev X.Sh. Regional features of the frequency and clinic of respiratory allergy. New Day Med 2021;3:35.

[8] Sechko I.A., Kozyro A.V., Sukalo T.I. Atipichnye pnevmonii u detej v sovremennyh usloviyah 2019:138.

[9] Geppe N.A. Vnebolnichnaya pnevmoniya u detej: problemy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki 2015:20–7.

[10] Fedorovna IM. THE INFLUENCE OF RISK FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF ATYPICAL PNEUMONIA IN YOUNG CHILDREN. Asian J Pharm Biol Res 2022;11.

# THE ANALYSIS OF INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN EARLY AGE CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA WITH ACUTE HERPETIC STOMATITIS

A.L.Aliev<sup>1</sup>  D.B.Abdullaev<sup>2</sup>  Z.S.Kamalov<sup>3</sup> 

1. Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

3. Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

OPEN ACCESS

IJSP

**Correspondence**

Aliyev Axmadjon Lutfullayevich  
Tashkent Pediatric Medical  
Institute, Tashkent,  
Uzbekistan.

e-mail: [docakhmatdjan44@gmail.com](mailto:docakhmatdjan44@gmail.com)

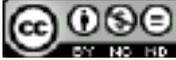
Received: 05 April 2024

Revised: 11 April 2024

Accepted: 14 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  
 ons.

**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.**

Infection caused by herpes simplex virus (HSV) is the most common among people (80-95% of the population are lifelong carriers of the virus). Conducted seroepidemiological studies have shown that by the age of 15, about 83% of children are infected with HSV, and at the age of 30 years and older, more than 90% of the population have antibodies to HSV of one type or another. **Purpose of the study:** analysis of clinical and immunological features of the course of severe pneumonia in young children against the background of acute herpetic stomatitis. **Materials and methods:** this study included 60 children with an established diagnosis of pneumonia. Group 1 consisted of 30 children with pneumonia of bacterial etiology without HSV, group 2 included 30 children with herpetic stomatitis. The control (comparison) group consisted of 22 practically healthy children of a similar age. **Results:** the clinical and immunological features of the course of severe pneumonia in young children against the background of acute herpetic stomatitis were determined. **Conclusions:** 1) An imbalance in the production of Th1/Th2 cytokines was established in children with stomatitis with pneumonia of various etiologies before treatment. 2) A significantly increased level of serum TNF $\alpha$  was revealed in all groups of children with stomatitis before treatment. 3) The study of IL-10 concentrations established differently directed indicators before treatment in the group of children without HSV and with HSV.

**Keywords:** young children, pneumonia, stomatitis, herpes simplex virus, cytokines, immunity.

Неблагоприятным фоном для течения пневмонического процесса у детей раннего возраста является рахит, белково-энергетическая недостаточность, анемия, дисбактериоз и др. Они определяют во многом повторность пневмоний у ребёнка, длительность их течения, склонность к обострениям, рецидивам и осложнениям.

Герпетический стоматит — острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является вирус простого герпеса (ВПГ), широко распространённый в природе, передающийся контактным или воздушно-капельным путем. Источник инфекции — больной человек или вирусоноситель [1,2].

Большинство людей контактируют с вирусом в раннем детстве. Проявлением первичной герпетической инфекции чаще является острый герпетический стоматит (ОГС), наиболее распространённый у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет [3]. Это связано с исчезновением антител, полученных интерплацентарно от матери, с особенностями строения слизистой оболочки полости рта, высокой проницаемостью гистогематологических барьеров, недостаточной активностью местного иммунитета, а также с частыми естественными нарушениями целостности слизистой оболочки в результате прорезывания зубов и микротравм [4].

Состояние иммунной системы играет большую роль в возникновении и характере течения герпетической инфекции. Одним из механизмов, противостоящих действию защитных факторов иммунитета на вирусы, является персистенция последних в тканях, не подлежащих иммунному надзору. Способность к персистенции, несмотря на высокую иммуногенность, указывает на то, что вирус вырабатывает механизм ускользания от иммунного ответа [5].

Несмотря на огромное количество исследований в данном направлении, на сегодняшний день вопрос реализации иммунного ответа при острой пневмонии у детей раннего возраста с герпетическим стоматитом остаётся открытым. В связи с вышесказанным целью настоящего исследования явилось изучение содержания концентрации фактора некроза опухолей альфа про- (ФНО $\alpha$ ) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) цитокинов в ротовой жидкости (РЖ) у детей раннего возраста от 6 месяцев до 3-х лет.

**Цель исследования:** анализ клинико-иммунологических особенностей течения тяжелых пневмоний у детей раннего возраста на фоне острого герпетического стоматита.

**Материал и методы.** В настоящее исследование были включены 62 детей с установленным диагнозом пневмонии. 1-ю группу составили 30 детей с пневмонией бактериальной этиологии без ВПГ, во 2-ю вошли 32 детей с герпетическим стоматитом. Группу контроля (сравнения) составили 22 практически здоровых детей, аналогичного возраста.

Иммунологические исследования у обследуемых детей проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Концентрацию фактора некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой или с использованием коммерческой компьютерной программы «Microplate manager», отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

**Результаты и их обсуждение.** Широко известно взаимно ингибирующее действие цитокинов, вырабатываемых Т-хелперами одного типа, на образование цитокинов Т-хелперами другого типа (например, Th1-цитокينات подавляют образование Th2-цитокينات; и Th1- и Th2-цитокينات ингибируют синтез Th17-цитокينات) [6]. Иммунный ответ организма на вирус состоит из двух фаз, где соответственно задействованы Th1/Th2 активированные клетки. В первой фазе происходит стимуляция продукции интерферонов и активация естественных киллеров и других иммунокомпетентных клеток. Макрофаги играют центральную роль в иммунной защите и вовлечены как в неспецифические, так и в специфические иммунные реакции против ВПГ-инфекции. Они отвечают на вирусные инфекции быстрой секрецией провоспалительных цитокинов, к числу которых относится и фактор некроза опухолей альфа (ФНО $\alpha$ ), имеющий важное значение для первичной защиты.

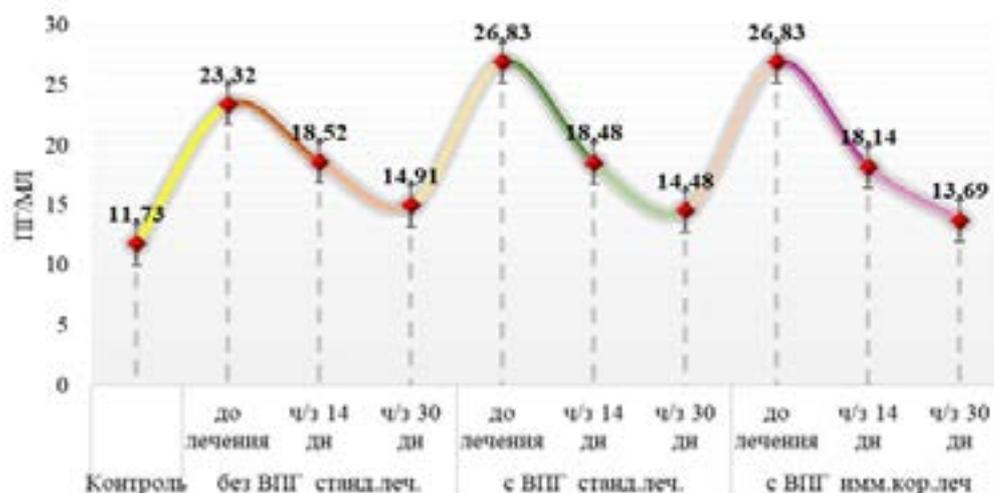
**Фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$  или TNF $\alpha$ )** — представитель другогосемейства иммунологически значимых белков. Основные продуценты ФНО $\alpha$  моноциты и макрофаги. Его секретируют также нейтрофилы, эндотелиальные и эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, В- и Т-лимфоциты при их вовлечении в воспалительный процесс. ФНО $\alpha$  выявляют в кровотоке раньше других провоспалительных цитокинов — уже через 20–30 мин после индукции воспаления. ФНО $\alpha$  участвует в формировании всех основных местных, а также некоторых системных проявлений воспаления. Он активирует эндотелиальные клетки, стимулирует ангиогенез, усиливает миграцию и активирует лейкоциты [2,7].

Установлены достоверно повышенные сывороточные показатели ФНО $\alpha$  во всех группах малышей. Так, в группе детей без ВПГ был выявлен диапазон колебаний от 14 до 31 пг/мл со средним значением  $23,3 \pm 1,05$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что почти в 2 раза, а в группе детей с ВПГ диапазон колебаний составил от 17 до 39 пг/мл, со средним показателем  $26,8 \pm 0,94$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что почти в 2,3 раза выше контрольных значений  $11,7 \pm 0,57$  пг/мл (Рис.1).

Вероятно, увеличенные концентрации провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$ , обуславливает тяжесть состояния больных детей со стоматитом на фоне сопровождающейся пневмонии, а кратное увеличение содержания кахексина свидетельствует о степени выраженности клинических проявлений и процесс хронизации.

Проведенный анализ содержания ФНО $\alpha$  в РЖ у детей всех групп выявил достоверно повышенную экспрессию независимо от этиологии стоматита (Рис.1.). Так в 1-ой группе детей без ВПГ содержание ФНО $\alpha$  оказалось выше контрольных значений в 2,3 раз, со средним показателем  $13,14 \pm 1,24$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), а концентрация во 2-ой группе детей с ВПГ повышена в 2,2 раза, со средним значением  $12,39 \pm 0,58$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), тогда как в группе здоровых детей данный показатель составил  $5,64 \pm 0,40$  пг/мл.

Рисунок-1.

