

UDK:616-007 053.1

**BOLALARDA ALPORT SINDROMI KECHISHINING ZAMONAVIY
XUSUSIYATLARI (adabiyotlar sharxi)**

Raxmanova Lola Karimovna

*Toshkent tibbiyot akademiyasi, O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash
vazirligi, Toshkent*

**CONTEMPORARY CHARACTERISTICS OF ALPORT'S
SYNDROME IN CHILDREN (literature review)**

Rakhmanova Lola Karimovna

*Tashkent Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of
Uzbekistan,
Tashkent*

Raxmanova Lola Karimovna, tibbiyot fanlari doktori, 100109, O‘zbekiston, Toshkent, Farobiy-2, Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi, O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi, Toshkent tibbiyot akademiyasi, “Oilaviy tibbiyotda bolalar kasalliklari” kafedrasi, kafedra professori. Tel.:+998998500306; E-mail: lola.rahmanova61@mail.ru . ORCID: 0000-0003-0252-0168.

Rakhmanova Lola Karimovna, Doctor of Medical Sciences.100109, Uzbekistan, Tashkent, st. Farobi 2, Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan, Tashkent Medical Academy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Department of Children's Diseases in Family Medicine, Professor of the Department. Fon.: +998998500306; E-mail: lola.rahmanova61@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0252-0168.

Аннотация. Bolalarda Alport sindromi kechishining zamonaviy xususiyatlarini o‘rganish maqsadida oxirgi o‘n yillikdagi adabiyotlar tahlil qilindi. Aniqlandiki, so‘nggi yillarda Alport sindromining bolalarda qayd qilinish ko‘rsatkichi yildan-yilga o‘zgarishi, onaning yoshiga, homiladorlik davri patologiyalariga (toksikoz, tug‘ruq asorati, buyrak, yurak-qon tomir va endokrin

kasalliklar), yaqin qarindoshlik nikohiga, boladagi buyrak kasalliklariga (glomerulopatiyalar, pielonefrit, metabolik nefropatiyalar) va immun etishmovchilikka tubdan bogʻliqligi maʼlum boʻldi. Alport sindromi tashxisida dizembriogenetik stigmlar (boʻrtgan qoshusti yoyi, koʻz va koʻkrak gipertelorizmi, chuqur tanglay, quloq supراسi nuqsoni, qoʻl-oyoq 1-2 barmoqlari orasidagi sandal boʻshligʻi, klinodaktiliya, sindaktiliya, buyraklar tugʻma riviolanish nuqsoni) muxim oʻrin tutishi aniqlandi.

Kalit so'zlar: Alport sindromi, bola, zamonaviy, xususiyat

Abstract. In order to study the modern characteristics of Alport syndrome in children, the literature of the last decade was analyzed. It was found that in recent years, the rate of Alport syndrome in children changes from year to year, depending on the age of the mother, pathologies of the pregnancy period (toxicosis, childbirth complications, kidney, cardiovascular and endocrine diseases), marriage of close relatives, it became known that it is fundamentally related to kidney diseases in children (glomerulopathies, pyelonephritis, metabolic nephropathies) and immune deficiency. In the diagnosis of Alport syndrome, dysembryogenetic stigmas (protruding eyebrow arch, eye and chest hypertelorism, deep palate, defect of the auricle, sandal space between 1-2 fingers, clinodactyly, syndactyly, kidneys congenital developmental defect) is important.

Key words: Alport syndrome, child, modern, feature

Muammoning dolzarbligi

Alport sindromi Oʻzbekiston sharoitida buyrak patologiyasi bilan ogʻrigan bemor bolalarning 6-8% ni tashkil qiladi. Shu jumladan, Fargʻona vodiysida irsiy va tugʻma nefritlarning kelib chiqishi oilaning yaqin qarindoshlik nikohi, ota-ona, qarindoshlardagi irsiy kasalliklar, onaning yuqumli kasalliklari, shuningdek, homiladorlikning birinchi uch oyligida turli dori vositalarining homilaga teratogen taʼsiri va ota-onaning zararli odatlari bilan tubdan bogʻliqdir [7,8,9, 39]. Shuning uchun ham klinik jihatdan turli xil nefropatiyalar shaklida namoyon boʻluvchi

irsiy nefritlarni, shu jumladan, Alport sindromi kechishining zamonaviy xususiyatlarini aniqlash bugungi kunda dolzarb bo'lib, bemorlarni davolashda adekvat usullarni qo'llash va surunkali buyrak yetishmovchiligi progressiyasini erta oldini olishda muhim ahamiyat kasb etadi.