Динамика сывороточного ФНО $\alpha$  в группах детей до и после лечения.

При повышенной локальной выработке ФНО $\alpha$  преобладают процессы повреждения тканей, проявляющиеся развитием геморрагического некроза [1]. Повышенное содержание в группах детей, объясняется тем, что одним из ключевых звеньев регуляции системы иммунитета в полости рта являются цитокины РЖ и они в некоторой степени определяют устойчивость полости рта как к бактериальным, так и к вирусным инфекциям и активность моноцитарно-макрофагальной структуры в слизистой оболочке. Вероятно поэтому, у детей и в группе без ВПГ и в основной группе с ВПГ на фоне пневмонии установлен повышенный синтез ФНО $\alpha$ .

Во второй фазе иммунного ответа запускается целый ряд иммунных реакций: продукция гуморальных специфических антител, активных Т-клеток (усиливающих или подавляющих функции других клеток), реакции Т-клеточного иммунитета, поэтому следующим этапом наших исследований было изучение уровня противовоспалительного ИЛ-10 во всех группах детей.

Интерлейкин 10 – (ИЛ-10 или IL-10) описан как ингибитор активности Th1-клеток. Основной противовоспалительный эффект ИЛ-10 реализуется через подавление активности макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно Th1 и Th17) — прежде всего синтеза этими клетками провоспалительных цитокинов. Продуцируется главным образом моноцитами и, в меньшей степени, лимфоцитами, включая Th2 типа, тучные клетки, некоторыми субпопуляциями активированных Т- и В-лимфоцитов. ИЛ-10 способствует развитию гуморального иммунного ответа; он служит синергистом ИЛ-4 при действии на В-клетки, защищая их от апоптоза, усиливая их пролиферацию, дифференцировку в антителообразующие клетки, синтез ими IgM и IgA [8].

В ходе исследования в сывороточном уровне выявлен разнонаправленный синтез ИЛ-10 во всех группах детей со стоматитом при пневмонии. Так, в группе детей без ВПГ на фоне пневмонии уровень ИЛ-10 превысил контрольные показатели в более чем в 1,8 раз по сравнению со здоровыми малышами группы контроля ( $15,46 \pm 0,77$  пг/мл против  $8,2 \pm 0,38$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ). Установлено более низкое содержание противовоспалительного ИЛ-10 у детей с ВПГ по сравнению с здоровыми детьми группы контроля (соответственно  $5,5 \pm 0,3$  пг/мл и  $8,2 \pm 0,38$  пг/мл) ( $P < 0,001$ ) (Рис.2).

Надо полагать, что у детей с ВПГ в связи с низким содержанием ИЛ-10 не способны обеспечить противовоспалительное действие, в результате чего воспаление имеет тенденцию к большей распространенности и интенсивности, возникает слабая возможность ингибировать продукцию и других ключевых провоспалительных цитокинов и нейтрализовать действие патогенных агентов. Вероятно, вместе с этим, низкое содержание ИЛ-10 у детей с ВПГ по сравнению с детьми группы контроля, обуславливают более низкую активность гуморального звена, способствуют развитию провоспалительных реакций и процесса хронизации.

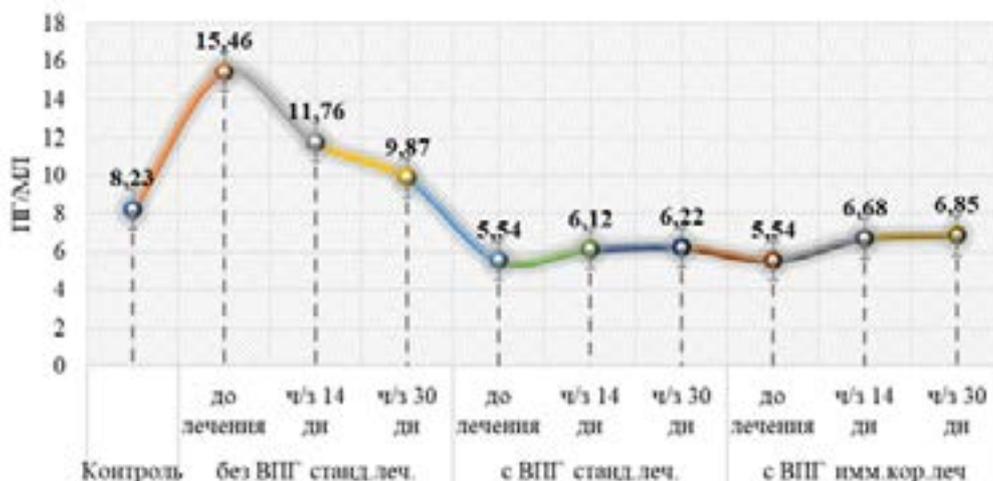
Изучение содержания сывороточного ИЛ-10 после начала лечения выявила следующие изменения, приведенные на рис.2.

Анализ уровней противовоспалительного цитокина в группе детей без ВПГ показал, что при традиционном лечении через 14 дней экспрессия достоверно по-

низилась на почти 24% со средним показателем  $11,76 \pm 0,67$  пг/мл по сравнению с первоначальными значениями ( $p > 0,01$ ), а через 30 дней после начала лечения синтез снизился на 36% в сравнении с данными до лечения со средним показателем  $9,87 \pm 0,31$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис.2).

Рисунок-2.

### Динамика сывороточного ИЛ-10 в группах детей до и после лечения



Анализ содержания ИЛ-10 группе детей с ВПГ с традиционным лечением выявил не достоверные изменения, но с положительной динамикой и клиническими проявлениями. Так концентрация данного цитокина через 14 дней увеличилась со средним значением  $6,12 \pm 0,031$  пг/мл хоть по сравнению с данными до лечения ( $p > 0,05$ ), а через 30 дней после начала лечебных мероприятий уровень ИЛ-10 увеличился со средним значением  $6,22 \pm 0,41$  пг/мл в сопоставлении с первоначальными показателями ( $p > 0,05$ ) (рис.2).

Оценка сывороточной концентрации ИЛ-10 в группе детей с ВПГ с комбинированной иммунокорректирующей терапией установила, что при через 14 дней показатели этой когорты малышей достоверно повышался со средним показателем  $6,68 \pm 0,34$  пг/мл по сравнению с первоначальными значениями ( $p > 0,01$ ), а через 30 дней после начала терапии синтез увеличился, со средним показателем  $6,85 \pm 0,48$  пг/мл в сравнении с показателями до начала лечения ( $p < 0,01$ ) (рис.2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что несмотря на то что, не установлена статистическая достоверность в группе детей с ВПГ с традиционным лечением и выявленную достоверность в группе с комбинированным иммунокорректирующим лечением, увеличение ИЛ-10 после проведенной терапии позволяет предположить увеличение активности гуморального звена, ограничение продукции ФНО $\alpha$  и сокращение формирования провоспалительных реакций, процесса хронизации, а также увеличивается возможность нейтрализовать действие ВПГ на детский организм.

#### Выводы:

1. Установлен дисбаланс продукции Th1/Th2 цитокинов у детей со стоматитом при пневмонии различной этиологии до лечения.
2. Выявлено достоверно повышенное содержание сывороточного ФНО $\alpha$  во всех группах детей со стоматитом до лечения.
3. Изучение концентраций ИЛ-10 установило разнонаправленные показатели до лечения в группе детей без ВПГ и с ВПГ.

#### LIST OF REFERENCES

- [1] Immunologiya vospaleniya: rol sitokinov. MedImmunologiya 2001;3:361–8.
- [2] Yarilin A.A. Immunologiya. 2010.
- [3] Kazanseva I. A. Ostryy i residiviruyushiy gerpeticheskiy stomatit u detey. VESTNIK VolIGMU 2007:10–7.
- [4] Isakov V. A., Arxipova Ye. I., Isakov D. V. Gerpecvirusnye infekcii cheloveka : rukovodstvo dlya vrachev. 2013.
- [5] Rabinovich O. F., Rabinovich I. M., Razjivina N. V. Residiviruyushiy gerpeticheskiy stomatit. M: 2005.
- [6] Tereshenko A.V., Solovev A.M., Zadionchenko Ye.V. Gerpeticheskiy stomatit: etiologiya, klinika, lechenie. Rossiyskiy Jurnal Kojnyx I Venericheskix Bolezney 2007:10–

3.

[7] Begaydarova R.X., Kuzgibekova A.B., Nasakaeva G.Ye., Yuxnevich Ye.A., Alshynbekova G.K., Koychubekov B.K. ROL PRO- I PROTIVOVOSPALITELNYX SITOKINOV V GENEZE FORMIROVANIYa LYaMBLIOZA U DETEY. Uspexi Sovremennogo Yestestvoznaniya 2014;2:116–9.

[8] Malkin J.E., Stanberry L. Recommendations from the IHMF Management strategies Workshop. Cambridge; 2004.

# FACTORS AFFECTING THE PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF CHILDREN: PROSPECTS FOR AN INTERDISCIPLINARY APPROACH

R.Sh.Abdurazakova 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

OPEN ACCESS  
IJSP**Correspondence**Abdurazakova Robiya  
Sheraliyevna, Samarkand  
State Medical University,  
Samarkand, Uzbekistan.e-mail: [rsheraliyevna@gmail.com](mailto:rsheraliyevna@gmail.com)**Received:** 07 April 2024**Revised:** 12 April 2024**Accepted:** 16 April 2024**Published:** 30 April 2024Funding 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.** This review article examines the factors influencing the psychomotor development of children, taking into account the prospects of an interdisciplinary approach. In the context of modern research, a wide range of factors influencing the formation of motor skills and psychological aspects of child development are considered. Both biological and social factors are analyzed, including genetic predispositions, physical health, the influence of the socio-cultural environment and family environment. Special attention is paid to the importance of an interdisciplinary approach in understanding and solving problems of psychomotor development of children. Various disciplines such as medicine, psychology, occupational therapy and pedagogy are important components in providing comprehensive assessment and rehabilitation of children with psychomotor disorders. The importance of integrating the efforts of specialists from different fields for the effective detection, diagnosis and treatment of such disorders is emphasized. Based on the analysis of literature data and modern research, it is concluded that joint efforts of specialists from various fields are necessary to develop and implement comprehensive support and rehabilitation programs aimed at optimizing the psychomotor development of children.