Alport sindromi (irsiy nefrit) gematuriya yoki proteinuriya bilan namoyon bo'ladigan, buyrak nefroni koptokchasi bazal membranasining kollagen IV turini kodlovchi genlar mutatsiyasi natijasida kelib chiqqan glomerulopatiya bo'lib, buyrak funksiyasini progressiv buzilishi, eshitish va ko'rishdagi patologiyalar bilan birga keladi. Morfologik tekshiruvlarda fokal-segmentar glomeruloskleroz, membrana-proliferativ, mezangial - proliferativ o'zgarishlar, naychalar atrofiyasi va distrofiyasi, interstitsial fibroz kabi o'zgarishlar aniqlanadi.

Epidemiologiyasi. Tibbiyotda birinchi marta oilaviy gematuriya holatlari 1902 yilda aniqlangan. Keyinchalik XX asrning 60-yillariga kelib adabiyot manbalarida (Fokeeva V.V., 1978y.) ushbu kasallik haqida batafsil ma'lumotlar berilgan. Olimlar kasallikni o'rganish jarayonida odatda kichik rivojlanish anomaliyalari deb ataluvchi dizembriogenezning tashqi stigmlariga jiddiy e'tibor berishgan. Bazal membranalarning 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 [23].

1927 yilda A. Alport oilaviy gematuriyada ayollarga qaraganda 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 [36]. Genetik nuqsonning keng ma'noda to'liq tasvirlab berilishi Alport sindromi genetik jihatdan IV turdagi kollagen patologiyasi ekanini tasdiqladi. Shuning uchun "Irsiy nefrit" va "Alport sindromi" atamalari sinonim so'zlardir.

Alport sindromining qayd qilinish chastotasi dunyo bo'yicha aholi orasida 1:5000ni tashkil etadi. Evropa aholisida surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBYe) barcha buyrak patologiyasining 1%ni tashkil qiladi va bu sindrom bilan 2,3% bemorlarda buyrak transplantatsiyasi amalga oshiriladi [10]. Bugungi kunda Alport sindromi dunyoning barcha qit'alarida va millat vakillarida aniqlanadi. *Kasallik chastotasi adabiyot manbalaridagi ta'riflanganidan ko'ra ko'p qayd qilinmoqda va patologiya kelib chiqishida genlarning turli penetratsiyasi va ekspressivligi tufayli mutatsiyasi asosiy o'rin tutadi.*

Alport sindromi turli xil ko'rinishlarining chastotasi (autosom – dominant va autosom-retsessiv) turli populyasiyalarda bir xil emas. Jumladan, epidemiologik ma'lumotlarga ko'ra, o'tgan asrning 70-80-yillarida Rossiyada irsiy nefritning chastotasi bolalar orasida aholining 17:100000ni tashkil etgan. XX asr 70-yillaridagi ilmiy tadqiqotlar tasdiqlaydiki, autosom-dominant-16%, autosom-retsessiv-6% bemorlarda va qolgan 78% da kasallikning klassik X-bog'li dominant varianti uchrashi mumkin. Xozirgi kunda dunyo bo'yicha bolalar orasida Alport sindromining tarqalishi AQSHda 1:5000 dan 1:10000 gacha uchraydi [11].

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 turli darajadagi ko'rishning pasayishi, oldingi lentikonus, to'r pardadagi dog'lar, keratokonus, katarakta kabi o'zgarishlar topiladi. Siydikni biokimyoviy taxlillarida dermatansulfat, glyukozilgalaktoziloksolizin ortishi bilan birgalikda oksiprolinni ekskretsiyasi kamayadi. Ayrim bemorlarning qonida immunoglobulin A, T- va 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). Bolalarda surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBYe) holatining taxminan 3%

Alport sindromi natijasida yuzaga kelishi kuzatilmoqda [*Online Mendelian Inheritance in Man*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>; Ignatova M.S., 2011; Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V., 2000; Gubler MC, 2008]. Kasallik erkak jinsda og'ir kechib, kasallangan erkaklarda asosan karlik, ko'z patologiyasi va progressiv buyrak yetishmovchiligi rivojlanadi, kasallik oqibati qisqa vaqt ichida o'lim bilan yakunlanadi.

Ayollarda esa kasallik jarayonida gematuriya, karlik birga kechadi va uzoq yashash ehtimoli yuqori bo'ladi [*Cecil Alport 1927*]. Kasallik patogenezini asosida IV tipdagi kollagen struktura buzilishi yotadi. IV tipdagi kollagen struktura ko'ptokchalar bazal membranasida, ko'z g'axari kapsulasida va ichki quloqda joylashgan va buning natijasida ko'z, quloq va buyrakda anormallik xolati yuzaga kelib, genotipik nasldan naslga o'tuvchi nefropatiya yuzaga keladi [*Gerai D., Spear S. 1973*].

Alport sindromida a3, a4, a5 - zanjirlardagi mutatsiya IV tip kollagen strukturani o'zgarishiga olib keladi va triada simptom: *buyrak, quloq va ko'z* zararlanishi birgalikda kechadi [*Kashtan C.E., 2001*]. 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 ma'lum.

Evropa aholisi o'rtasidagi Alport sindromining 85% aynan X xromosomaga bog'liq xolda nasllanishi aniqlangan [*Kashtan C.E., 1999; 2001*]. Alport sindromining 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. Va bu barcha tarqalgan Alport sindromini 15%ni tashkil etadi. Ushbu tip asosan *qarindosh nikohli* oilalar farzandida qayd qilinib, ayollarda og'ir terminal buyrak yetishmovchiligining jadal rivojlanishi

kuzatiladi [*Calikova F.D., Shatoxina O.V., Tverskaja S.M., 2001; Aksenova M.E., 2020*].

Alport sindromining autosom-dominant varianti COL4A3 yoki COL4A4 variantlaridan ko‘ra kamroq kuzatiladi, ayol va erkak jinsida uchrash chastotasi bir xil bo‘ladi va buyrak yetishmovchiligining terminal davri sekinroq rivojlanadi [*Hudson B.G. Truggvason K., 2003*]. 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‘rigan 17,2% yapon bolalarining oilaviy anamnezida umuman buyrak kasalligi kuzatilmaganligi aniqlangan [*Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi M., et.al. 2000*].

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

Tashnifi. Kasallik genetik nuqsonning roli to‘liq tasdiqlangunga qadar klinik jixatdan eshituv buzilishi bilan (Alport sindromi) va eshituv buzilishisiz kabi variantlarga bo‘lingan.

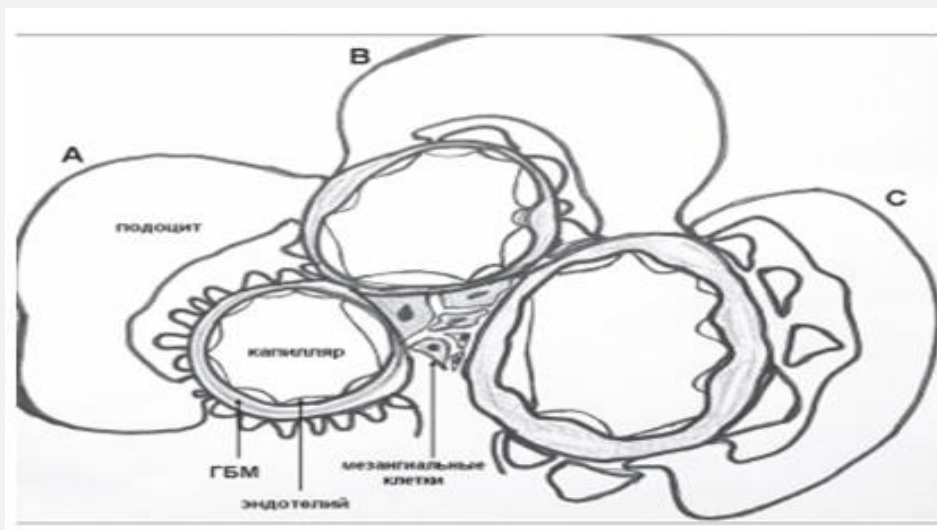
X-xromosomaga bog‘langan dominant turi. Bu X jinsiy xromosomada joylashgan COL4A5 lokusidagi mutatsiya bilan bog‘liq. Gen 4-tipdagi kollagenning $\alpha 5$ zanjirini kodlaydi. Ushbu turi Alport sindromini 80-85% tashkil qiladi. Kasallikning klinik kechishi erkaklarda to‘liq namoyon bo‘ladi. Ammo ayollarda 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. Sindromning ushbu varianti bilan kasallanish umumiy kasallikni 15%ni tashkil

qiladi. Kasallikni klinik kechishi jinsga bog‘liq emas. Ikkala jinsda xam bir xil kechadi.