**Keywords:** psychomotor development, children, interdisciplinary approach, influencing factors, rehabilitation, motor skills, socio-cultural environment.

Психомоторика у детей представляет собой комплексный аспект развития, объединяющий моторные и когнитивные процессы, необходимые для успешного выполнения задач и эффективной адаптации к окружающей среде. Данное понятие охватывает широкий спектр навыков, включающих в себя физическую активность, координацию движений, пространственное мышление, а также различные психические функции, такие как внимание, память и планирование [1,2]. Основными компонентами психомоторики у детей являются физическое здоровье и развитие двигательных навыков, которые важны для обеспечения нормального функционирования в повседневной жизни и академической сфере. Развитие психомоторики в детском возрасте в значительной степени определяет способность ребенка к успешной социализации, обучению и выполнению различных видов деятельности.

Исследования в области психомоторики подчеркивают важность взаимосвязи между физической активностью и когнитивными процессами. Например, установлено, что у детей, активно занимающихся физическими упражнениями, наблюдается улучшение памяти, внимания и способности к планированию. Это свидетельствует о том, что развитие моторных навыков способствует улучшению когнитивных функций и наоборот [3,4].

В контексте психомоторики у детей, взаимосвязь с социально-эмоциональным развитием представляет собой важный аспект. Этот аспект основывается на взаимодействии между физической активностью, регуляцией эмоций и социальным поведением.

Способность эффективно контролировать движения и адаптироваться к окружающей среде является важным аспектом самоконтроля. Практический опыт позволяет детям осваивать навыки саморегуляции, что в свою очередь способствует развитию эмоциональной стабильности. Например, умение сдерживать свои эмоции и реагировать на стрессовые ситуации без агрессии или паники является результатом эффективной работы механизмов самоконтроля, которые могут быть укоренены в развитии психомоторики.

Дети, успешно развивающие психомоторику, обычно более уверенно взаимодействуют с окружающими и справляются с социальными ситуациями. Например, у них может быть лучшая координация движений, что способствует участию в играх и спортивных мероприятиях, что, в свою очередь, может способствовать формирова-

нию социальных навыков и укреплению взаимоотношений с другими детьми.

Значение психомоторики в детском развитии трудно переоценить. Она играет ключевую роль в формировании базовых навыков, необходимых для успешной адаптации в обществе и достижения академических успехов. Психомоторика также влияет на социальное взаимодействие, самооценку и общее благополучие детей [5,6]

Изучение факторов, влияющих на психомоторное развитие детей, требует комплексного подхода, объединяющего знания и методы различных научных дисциплин. Психомоторное развитие представляет собой сложный и многогранный процесс, который зависит от взаимодействия множества факторов, включая генетические, социокультурные, психологические и физиологические аспекты. Односторонний подход ограничивает наше понимание этого процесса.

Междисциплинарный подход имеет решающее значение при изучении факторов, влияющих на психомоторное развитие. Такие факторы, как гестационный возраст, масса тела при рождении, неврологические факторы риска и генетические изменения, могут существенно повлиять на нейроразвитие. Раннее выявление задержек и факторов риска необходимо для своевременного начала вмешательств и процессов реабилитации.

Различные научные дисциплины вносят уникальные вклады в понимание психомоторного развития. Генетика раскрывает роль наследственности, психология изучает когнитивные и эмоциональные аспекты, медицина анализирует физическое здоровье, а социология – влияние социальной среды. Междисциплинарный подход позволяет объединить эти знания для получения более полного представления о процессах развития.

Воздействие на психомоторное развитие требует учета множества факторов одновременно. Например, успешные программы интервенции должны учитывать не только психологические аспекты, но и физическое здоровье, социальное окружение и генетические особенности ребенка.

Междисциплинарный подход к изучению психомоторного развития позволяет разрабатывать более эффективные стратегии ранней диагностики, реабилитации и вмешательства, что имеет важное значение для практики в области педиатрии, психологии и образования [7-10].

Генетические факторы играют важную роль в формировании психомоторики у детей. Наследственность оказывает влияние на широкий спектр аспектов развития, включая моторные навыки, координацию движений, скорость реакции, а также когнитивные процессы, связанные с выполнением задач и решением проблем.

Исследования показывают, что многие аспекты психомоторики у детей имеют генетическую основу. Например, некоторые дети могут быть более склонны к высокой активности и быстрому развитию моторных навыков из-за особенностей их генетического наследия. Генетические факторы играют важную роль в влиянии на уровень психомоторной активности детей. Исследования показали, что генетические факторы способствуют этому в умеренной степени, а общие факторы окружающей среды также играют решающую роль [11,12]. Исследования показывают, что абберрации X-хромосомы у матерей могут влиять на аномальное развитие их детей, приводя к когнитивным нарушениям и умственным нарушениям [13].

Генетические вариации представляют собой важный аспект, определяющий различные аспекты психомоторики у детей. Разнообразные гены могут оказывать влияние на различные аспекты психомоторики, включая координацию движений, баланс и моторную активность. Например, гены, связанные с функционированием нейротрансмиттеров или структурой мозга, могут оказывать значительное воздействие на формирование психомоторных навыков.

Ген-среда взаимодействие представляет собой еще один важный аспект в понимании психомоторного развития у детей. Генетические факторы часто взаимодействуют с окружающей средой, в результате чего формируется конечная психомоторика индивида. Например, окружающая среда может модифицировать проявление генетических предрасположенностей, усиливая или ослабляя их влияние на развитие моторики. Факторы окружающей среды, такие как питание, физическая активность, социальные взаимодействия и уровень стресса, могут играть существенную роль в модуляции проявления генетических вариаций в психомоторном развитии [14].

В исследованиях генетических аспектов психомоторного развития применя-

ются различные методы. Среди них важными являются генетические ассоциации, исследования близнецов и анализ фенотипических и генотипических корреляций. Эти методы позволяют исследователям оценить влияние генетических факторов на психомоторику, выявить генетические вариации, а также оценить взаимосвязь между генотипом и фенотипом в контексте психомоторного развития у детей.

Таким образом, понимание генетических аспектов психомоторного развития и их взаимодействия с окружающей средой является ключевым для выработки эффективных стратегий поддержки и стимулирования развития психомоторики у детей.

Генетическая предрасположенность оказывает значительное влияние на моторику и когнитивные способности у детей. Унаследованные черты могут влиять на функционирование нервной системы, структуру мозга и химические процессы, регулирующие моторику и когнитивные функции. Генетические факторы могут способствовать индивидуальным различиям в моторных навыках и способностях, влияя на задачи, связанные с физической активностью. Точно так же генетическая предрасположенность влияет на когнитивные процессы, такие как внимание, память, мышление и языковые способности. Взаимосвязь между моторикой и когнитивными способностями также подвержена воздействию генетики, поскольку исследования показывают, что у детей с более развитыми моторными навыками часто наблюдаются более высокие уровни когнитивных способностей, и наоборот. Важно отметить, что хотя генетическая предрасположенность играет роль, окружающая среда также может модифицировать проявление этих генетических характеристик. Поэтому крайне важно учитывать как генетические, так и окружающие факторы при изучении моторики и когнитивного развития у детей [15,16,17]. Понимание роли генетики в этом развитии ключево для разработки персонализированных подходов к образованию, реабилитации и вмешательству на основе индивидуальных генетических особенностей.

Социальная среда оказывает глубокое влияние на развитие психомоторных навыков у детей, формируемое несколькими взаимосвязанными факторами. Во-первых, насыщенная и поддерживающая среда предоставляет детям множество возможностей для развития их моторных навыков. Поощрение активной игры и участия в спорте позволяет детям улучшить координацию и силу мышц. Во-вторых, дети часто подражают поведению, которое они наблюдают в своем окружении, так что наблюдение за взрослыми или старшими детьми, занимающимися физической активностью или спортом, может положительно сказаться на развитии моторных навыков. В-третьих, социальная поддержка со стороны семьи, учителей и значимых взрослых играет решающую роль в развитии психомоторных навыков у детей. Чувство безопасности и поддержки стимулирует детей быть самостоятельными и активными в развитии своих моторных навыков. Кроме того, доступ к ресурсам, таким как игровые площадки, спортивное оборудование, книги и образовательные игры, способствует развитию различных моторных и когнитивных навыков. Наконец, дети из социально неблагополучных семей могут столкнуться с препятствиями в доступе к ресурсам и возможностям для развития моторных навыков.

Культурные особенности оказывают значительное влияние на двигательные навыки детей. Виды физической активности, доступные и поощряемые в разных культурах, определяются их культурными ценностями, традициями и обычаями. В некоторых культурах предпочтение отдается активному отдыху на свежем воздухе, такому как бег и плавание, в то время как в других основное внимание уделяется ритмичным занятиям, таким как танцы или йога. Ролевые ожидания и стереотипы в разных культурах также определяют виды и интенсивность физической активности, которой занимаются дети, в зависимости от их пола, возраста и социального статуса. Образовательные подходы различаются в разных культурах, при этом в одних школьных программах физическому развитию и спорту уделяется больше внимания, чем в других. Кроме того, качество и доступность ресурсов, таких как спортивные сооружения и тренеры, определяются культурными особенностями. Признание этих культурных различий в развитии двигательных навыков у детей позволяет адаптировать программы и мероприятия по физическому воспитанию с учетом конкретных потребностей и ценностей различных культурных групп [18,19,20].