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

Patogenezi. Kasallikning rivojlanishi geterotrimerlarni hosil qiluvchi IV tipdagi $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -kollagen zanjirning sintezini kodlovchi genlardagi mutatsiya bilan bog‘liq. IV tipdagi $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -kollagen zanjir nefron ko‘ptokchasi bazal membranasi, ko‘zning to‘r pardasi va shox pardasi, ichki quloq ko‘xleari va o‘pka interstitsiyasida joylashgan. Glomerulyarlarda IV tipdagi kollagenning $\alpha 3$ - $\alpha 5$ -zanjirlari faqat podotsitlar tomonidan sintezlanadi va hujayradan tashqari matritsaga ko‘chiriladi, bu esa tug‘ruqdan keyingi davrda glomerulyar bazal membrananing lamina densa asosini tashkil qiladi [9].



1 –rasm. Alport sindromida glomerula o‘zgarish bosqichlari.

A –GBM (glomerulyar bazal membrana), endoteliy, podotsit normada.

B – Kapillyar tugun kengayishi.

C – GBM diffuz dezorganizatsiyasi, podotsitlar va GBM o‘rtasidagi aloqani buzilishi.

Zanjirlardan birining sintezi yo‘qligi ularning geterotrimerlari shakllanishini buzilishiga, kimyoviy va mexanik beqarorlikka, progressiv klinik ko‘rinishlar (proteinuriya, lentikonus, punktata retinal distrofiyasi, surunkali buyrak yetishmovchiligi) rivojlanishi bilan bazal membrana tuzilishida nomutanosiblikka olib keladi. Glomerulaga zarar etkazishning dastlabki mexanizmi bu endotelial, mezangial va podotsit hujayralarining faollashishi 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 [10]. “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) [5,21].

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.

Rivojlanish mexanizmlari. Alport sindromida glomeruladagi o‘zgarish bosqichlari:

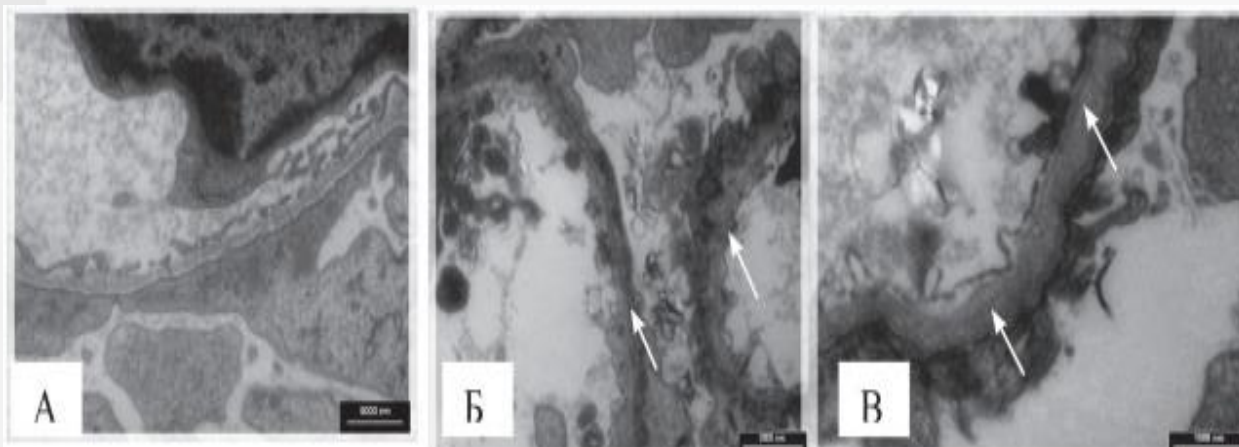
A - GBM turi (glomerulyar bazal membrana), endotelial, podotsit normalda;

B- kapillyar halqaning kengayishi, GBMning fokusli qalinlashishi, podotsitlar pedikulalarining tarqalishi;

C-GBMning diffuz dezorganizatsiyasi, podotsit va GBM o‘rtasidagi aloqaning yo‘qolishi(2,3-rasmlar).