Правильное питание играет важную роль в развитии психомоторики у детей, поскольку обеспечивает организм необходимыми питательными веществами, необходимыми для роста, развития и функционирования моторных и когнитивных про-

цессов. Энергия и питательные вещества, такие как белки, углеводы, жиры, витамины и минералы, которые содержатся в правильном питании, обеспечивают организм энергией и необходимыми компонентами для развития моторики и когнитивных способностей. Разнообразное и сбалансированное питание, включающее фрукты, овощи, белковые продукты, злаки и молочные продукты, способствует оптимальному развитию моторики и когнитивных функций. Некоторые питательные вещества, такие как жирные кислоты Омега-3, железо и цинк, имеют особое значение для развития нервной системы и моторных навыков у детей. Правильное питание также способствует формированию здоровых привычек питания, ассоциируемых с активным образом жизни и участием в физической активности, что дополнительно поддерживает развитие моторики [21,22]. Таким образом, правильное питание играет неотъемлемую роль в общем развитии детей, включая их психомоторику.

Физическая активность оказывает значительное влияние на развитие моторики и когнитивных процессов у детей, сопровождаясь целым рядом положительных аспектов.

Во-первых, регулярные занятия физической активностью способствуют укреплению мышц, развитию координации и баланса. Игровая и спортивная активность помогают детям контролировать свое тело, совершенствовать двигательные навыки и улучшать координацию движений.

Во-вторых, физическая активность благотворно влияет на здоровье. Регулярные занятия способствуют укреплению сердечно-сосудистой системы, улучшению кровообращения и дыхания, что, в свою очередь, способствует лучшему функционированию моторики и когнитивных процессов.

Третий аспект связан с повышением концентрации и внимания. Физическая активность может способствовать улучшению когнитивных функций, таких как внимание и концентрация. Занимающиеся физическими упражнениями дети часто проявляют повышенную способность к сосредоточенному вниманию на задачах.

И, наконец, физическая активность оказывает положительное воздействие на психологическое состояние. Улучшение настроения, снижение стресса и тревожности являются частыми результатами регулярных физических нагрузок, что в свою очередь способствует более эффективному когнитивному функционированию [23].

Психическое развитие и психомоторика представляют собой неразрывно связанные аспекты формирования личности в детском возрасте, воздействуя друг на друга в течение всего этапа детства. Эмоциональное состояние ребенка имеет потенциальное влияние на его моторные способности, причем стресс, тревожность или депрессия могут привести к нарушениям координации движений или даже к развитию моторных тиков. Параллельно с этими процессами, моторные навыки развиваются взаимосвязанно с сенсорными и когнитивными функциями. Дети осваивают координацию движений, опираясь на разнообразные сенсорные данные и когнитивные процессы, такие как восприятие, внимание и память. Исследования показывают, что качество моторной координации связано с уровнем когнитивных способностей, включая улучшенную способность к решению задач, лучшую память и повышенную концентрацию внимания. Кроме того, взаимодействие с социальной средой, особенно с другими детьми в игровых ситуациях, играет существенную роль в формировании моторных и социально-эмоциональных навыков [25,26].

Когнитивные процессы, включая внимание, память, восприятие и мышление, играют ключевую роль в формировании и контроле за двигательными навыками у детей. Эти процессы существенны для планирования и осуществления сложных движений, таких как выполнение многоэтапных задач. Управление вниманием также существенно для поддержания концентрации и точности движений, особенно в задачах, требующих поддержания равновесия. Когнитивные процессы позволяют детям оценивать качество своих движений, вносить необходимые коррективы и извлекать уроки из обратной связи.

Более того, физическая активность способствует развитию когнитивных способностей, так как требует стратегического мышления, принятия решений и сотрудничества с окружающими. У детей с ограниченными физическими возможностями когнитивные процессы могут компенсировать эти ограничения с помощью стратегий планирования и сосредоточенности [27,28].

Нарушения психомоторики у детей могут проявляться в различных формах и иметь различную тяжесть. Церебральный паралич часто связан с различными нарушениями психомоторных навыков у детей. Исследования подчеркивают нали-

чие у детей с церебральным параличом задержки психомоторного развития, нарушений речи и умственной отсталости. Кроме того, к факторам риска церебрального паралича относятся двигательные расстройства, психоречевые нарушения и неврологические характеристики у детей дошкольного возраста. Кроме того, дети с церебральным параличом часто страдают соматическими расстройствами, респираторными заболеваниями и инфекционными заболеваниями, что указывает на сложную взаимосвязь физических проблем и проблем развития. Оценка первичной рефлекторной интеграции и баланса у детей с психомоторными расстройствами может дать представление об их двигательных навыках и нейромоторной зрелости. В целом решение психомоторных проблем имеет решающее значение для комплексного ухода и ведения детей с церебральным параличом [29,30].

Диспраксия, распространенное психомоторное расстройство у детей, оказывает значительное влияние на развитие сложных двигательных навыков и обучение. Исследования свидетельствуют о том, что дети, страдающие от расстройств психомоторного развития, часто сопровождаются различными заболеваниями, включая соматические проблемы со здоровьем, дефицит питательных веществ и неврологические расстройства. Взаимосвязь между дефицитом питательных веществ, неполноценным питанием и неврологическими нарушениями у детей с психомоторными расстройствами подчеркивает значимость сбалансированного рациона для эффективной реабилитации.

Кроме того, расстройства обработки сенсорных сигналов могут оказать влияние на возникновение психомоторных проблем. В таких случаях терапевтические мероприятия направлены на улучшение сенсорных реакций и двигательных навыков у детей, страдающих от данного расстройства [30,31].

Расстройства психомоторных навыков обычно наблюдаются у детей с синдромом дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ). Дети с СДВГ часто испытывают трудности при выполнении основных двигательных задач, таких как ходьба, стояние, ловля, дриблинг и удары ногами. Исследования указывают на связь между соматическими проблемами со здоровьем и нарушениями психомоторного развития у детей дошкольного возраста. Особое внимание уделяется влиянию неблагоприятных условий окружающей среды, перинатальных факторов и нарушений иммунного ответа. Кроме того, симптомы СДВГ могут привести к проблемам в обучении, социализации и поведении, подвергая больных риску психопатологии во взрослом возрасте. Оценки показали нарушение двигательных навыков у детей с СДВГ, что влияет на качество их жизни и психомоторное развитие [32].

Детские аутистические расстройства характеризуются нарушениями в социальной взаимосвязи, коммуникации и поведении у детей с аутизмом. Некоторые из них также могут испытывать затруднения с моторной координацией и выполнением моторных задач.

Детские психомоторные расстройства представляют собой широкий спектр нарушений, включая дизартрию, дисграфию, дисфункции памяти и внимания, а также другие моторные и когнитивные расстройства. Мышечные дистрофии относятся к группе генетически обусловленных заболеваний, которые вызывают прогрессирующую дегенерацию мышц и нарушение двигательных функций. Некоторые формы мышечных дистрофий могут оказывать влияние на психомоторику у детей, добавляя сложности к уже имеющимся нарушениям. Каждое из этих нарушений имеет свои уникальные характеристики, причины и методы лечения, и требует индивидуализированного подхода при оценке и управлении [33,34].

Диагностика и реабилитация детей с нарушениями психомоторики требуют системного и междисциплинарного подхода, объединяющего усилия специалистов из разных областей медицины и психологии. Этот подход включает несколько ключевых аспектов.

Во-первых, медицинская диагностика является отправной точкой в оценке детей с такими нарушениями. Она включает общую оценку здоровья ребенка и изучение медицинских факторов, влияющих на его моторику, таких как неврологические особенности и генетические факторы. Во-вторых, важно проводить психологическую и когнитивную оценку, чтобы выявить эмоциональные и когнитивные аспекты, которые могут влиять на моторику ребенка. Третий аспект - реабилитационные программы, которые направлены на улучшение моторных навыков. Они включают физическую, эрго- и речевую терапию, а также другие методы, способствующие развитию и укреплению моторных и когнитивных функций. Индивидуализирован-

ный подход играет ключевую роль, учитывая уникальные особенности каждого ребенка. Это включает персонализированные реабилитационные программы и создание поддерживающей среды совместно с родителями и учителями.

Наконец, эффективная реабилитация требует сотрудничества различных специалистов, включая неврологов, педиатров, психологов, эрготерапевтов и физиотерапевтов, что позволяет создать комплексный и эффективный подход к лечению и реабилитации [35].

Различные методы и программы, такие как терапия сенсорной интеграции, физиотерапия, трудотерапия, программы раннего вмешательства, мультимодальные подходы и игровая терапия, могут быть использованы для того, чтобы помочь детям развить свои психомоторные навыки. Эти программы обычно разрабатываются с учетом уникальных потребностей каждого ребенка и реализуются междисциплинарными командами для достижения оптимальных результатов.

Междисциплинарный подход играет критическую роль в разработке эффективных стратегий по психомоторному развитию детей с ограниченными возможностями. Путем объединения различных областей знаний и опыта специалистов, таких как медицина, психология, образование и реабилитация, обеспечивается глубокое и всеобъемлющее понимание потребностей каждого ребенка. Создание индивидуальных программ, адаптированных к уникальным потребностям каждого ребенка, становится возможным благодаря междисциплинарному подходу. Кроме того, комплексное лечение, включающее физическую, эмоциональную и социальную поддержку, становится более доступным и эффективным благодаря сотрудничеству экспертов из разных областей. Команда специалистов, работающих вместе, способствует созданию целостной и координированной стратегии реабилитации, направленной на максимальное развитие потенциала каждого ребенка. Лучшая координация усилий между специалистами также способствует оптимизации процесса обслуживания и обеспечивает более эффективное использование ресурсов. Таким образом, междисциплинарный подход становится ключевым фактором в обеспечении успеха и благополучия детей с ограниченными возможностями в области психомоторного развития.