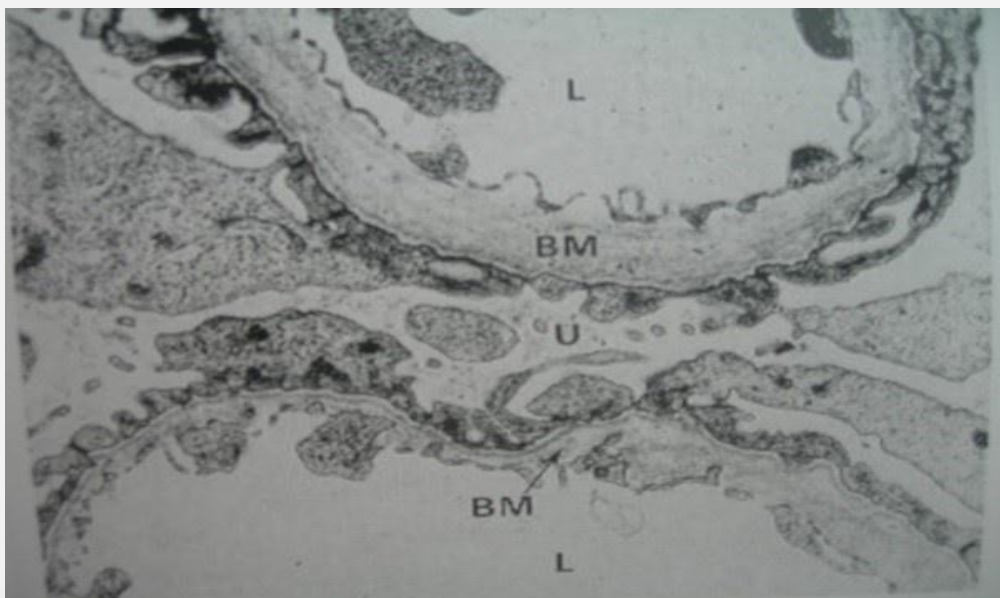
Buyrak biopsiyasi namunasining elektron mikroskopda yupqa glomerulyar bazal membranalar bilan bir vaqtda asalari uyasiga o‘xshash yorug‘lik joylari bilan qalinlashgan bazal membranalar aniqlanadi. Bazal membranalar o‘z tuzilishini

yo‘qotadi, ularning ichida mayda donador moddalarning to‘planishi paydo bo‘ladi. Kasallik progressiyasi bilan glomerulyar bazal membrananing jiddiy buzilishi uning yanada qalinlashishi va distrofiyasi bilan sodir bo‘ladi.



2 –rasm. Alport sindromining rivojlanish mexanizmlari.

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



3-rasm. Alport sindromi. Bazal membrana o‘zgarishi.

O‘zgarishlar nafaqat glomerulyar kapillyarlarning bazal membranalarida, balki tubulalarda, shuningdek, ichki quloq va ko‘zlarning membrana tuzilmalarida ham sodir bo‘ladi (4-rasm.).



4-rasm. Alport sindromi. Lentikonus, eshitish buzilishi, gematuriya.

Klinik tavsifi. Alport sindromining eng keng tarqalgan klinik simptomi- bu *gematuriyadir*. Mikroskopik tarzda bu alomat ayollarda 95% va erkaklarda 100% aniqlanadi. Bolalarda gematuriya xayotining birinchi yillaridayoq aniqlanadi. Kasallikni yana bir keng tarqalgan simptomi – *proteinuriya* bo‘lib, u X-xromosomaga bog‘langan turida erkaklarda erta bolalik davrida, qolgan turida kechroq namoyon bo‘ladi. Ayol jinsida yaqqol proteinuriya kam kuzatiladi. Kasallik autosom - dominant tipda nasllanuvchi turi bilan o‘g‘il bolalar ko‘proq og‘riydi va terminal surunkali buyrak yetishmovchiligi (TSBYe) rivojlanish yoshi 15 yosh ba’zida 30 yoshgacha kuzatiladi [14,37,40].

Bemor tez charchash va gematuriyaga shikoyat qiladi. Anamnezda Alport sindromi, gematuriya, eshitish va ko‘rishning buzilish holatlarini bemor nasl-nasabida mavjudligi xosdir. Umumiy tekshiruvda: rangparlik, mushak tonusining pasayishi, ko‘pincha arterial gipotenziya, kasallikning keyingi bosqichlarida esa arterial gipertenziya xarakterlidir. Dizembriogenezning 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 yoki unga II va III barmoqlarning moyilligi va boshqalar.

Boshqa nefropatiyalardan farqli ravishda dermatoglifikaning o'ziga xos xususiyatlari aniqlanadi. Siydik va qon tahlillaridagi o'zgarishlar: gematuriya, leykotsituriya bo'lishi mumkin (odatda abakterial xarakterli limfotsituriya aniqlanadi); proteinuriya (odatda kasallikning og'ir rivojlanishi bilan yuzaga keladi, surunkali buyrak yetishmovchiligining dastlabki bosqichida nefrotik sindrom rivojlanishi mumkin); buyrak funksiyasining, ya'ni surunkali buyrak yetishmovchiligining terminal bosqichi rivojlanishigacha pasayishi aniqlanadi.

Adabiyotlardan ma'lumki, fokal segmentar glomeruloskleroz X-bog'langan Alport sindromli bolalarning $\frac{1}{4}$ qismida aniqlanadi, uning tarqalishi proteinuriya darajasi va bemorlarning glomerulyar filtratsiya tezligi bilan bog'liq bo'ladi [8,32]. Alport sindromida nefropatiya 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/1,73m ²
IV	Terminal buyrak yetishmovchiligi

0 - morfologik darajada yuqqa GBM, buzilmagan podotsitlar, albuminuriya bosqichlari (I) va (II) ga to'g'ri keladigan chegaralangan gematuriya kuzatiladi. Proteinuriya, bunda GBMning o'choqli qalinlashishi-stratifikatsiyasi, podositopatiya, buyraklarning filtratsiya funksiyasining pasayish (III va IV) bosqichlari, GBMning diffuz qalinlashishi va tabaqalanishi hamda turli darajadagi glomeruloskleroz qayd etiladi.

Arterial gipertenziya. Alport sindromining klassik turiga ega bo'lgan erkaklar uchun va autosom-retsessiv nasllanuvchi ikkala jinsdagi bemorlarga xosdir. Gipertenziyani kuchayishi surunkali buyrak yetishmovchiligining rivojlanib borishi bilan birga kechadi. O'g'il bolalarda buyraklar faoliyatining pasayishi 16 - 35 yoshda, kasallik sekin kechganda - 45-65 yoshda terminal bosqichga etadi. Alport sindromi klinikasiga ko'ra, 100% gematuriya birga kelishi 16% – karlik, 10% – lentikonus va boshqa ko'z gavxaridagi anomaliyalar rivojlanishiga olib keladi.

Alport sindromida nefropatiya bilan birga 30-50% bemorlarda neyrosensorli eshitish qobiliyati yo'qoladi. Bu bolalik davrida X-xromosomaga bog'langan turida o'g'il bolalarda xamda Alport sindromining autosom - retsessiv variantida ikkala jinsda xam bir xilda kuzatiladi. Eshitish qobiliyatining yo'qolishi birinchi navbatda yuqori chastotali tovush diapazoniga ta'sir qiladi va yoshga qarab o'sib boradi.

Ushbu kasallikda eshitish faoliyatining buzilishi ikkita mexanizm tufayli yuzaga keladi: 1) spiral ligamentning shikastlanishi tufayli koxlearning bazilyar membranasi kuchlanishining pasayishi 2) buzilgan funksiya bilan ichki quloq tomir qatlamining nuqsonli bazilyar membranasi haddan tashqari cho'zilishi natijasida yuzaga keladi [33].

Eshitish faoliyati pasayishi asosan erta balog'at yoshida kuzatiladi. Bolalik davrida eshitishdagi patologiya faqat yuqori chastotali tovushlarga xosdir, eshitishni pasayish darajasini instrumental tekshiruv audiometriya apparati

yordamida aniqlanadi. Alport sindromida turli darajadagi eshitishning buzilishi tufayli bemorlarda nutqdagi o'zgarishlar xam rivojlanadi.

Alport sindromining X-bog'liq nasllanuvchi turida eshitish qobiliyatining buzilishi 25 yoshli erkaklarda 50% va 40 yoshda 90% aniqlanadi. Eshitish qobiliyatini o'zgarishi turlicha bo'lib, audiogrammada eshitish faoliyatini engil darajada pasayshidan tortib to'liq karlikkacha namoyon bo'lishi mumkin.

Alport sindromida triada klinik belgilaridan uchinchi bu turli ko'z patologiyalardir. Ko'z patologiyasining rivojlanishi, shu jumladan gavxar kapsulasi (old orqa lentikonus), xoroid (retinopatiya) asosan shox parda Bouman va Dessemet membranalar mexanik qarshiligining pasayishi bilan bog'liqdir [13,14].

Alport sindromiga xos bo'lgan ko'zdagi patologiyalar ko'pincha qiz bolalarda uchraydi. Ko'rish patologiyalari ichida oldingi lentikonus, ya'ni ko'z gavxari markzining oldinga siljishi va retinopatiya kuzatiladi. Ikkala patologiyada xam ko'rish faoliyati progressiv yomonlashuvi, qizarish, ko'zlardagi og'riqlar bilan namoyon bo'ladi. Lentikonusning shakllanishi ko'rishning buzilishi bilan birga keladi, ba'zi hollarda lentikonus oqibatida kataraktning rivojlanishi gavxar kapsulasining o'z-o'zidan yorilishiga olib keladi [23].

Periferik nuqtali retinopatiya ko'pchilik erkaklarda va X-bog'langan Alport sindromi bo'lgan ayollarning 25 foizida aniqlanadi va kasallikning autosom - retsessiv varianti bo'lgan bemorlar uchun xam xosdir [20]. Shox parda eroziyasi Alport sindromi tashxisidan oldin bo'lishi xam mumkin va 10% bemorlarning o'smirlik davrida yaqqol namoyon bo'ladi xamda buyrak yetishmovchiligining erta boshlanishi bilan bog'liq tarzda kechadi.