**Заключение.** Несмотря на значительные достижения в области психомоторного развития детей, остается множество нерешенных вопросов, требующих дальнейшего исследования и улучшения подходов и программ. Междисциплинарный подход играет ключевую роль в достижении успеха в реабилитации детей с нарушениями психомоторики. Важно продолжать сотрудничество между различными областями медицины, психологии и образования, поскольку только так можно обеспечить полноценную поддержку и помощь каждому ребенку в его индивидуальном развитии. Интеграция знаний и опыта специалистов из разных областей позволяет создать комплексные программы реабилитации, учитывающие как физические, так и психологические аспекты детского развития. Этот совместный подход способствует разработке персонализированных методов поддержки, которые адаптированы к уникальным потребностям каждого ребенка. Таким образом, продолжение совместных усилий специалистов различных областей является необходимым для развития эффективных и эмпирически обоснованных стратегий реабилитации детей с нарушениями психомоторики и создания благоприятной среды для их полноценного развития.

**Этический вопросы исследования.** Исследование одобрено Комитетом по этике Самаркандского государственного медицинского университета от 17.04.2024 протокол № 14

**Финансирование.** Работа не финансировалась.

**Конфликт интересов.** Отсутствует конфликт интересов

#### LIST OF REFERENCE

[1] Bräuninger I, Rööslі P. Promoting social-emotional skills and reducing behavioural problems in children through group psychomotor therapy: A randomized controlled trial. *Arts Psychother* [Internet]. 2023;85(102051):102051. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aip.2023.102051>

[2] Alonso-Vargas JM, Melguizo-Ibáñez E, Puertas-Molero P, Salvador-Pérez F, Ubago-Jiménez JL. Relationship between learning and psychomotor skills in early childhood education. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(24):16835. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph192416835>

- [3] Peñeñory V, Manresa-Yee C, Riquelme I, Collazos C, Fardoun H. Scoping review of systems to train psychomotor skills in hearing impaired children. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2018;18(8):2546. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/s18082546>
- [4] Lahno O, Hanjukova O, Cherniavska O. Evaluation of the effectiveness of integrated psychomotor development of children in the age from 2 to 4 // *Journal of Physical Education and Sport*.
- [5] Rojo-Ramos J, González-Becerra MJ, Gómez-Paniagua S, Carlos-Vivas J, Acevedo-Duque Á, Adsuar JC. Psychomotor skills activities in the classroom from an early childhood education teachers' perspective. *Children (Basel)* [Internet]. 2022;9(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/children9081214>
- [6] Borrego-Balsalobre FJ, Martínez-Moreno A, Morales-Baños V, Díaz-Suárez A. Influence of the psychomotor profile in the improvement of learning in early childhood education. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(23):12655. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph182312655>
- [7] Volgina SY, Zhurkova NV, Gamirova RG, Nikolaeva EA, Solovyeva NA. Early diagnostics of motor disorders in children: an interdisciplinary approach. *Russ Vestn Perinatol Pediatr* [Internet]. 2022;67(5):225–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-225-230>
- [8] Almeida N, Silva DA da, Da Silva LRV, Wojciechowski AS, Motter AA, Zott TGG. Análise do desenvolvimento neuropsicomotor de pré-termos em ambulatório multidisciplinar: um olhar da fisioterapia. *Rev Pesqui Em Fisioter* [Internet]. 2021;11(1):106–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3378>
- [9] Borisov L, National Sports Academy “Vassil Levski”, Sofia, Bulgaria. Interdisciplinary training methodology impact on motor qualities of school boys. In: *Proceeding book Vol2. Scientific Publishing House NSA Press*; 2022.
- [10] Radmilović G. Comparison of psychomotor development screening test and clinical assessment of psychomotor development. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2016;600–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2016.55.04.10>
- [11] Fisher A, Smith L, van Jaarsveld CHM, Sawyer A, Wardle J. Are children's activity levels determined by their genes or environment? A systematic review of twin studies. *Prev Med Rep* [Internet]. 2015;2:548–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2015.06.011>
- [12] Wood AC, Saudino KJ, Rogers H, Asherson P, Kuntsi J. Genetic influences on mechanically assessed activity level in children. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2007;48(7):695–702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01739.x>
- [13] Pasińska M, Łazarczyk E, Repczyńska A, Sobczyńska-Tomaszewska A, Zimowski J, Runge A, et al. Clinical importance of aCGH in genetic counselling of children with psychomotor retardation. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2022;15:27–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/tacg.s357136>
- [14] Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Res* [Internet]. 2018;11(4):554–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1938>
- [15] Bussu G. The latent structure of emerging cognitive abilities: an infant twin study [Internet]. 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.31219/osf.io/jud4f>
- [16] Bates JA, Malhotra AK. Genetic factors and neurocognitive traits. *CNS Spectr* [Internet]. 2002;7(4):274–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852900017697>
- [17] Bowler A, Arichi T, Fearon P, Meaburn E, Ali JB, Pasco G, et al. Phenotypic and genetic associations between preschool fine motor skills and later neurodevelopment, psychopathology, and educational achievement [Internet]. *PsyArXiv*. 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.31234/osf.io/y87wq>
- [18] Derikx DFAA, Houwen S, Meijers V, Schoemaker MM, Hartman E. The relationship between social environmental factors and motor performance in 3- to 12-year-old typically developing children: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(14):7516. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18147516>
- [19] Silva-Moya G, Méndez-Rebolledo G, Valdes-Badilla P, Gómez-Álvarez N, Guzmán-Muñoz E. Effects of neuromuscular training on psychomotor development and active joint position sense in school children. *J Mot Behav* [Internet]. 2022;54(1):57–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00222895.2021.1887072>
- [20] Fathirezaie Z, Abbaspour K, Badicu G, Zamani Sani SH, Nobari H. The effect of environmental contexts on motor proficiency and social maturity of children: An

ecological perspective. *Children (Basel)* [Internet]. 2021;8(2):157. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/children8020157>

[21] Karavida V, Tympa E, Charissi A. The role of nutrients in child's brain development. *J Educ Hum Dev* [Internet]. 2019;8(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.15640/jehd.v8n2a18>

[22] Mattei D, Pietrobelli A. Micronutrients and brain development. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2019;8(2):99–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13668-019-0268-z>

[23] Zeng N, Ayyub M, Sun H, Wen X, Xiang P, Gao Z. Effects of physical activity on motor skills and cognitive development in early childhood: A systematic review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017;2017:2760716. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/2760716>

[24] Bidzan-Bluma I, Lipowska M. Physical activity and cognitive functioning of children: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018;15(4):800. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15040800>

[25] Mas M, Jiménez L, Riera C. Systematization of the psychomotor activity and cognitive development. *Psicol Educ* [Internet]. 2018;24(1):38–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.5093/psed2018a5>

[26] Sönmez V. Association of cognitive, affective, psychomotor and intuitive domains in education, Sönmez Model. *Sönmez Model Universal Journal of Educational Research*. 2017;5(3):347–56.

[27] Bera K, Shukla A, Bapi RS. Cognitive and motor learning in internally-guided motor skills. *Front Psychol* [Internet]. 2021;12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2021.604323>

[28] Chueh T-Y, Lu CM, Huang C-J, Hatfield BD, Hung T-M. Collaborative neural processes predict successful cognitive motor performance. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2023;33(3):331–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/sms.14262>

[29] Pushnyk A, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Niankovskyy S, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. The relationships between the problems with somatic health in preschool children and disorders of psychomotor development. *Lviv Clin Bull* [Internet]. 2023;1(41):15–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.25040/lkv2023.01.015>

[30] Mohsen E, Hegazy E. Psychomotor problems in children: Early detection of sensory disorders and treatment. *Journal Wetenskap Health* [Internet]. 2021;2(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.48173/jwh.v2i1.69>

[31] Supporting children – Dyspraxia. *Early Years Educ* [Internet]. 2023;23(19):S8–S8. Available from: <http://dx.doi.org/10.12968/eyed.2023.23.19.s8>

[32] Pila-Nemutandani GR, Pillay BJ, Meyer A. Gross motor skills in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *S Afr J Occup Ther* [Internet]. 2018;48(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.17159/2310-3833/2017/vol48n3a4>

[33] Liakhova IM, Baryshnikov AO. Methods of correction of psychomotor development of preschool children with autism spectrum disorders. *Scientific Journal of National Pedagogical Dragomanov University Series 15 Scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports)* [Internet]. 2023;(6(166)):93–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.31392/npu-nc.series15.2023.6\(166\).19](http://dx.doi.org/10.31392/npu-nc.series15.2023.6(166).19)

[34] Frazão A, Santos S, Lebre P. Psychomotor intervention practices for children with autism spectrum disorder: A scoping review. *Rev J Autism Dev Disord* [Internet]. 2023;10(2):319–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40489-021-00295-2>

[35] van Egmond ME, Eggink H, Kuiper A, Sival DA, Verschuuren-Bemelmans CC, Tijssen MAJ, et al. Crossing barriers: a multidisciplinary approach to children and adults with young-onset movement disorders. *J Clin Mov Disord* [Internet]. 2018;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40734-018-0070-x>

# FEATURES OF CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN

Kh.N. Shadieva<sup>1</sup>  G.A.Kholikova<sup>1</sup>  N.B.Abdukadirova<sup>1</sup> 

1.Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

**Abstract. Summary.** The article asks about the clinical course of various forms of cardiomyopathy (dilated, hypertrophic, restrictive) in children. The data obtained are of interest to cardiologists, general practitioners and pediatricians in family clinics.