Polimorfik shox parda distrofiyasi, ko'pincha fotofobiya, lakrimatsiya, ko'zda begona jismni sezish bilan namoyon bo'ladigan subendoteliyning Dessemet membranasining yupqalashishi bilan bog'liq va yuqori aniqlikdagi optik kogerent tomografiya, konfokal mikroskopiya yordamida ko'zning old kamerasini tekshirish orqali tashxis qo'yish mumkin.

Ba'zan bemorlar qizilo'ngachi va bronxlarida diffuz silliq mushaklari o'smalari aniqlanadi, ular kech bolalik davrida disfagiya, qusish, epigastrit va kurakda og'riq, nafas qisishi va tez-tez bronxit bilan namoyon bo'ladi [38].

Shuningdek, Alport sindromi bilan kasallangan bemorlarda dizembriogenez stigmlari – ayrish tizimida, tishlar diastemasi, ularning noto'g'ri shakllanishi, churralar (chov, kindik) va h.k. kuzatiladi [10].

Alport sindromining boshqa klinik ko'rinishlariga leomiomatoz COL4A5 va COL4A6 genlaridagi o'zgarish natijasida rivojlanadi va qon-tomir anomaliyalari sifatida namoyon bo'ladi: aorta kengayishi, tushuvchi aorta anevrizmi, intratserebral va koronar arteriyalar anomaliyasi, mitral qopqoq prolapsi, aorta qopqog'i yetishmovchiligi va qorinchalararo to'siq nuqsonlari ham kuzatilishi mumkin [18,29].

Taqqosiy tashxisi. 1. Alport sindromi, birinchi navbatda, glomerulonefritning gematurik shakli bilan taqqoslanadi. So'nggi paytlarda sindromni glomerulopatiya guruhiga kiritish holatlari kuzatilmoqda va bu yupqa bazal membranalar kasalligiga xosdir. Yupqa bazal membrana kasalliklari autosom - dominant nasllanishi bilan tavsiflanadi. Buyrak biopsiyalari elektron mikroskopda ko'rilganda glomerulyar kapillyarlar bazal membranalarni bir tekis yupqalashuvi aniqlanadi. 2. Alport sindromini buyrak gipoplastik displaziyasiga bog'liq nefropatiya bilan farqlashda qiyinchiliklar paydo bo'lishi mumkin [21,40, 41]. Ammo buyrak gipoplastik displaziyasi bilan bog'liq nefropatiyaning progressiv variantida surunkali buyrak yetishmovchiligi tez rivojlanadi va nefrobiopsiyada ushbu patologiyaga xos bo'lgan strukturaviy dizembriogenez belgilari aniqlanadi [42,43]. 3. Klinik va nefrobiopsiyada aniqlangan intersitsial nefrit bosqichida oksalat-kalsiy kristalluriyasi bilan kechadigan metabolik nefropatiya bilan Alport sindromi qiyosiy tashxislanadi.

Prognozi. Alport sindromining prognozi kasallikning shakliga, va bemorning jinsiga bogʻliq boʻlib, surunkali buyrak yetishmovchiligining rivojlanishi ayollarga qaraganda erkaklarda koʻproq uchraydi.

Zamonaviy tashxis usullari. Oʻtgan asrning 70-yillariga kelib tadqiqotchilarning turli guruhlarini Flinter va boshqalar tomonidan ishlab chiqilgan eng koʻp qoʻllaniladigan Alport sindromi tashxisi mezonlarini taklif qildilar. Unga koʻra, Alport sindromi tashxisini qoʻyishda quyidagi 5 ta klinik va genetik mezonlardan 3tasi aniqlanishiga asoslanadi (2-jadval) [22,37]:

1. Oilada surunkali buyrak yetishmovchiligi, gematuriya, oʻlim kuzatilishi.
2. Oilada gematuriya yoki proteinuriya.
3. Nefrobiopattning elektron mikroskopda nefron koptokcha bazal membranasidagi oʻziga xos oʻzgarishlari.
4. Audiometriya boʻyicha eshitish qobiliyatini yoʻqotish (tugʻma emas).
5. Koʻrishning tugʻma patologiyasi (old lentikonus).