**Purpose of the study:** to study the characteristics of clinical cardiomyopathy in children, to obtain treatment tactics to improve the quality of life and optimize the prognosis.

**Material and methods.** 36 children aged 0-17 years were examined. Among the surveys, the frequency of forms of various cardiomyopathies of the group: dilated - 61.1%, hypertrophic - 33.3%, restrictive - 5.6%. Anamnestic data, severity of the course, features of ECG, echocardiography, and radiography for each form of cardiomyopathy were studied.

**Research results.** A latent, mild course of the disease is possible, but more often it is a moderate and severe course of the disease. Patients with DCM and HCM often experience various rhythm and conduction disturbances. Clinical observation and timely (continuous) treatment of CHF are indicated for children with cardiomyopathies. In severe cases of HCM with obstructive forms, HCM raises the question of surgical intervention.

**Key words:** dilated, hypertrophic, restrictive cardiomyopathies, children, chronic heart failure.

**Актуальность.** Сердечно-сосудистая патология в детском возрасте считается серьезной проблемой в связи с распространенностью, трудностями распознавания, особенностями течения, лечения и исходами [1-6]. Кардиомиопатии в детской кардиологии остаются наименее изученной и, к сожалению, не поддающейся лечению патологией сердца. Высокая инвалидизация и смертность, неспецифичность клинико-лабораторных маркеров, отсутствие эффективных методов лечения, трудности трансплантации сердца в детском возрасте определяют актуальность проблемы. В последние годы отмечен рост частоты встречаемости различных форм кардиомиопатий у детей, и это в первую очередь связано с улучшением диагностики. Не исключается и истинное увеличение частоты кардиомиопатий [4, 7-15].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – самая распространённая форма кардиомиопатий как у взрослых, так и у детей. ДКМП у детей - первичное заболевание миокарда неустановленной этиологии, характеризующееся дилатацией преимущественно левого желудочка со снижением контрактильной способности миокарда. Скорее всего, ДКМП полиэтиологическую гетерогенную природу, включающую персистенцию вирусов, генетическую детерминированность, аутоиммунные факторы [7-13,15,17]. Частота в детском возрасте 0,5%. Генетические формы ДКМП составляют примерно 30%. Заболеваемость не зависит от пола и возраста. Средний возраст детей к моменту установления диагноза составляет 6-13 лет [8,13,16].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - генетически обусловленное заболевание мышцы сердца, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда чаще левого желудочка с обязательным вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки. Популяционная частота среди детского населения составляет 2,5 на 100000. По данным многочисленных исследований в разных географических точках земного шара частота ГКМП составляет 0,2-1,1%. Симптомы обструкции выявляются лишь у 20% лиц с ГКМП [7-9,13].

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – наименее редко встречающаяся из всех кардиомиопатий. В основе заболевания лежит распространенный интерстициальный фиброз, сочетающийся с резким утолщением эндокарда. При этом типе кардиомиопатии страдает диастолическая функция миокарда при малоизмененной систолической. Этиология заболевания неизвестна. У детей может возникнуть в любом возрасте, отмечаются преобладание у девочек. Частота составляет около 5% среди всех форм кардиомиопатий. Частота смертности у детей с момента постановки диагноза составляет 63-75% от 3-6 лет соответственно от начала заболе-

OPEN ACCESS  
*IJSP*

## Correspondence

Shadieva Khalima Nuridinovna  
Samarkand State Medical  
University, Samarkand,  
Uzbekistan

e-mail: [halima1945@mail.ru](mailto:halima1945@mail.ru)

Received: 10 April 2024

Revised: 14 April 2024

Accepted: 18 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/>).

вания [7,8,13].

Следовательно, все формы кардиомиопатий, учитывая их малоизученность, увеличение частоты встречаемости, тяжесть течения, отсутствие эффективных методов терапии, высокая смертность, нуждаются в дальнейшем изучении.

**Целью** исследования явилось изучение особенностей клинического течения кардиомиопатий у детей, совершенствования тактики лечения для улучшения качества жизни и оптимизации прогноза.

**Материал и методы.** Обследовано 36 больных, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии и дальнейшем амбулаторном наблюдении в ОДММЦ с 2019 по 2024 годы. Наблюдавшиеся дети были в возрасте от 0-17 лет, из них 19 мальчиков (52,8%), 17 девочек (47,2%). Всем детям были проведены: ЭхоКГ, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, общеклинические анализы.

Основными критериями их определения по данным ЭхоКГ (у 4 больных – дополнительно и МСКТ сердца и сосудов с контрастом) являются: наличие дилатации полости или гипертрофии миокарда левого (в ряде случаев и правого) желудочка, преобладание поражения предсердий (у больных с РКМП) или желудочков, степень изменения показателей функционального состояния сердца (снижение фракции выброса).

**Результаты и обсуждение.** При изучении анамнеза отягощенная по кардиомиопатиям наследственность выявлена у 8 (22,2%) детей, причем все были с ГКМП, с внутриутробной TORCH-инфекцией – 2 (5,6%), часто болеющие дети составили 12 (33,3%). Мы в нашем наблюдении не ставили целью проведение генетического обследования, по данным анамнеза наших пациентов с ДКМП семейных случаев не было выявлено. Однако, по данным литературы около 30-40% случаев семейной изолированной ДКМП имеют установленное генетическое происхождение, выявлено более 50 ассоциированных генов, и это число постоянно увеличивается по мере открытия новых генов [8,10,13]. У всех обследованных диагноз кардиомиопатии был выставлен не менее чем через несколько месяцев от появления первых симптомов, после неэффективной терапии по поводу других заболеваний (острых и рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, пневмоний, кардитов). По тяжести заболевания тяжелое течение отмечалось у 24 (66,7%), средней тяжести 7 (19,4%), легкое и бессимптомное у 5 (13,9%) пациентов. Тяжелое течение отмечалось преимущественно у больных в ДКМП, легкое и бессимптомное – у 5 детей с ГКМП. Кардиомиопатии у детей сопровождались недостаточностью кровообращения НК I степени (ФК1) – 7 (19,4%), НК II степени (ФК2-3) – 19 (52,8%), НК III степени (ФК4) – 5 (13,9%). После проведения клинико-инструментального обследования выявлены следующие формы кардиомиопатий: ДКМП – 22 (58,3%), РКМП – 2 (5,6%) и ГКМП – 12 (33,3%), среди последних обструктивная форма – у 5 (13,9%) детей. Эти данные соответствуют литературным источникам о частоте встречаемости различных форм кардиомиопатий [7,8,12,13]. Распределение по полу выглядело следующим образом: среди пациентов с ДКМП мальчиков было 10 (45,5%), девочек 12 (54,5%), 8 мальчиков (66,7%) и 4 (33,3%) девочки с ГКМП, 1(50%) мальчик и 1(50%) девочка с РКМП.

На ЭКГ больных с ДКМП выявляются признаки гипертрофии (расширения) левого желудочка (100%), перегрузки предсердий (72,7%), нарушение процессов реполяризации, часто ишемического генеза (59,1%). Из нарушений ритма выявлялась тахикардия синусовая (77,3%), суправентрикулярная (18,2%), миграция водителя ритма (4,5%), экстрасистолия желудочковая (40,1%), у 1 пациентки политопная (4,5%), трепетание предсердий (4,5%) (рис.1). На ЭКГ при ГКМП мы выявили признаки гипертрофии левого желудочка с его перегрузкой (100%), нарушения реполяризации в виде депрессии ST и глубокие отрицательные зубцы T (рис.2) (58,3%) – характерный признак ГКМП, блокады ножек пучка Гиса в виде блокады передней левой (25%), задней левой (8,3%), блокады правой ножки мы выявляли у (25%), экстрасистолии – у (16,7%). При РКМП признаки выраженной гипертрофии правого предсердия наиболее характерный признак (100%), в наших наблюдениях у больных отмечались нарушения ритма только в виде синусовой тахикардии (100%). Частота аритмий у детей с кардиомиопатиями показана и в работах зарубежных авторов [8,10,12,13,14]. Именно аритмии являются наиболее частой причиной внезапной смерти при кардиомиопатиях [8,13,16,17].

Рисунок-1.

ЭКГ пациентки М. с ДКМП. Резкое отклонение ЭОС вправо, желудочковые экстрасистолы, признаки перегрузки обоих отделов сердца, изменения в миокарде желудочков, сниженный вольтаж

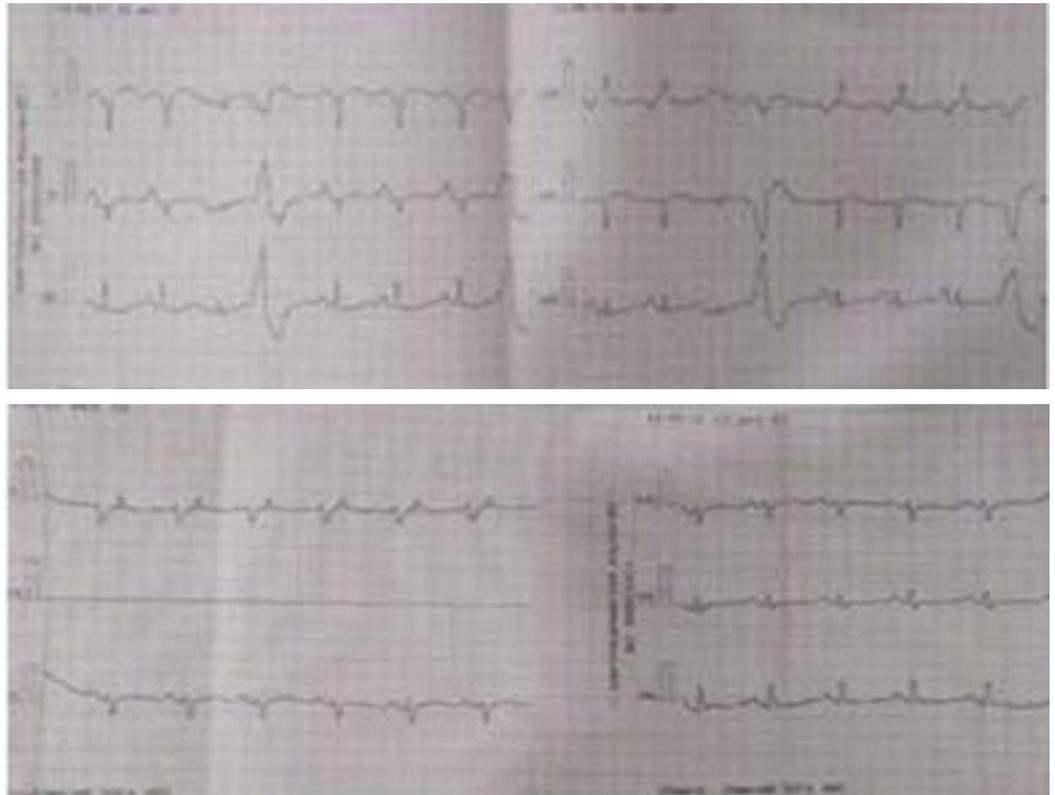
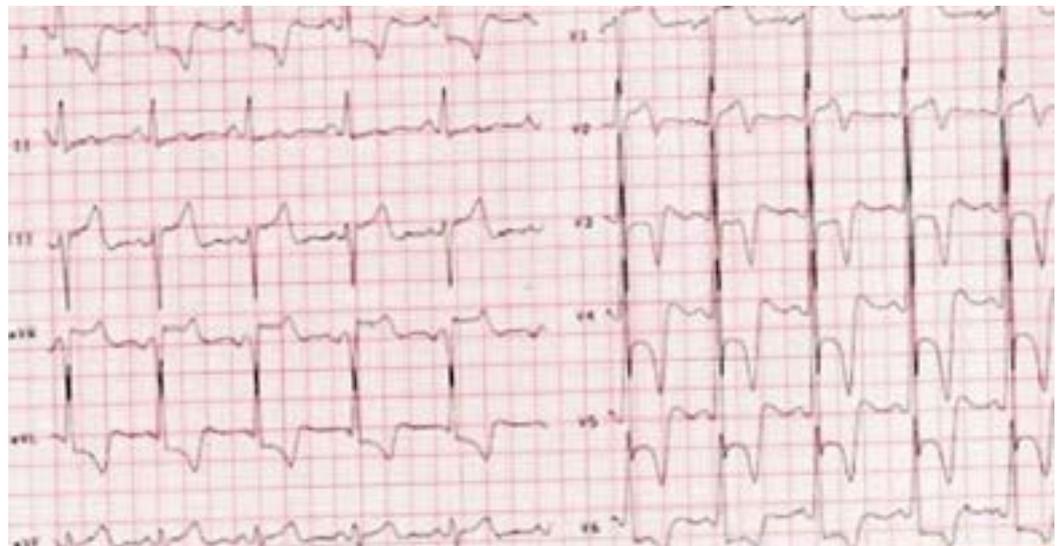


Рисунок-2.

ЭКГ больной А. с ГКМП. Левограмма. Признаки выраженной перегрузки ЛЖ, гигантские отрицательные зубцы Т.



По данным рентгенографии при ДКМП сердце значительно расширено в поперечнике за счет левого или обоих желудочков (рис.3). КТИ составил 0,60-0,71. Сердце характерной шаровидной или трапецивидной формы. У (52%) больных отмечались явления венозного застоя. При ГКМП тень сердца расширена в поперечнике преимущественно за счет левого желудочка. КТИ до 0,66. При РКМП на рентгенограмме легочной рисунок не обогащен. Тень сердца несколько расширена в поперечнике. КТИ - до 0,60. Дуги сглажены.

Рисунок-3.

Рентгенография больной М. с ДКМП. Выраженная кардиомегалия, застойные явления в легких.



У пациентов, со всеми тремя формами, независимо от тяжести состояния пациентов, отмечалась хроническая сердечная недостаточность различной степени. У 3 (25%) больных с ГКМП при опросе и осмотре хроническая сердечная недостаточность отсутствовала, у 2 (16,7%) - соответствовала ФК1. Все больные с ДКМП имели хроническую сердечную недостаточность. При поступлении в стационар ФК3-4, при выписке – ФК2. Больные с РКМП поступали в стационар с ХСН ФК3, амбулаторно в дальнейшем обращались с ХСН ФК2.

В стационаре дети с ДКМП получали кардиотоническую терапию сердечными гликозидами, по показаниям - дофамином, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы (карведилол), мочегонную, кардиотрофическую и симптоматическую терапию. На фоне проведенной терапии в стационаре отмечалась положительная динамика. Однако, после выписки, несмотря на амбулаторное лечение, ХСН постепенно вновь прогрессировала. 2 (9,1%) девочки с ДКМП умерли. Стаж болезни у них составил более 5 лет. Остальные дети в катамнезе находятся на диспансерном учете по месту жительства и получают симптоматическую терапию ХСН. Пациенты с ГКМП получали лечение бета-адреноблокаторами (эгилок) амбулаторно. 1 ребенок был оперирован в отделении кардиохирургии ОДММЦ, состояние после операции значительно улучшилось, продолжает получать эгилок. 2 детей с РКМП получали терапию ХСН, но без использования инотропных препаратов, им осуществлялась терапия совместно с гастроэнтерологом, так как застойные явления в печени и асцит приводили к нарушениям функции пищеварительного тракта. Всем пациентам с ДКМП и РКМП проводилась антикоагулянтная терапия.

Таким образом, в настоящее время увеличивается частота различных форм кардиомиопатий у детей в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Улучшилась диагностика, а, следовательно, и выявляемость всех форм. Разработаны протоколы лечения кардиомиопатий. Большинство пациентов с тяжелым течением кардиомиопатий при правильном наблюдении и лечении имеют стаж заболевания более 5 лет. Однако большое число осложнений требует относить эту патологию к заболеваниям с неблагоприятным прогнозом.

#### **ВЫВОДЫ:**

1. Среди обследованных частота различных форм кардиомиопатий составила: ДКМП - 61,1%, ГКМП - 33,3%, РКМП – 5,6%.
2. Практически все формы кардиомиопатий (за исключением 3 больных с ГКМП) сопровождались среднетяжелым и тяжелым течением персистирующей ХСН.
3. Зачастую позднее выявление заболевания у большинства больных диктует необходимость как минимум ежегодного обследования всех детей методом ЭхоКГ.
4. У большинства пациентов с ДКМП и ГКМП выявляются различные нарушения ритма и проводимости.
5. Показано диспансерное наблюдение и своевременная (непрерывная) терапия ХСН детям с кардиомиопатиями.

6. Больным с обструктивными формами ГКМП рассматривается вопрос о хирургическом лечении.

#### LIST OF REFERENCE

- [1] Strelyaeva A.V., Gasparyan E.R., Teres I.V. i dr.cPecilomikoznye atipichnye miokardity u detej i osobennosti ih lecheniya// RKZH, 2011;5:58-63..
- [2] Qodirova M.M., Shadiyeva X.N. Bolalarda norevmatik miokarditning EKGdagi asosiy simptomlari// ZH gastroenterol.issled., 2022; 3 (1): 33-365
- [3] SHadieva H.N., Hajdarova S.H., Mamutova E.S. Vrozhdennye poroki serdca: masshtab problemy, vyyavlenie faktorov riska razvitiya vrozhdennyh porokov serdca// ZH gastroenterol.issled., 2022; 2 (3,2): 67-6958
- [4] SHadieva H.N., Hajdarova S.H., Mamutova E.S. Klinicheskij sluchaj dilatsionnoj kardiomiopatii, oslozhnennoj zheludochkovej ekstrastistoliej i trombom levogo zheludochka // ZH gastroenterol.issled., 2021; 3,2: 51-55
- [5] Kodirova M.M., Kholikova G.A. Main Clinical Signs Of Non-Reumatic Myocarditis In Children Of Samarkand Region. //Evrazijskij zhurnal medicinskih i estestvennyh nauk. Tom 3. № 2 (2023)
- [6] Kodirova M.M., Kholikova G.A.. Samarqand xududida bolalarda miokarditning asosiy klinik simptomlarini uchrashi. Marhabo Miyassarovna Kodirova, Gulnoz Asatovna Holikova. ZHurnal gepato-gastroenterologicheskij issledovaniy. Tom 3 № 2 (2022)
- [7] Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya kardiomiopatii u detej//Kazahstan, 2015: 29 s.
- [8] Leont'eva I.V. Problemy sovremennoj diagnostiki i lecheniya dilatsionnoj kardiomiopatii u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2018;63(2):7-15.
- [9] A.T. SHabanova, Hajhaj Liang, L.V. YAKovleva, T.A. YAgudin. Sovremennyy vzglyad na vnutrikletochnye mekhanizmy razvitiya gipertroficheskoy kardiomiopatii. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2020; 99 (3): 207-211.
- [10] Sadykova D.I., Makarova T.P., Sabirova D.R., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., SHakurova N.V., Hasanova A.R. Semejnaya forma dilatsionnoj kardiomiopatii // Ross.vestnik perinat. i ped., 2021, 66 (5):202-206
- [11] Bershova T.V., Basargina E.N., Bakanov M.I., Ivanov A.P.. Dilatsionnaya kardiomiopatiya u detej: molekulyarno-kletochnye mekhanizmy disfunkcii.// Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2013; 92 (5).
- [12] Lipshultz S.E., Cochran T.R., Briston D.A., Brown S.R., Sambatakos P.J., Miller T.L. et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. Future Cardiol 2013; 9: 817-848.
- [13] Hong YM. Cardiomyopathies in children. Korean J Pediatr. 2013 Feb;56(2):52-9. doi: 10.3345/kjp.2013.56.2.52. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23482511; PMCID: PMC3589591.
- [14] Alexander P.M., Daubeney P.E., Nugent A.W., Lee K.J., Turner C., Colan S.D. et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. Circulation 2013; 128: 2039-2046.
- [15] Latus H., Gummel K., Klinge K., Moysich A., Khalil M., Mazhari N. et al. Focal myocardial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson 2015; 17: 34.
- [16] Halliday B.P., Cleland J.G., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. Circulation 2017; 136(2): 215-231.
- [17] Reddy S., Fung A., Manlihot C., Tierney E.S., Chung W.K., Blume E., Kaufman B.D. et al. Adrenergic receptor geno-type influences heart failure severity and  $\beta$ -blocker response in children with dilated cardiomyopathy. Pediatr Res 2015; 77(2): 363-369.

# 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 koptokchasi 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 anomaliyalari 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.

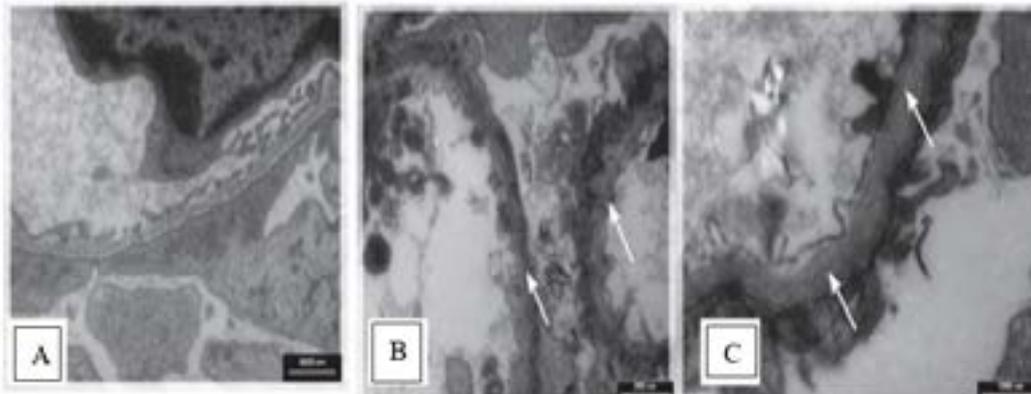
Alport sindromining autosom-retsessiv varianti COL4A3 yoki COL4A4 xromosomada joylashgan bo'lib, kasallikning 15%ni tashkil etadi. Ushbu tur asosan qarindosh nikohli oilalar farzandida qayd qilinadi va ayol jinsida og'ir terminal buyrak yetishmovchiligini jadal rivojlanishi kuzatiladi [1,2].

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.

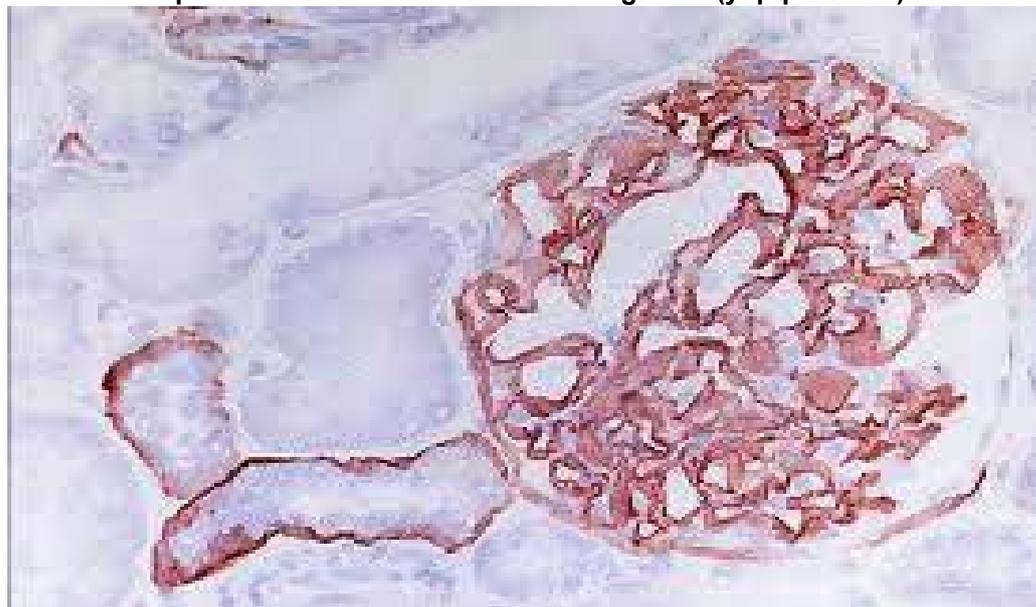
#### Alport sindromining rivojlanish mexanizmlari.



- 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 nefropatyalardan farqli ravishda dermatoglikfikaning 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

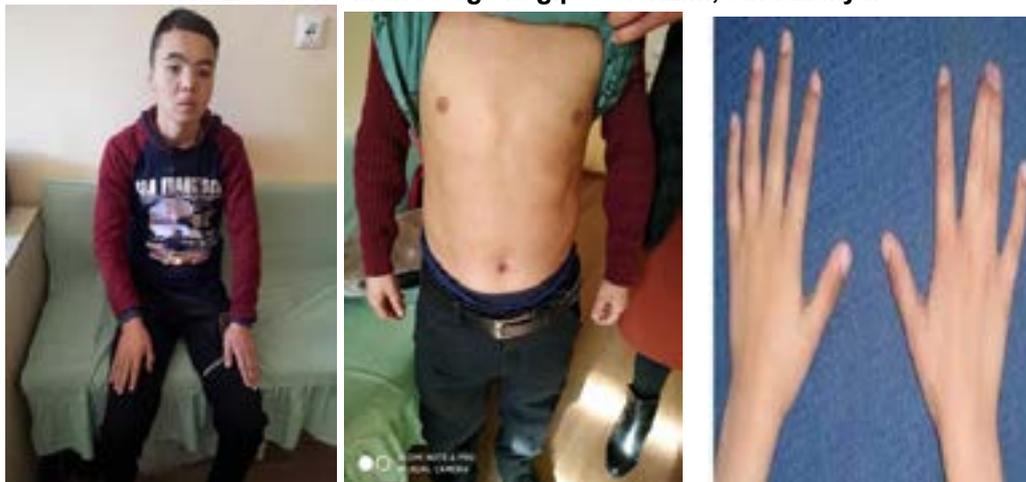
4-rasm.

**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'irgan 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.

**Jurnal tashkilotchisi**

Andijon davlat tibbiyot instituti va «I-EDU GROUP» MChJ  
Xalqaro Ilmiy Pediatriya Jurnal  
3-jild, 4-son (aprel, 2024)

**The founders of the journal**

Andijan State Medical Institute and "I-EDU GROUP" LLC  
International Journal of Scientific Pediatrics  
volume 3, Issue 4 (april, 2024)

## MUNDARIJA CONTENTS

No	Maqola nomi	Article title	Bet/ page
1	ATIPIK PNEVMONIYA BILAN KASALLANGAN BOLALARNING SITOKIN PROFILI <b>T.T.To'raev, Sh.I.Navruzova</b>	CYTOKINE PROFILE OF CHILDREN WITH ATYPICAL PNEUMONIA <b>T.T.Turaev, Sh.I.Navruzova</b>	<b>553-556</b>
2	O'TKIR GERPETIK STOMATIT FONIDA O'TKIR ZOTILJAM BILAN OG'RIGAN YOSH BOLALARDA IMMUNITET TIZIMINING AYRIM KO'RSATKICHLARINI TAHLIL QILISH <b>A.L.Aliev, D.B.Abdullaev, Z.S.Kamalov</b>	THE ANALYSIS OF INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN EARLY AGE CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA WITH ACUTE HERPETIC STOMATITIS <b>A.L.Aliev, D.B.Abdullaev, Z.S.Kamalov</b>	<b>557-561</b>
3	BOLALARNING PSIXOMOTOR RIVOJLANISHIGA TA'SIR QILUVCHI OMILLAR: JABHALAR ARO YONDASHUV ISTIQBOLLARI <b>R.Sh.Abdurazakova</b>	FACTORS AFFECTING THE PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT OF CHILDREN: PROSPECTS FOR AN INTERDISCIPLINARY APPROACH <b>R.Sh.Abdurazakova</b>	<b>562-569</b>
4	BOLALARDA KARDIOMIOPATIYALARNING KECHISH XUSUSIYATLARI <b>X.N.Shadiyeva, G.A.Xolikova, N.B.Abdukadirova</b>	FEATURES OF CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN <b>Kh.N.Shadieva, G.A.Kholikova, N.B.Abdukadirova</b>	<b>570-574</b>
5	BOLALARDA ALPORT SINDROMINING ZAMONAVIY XUSUSIYATLARI VA TA'SIR QILUVCHI OMILLAR (adabiyotlar sharhi) <b>L.K.Raxmanova, I.A.Karimdjanov, A.Sh. Arziqulov, M.M.Boltaboeva</b>	MODERN CHARACTERISTICS AND FACTORS AFFECTING ALPORT SYNDROME IN CHILDREN (literature review) <b>L.K.Rakhmanova, I.A.Karimdzhanov, A.Arziqulov, M.M.Boltaboeva</b>	<b>575-584</b>