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 1 mezon yoki birnecha mezon birgalikda:			
Ikkilamchi	Gematuriya Proteinuriya(siydikda albumin/kreatinin>30g/g) KFT (Koptokcha filtratsiya tezligini) –pasayishi		
Qoʻshimcha	Yuqori tovushli neyrosensor karlik Koʻz gavxari oldingi lentikonusi Nuqtali retinopatiya		

Bemorlarda buyrak biopsiyasini amalga oshirish invaziv boʻlib, bolalarda turli noqulayliklarni keltirib chiqaradi [30]. Shuning uchun kasallikka toʻgʻri tashxis qoʻyish va davolash taktikasini tanlashda zamonaviy tashxis usullaridan

bo'lgan molekulyar-genetik tekshiruvni keng qo'llash talab etiladi [30,32]. 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[18,24].

Alport sindromi tashxisi jarayonida pediatr, nefrolog, urolog, genetik, oftalmolog va surdolog ishtirok etadilar. Tekshiruv davomida klinik simptomlarning paydo bo'lishi bolaning yoshi, gematuriya, proteinuriya mavjudligi yoki yaqin qarindoshlarida surunkali buyrak yetishmovchiligi tufayli o'lim xolati aniqlanganda Alport sindromiga shubxa qilish mumkin. Alport sindromi taqqosiy tashxisi asosan glomerulonefrit nefritik shaklini va ikkilamchi nefropatyalarni istisno qilishga qaratilgandir. Tashxisni tasdiqlash uchun quyidagilar amalga oshiriladi:

1 Fizikal tekshiruv.Teri va shilliq qavatlarning rangsizlanishi, mushak tonusini pasayishi, dizembriogeneznining tashqi va somatik belgilari – yuqori tanglay, oyoq qo'llar tuzilishdagi anomaliyalar, ko'zlar va ko'krak so'rg'ichlari orasidagi masofaning ortishi (gipertelorizm) aniqlanadi. Kasallikni dastlabki bosqichlarida arterial gipotenziya, keyingi bosqichida arterial gipertenziya kuzatiladi.

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

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

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

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

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

Zamonaviy davolash usullari. Adabiyotlardan ma'lum bo'lishicha, Alport sindromi bilan og'rigan 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 [39]. Shu sababli Alport sindromini nisbatan xavfsiz, arzon va keng tarqalgan dori vositalari bilan erta davolash orqali an'anaviy davo yo'nalishini tubdan o'zgartirish imkoniyatini yaratadi. Ma'lumki, inson buyraklarining Alport fenotipini yaxshi taqlid qiluvchi transgen Alportga chalingan sichqonlar modellarini yaratishga imkon berdi [25].

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 davolangan sichqonlar taxminan 20 haftagacha tirik qoldi, terapevtik samaradorlik 100%ni tashkil qildi. Davolangan 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 [25,26]. Ramipril terapiyasida sichqonlar yashash davomiyligini 100% ga, Kandesartan esa 38% ga ortishiga olib keldi.

Yuqoridagilarga asosan AAFI terapiyasi insonlarda Alport sindromi guruxlariga ko'ra tavsiya qilinadi ya'ni, (1) gematuriya va mikroalbuminuriya, (2) normal buyrak funksiyasidagi proteinuriya, (3) buyrak funksiyasining buzilishi [39]. 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

So'nggi yillarda Alport sindromining bolalarda qayd qilinish ko'rsatkichi yildan-yilga o'zgarishi, onaning yoshiga, homiladorlik davri patologiyalariga (toksikoz, tug'ruq asorati, buyrak, yurak-qon tomir va endokrin kasalliklar), yaqin qarindoshlik nikohiga, boladagi buyrak kasalliklariga (glomerulopatiyalar, pielonefrit, metabolik nefropatiyalar) va immun etishmovchilikka tubdan bog'liqligi ma'lum bo'ldi. 2. Alport sindromi tashxisida dizembriogenetik stigmlar (bo'rtgan qoshusti yoyi, ko'z va ko'krak

gipertelorizmi, chuqur tanglay, quloq suprasi nuqsoni, qo‘l-oyoq 1-2 barmoqlari orasidagi sandal bo‘shlig‘i, klinodaktiliya, sindaktiliya, buyraklar tug‘ma riviolanish nuqsoni) muxim o‘rin tutishi aniqlandi.

Adabiyotlar

1. 2022 - 2026 yillarga mo‘ljallangan yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risidagi 17.05.2022 yildagi 136 - son PF Farmoni.

2. Sog‘liqni saqlash sohasida ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam ko‘rsatish tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to‘g‘risida O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 27/09/2021 PQ-5199-sonli Qarori.

3. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 yil 12 iyuldagi “O‘zbekiston Respublikasi axolisiga nefrologiya va gemodializ yordami ko‘rsatish samaradorligini oshirish chora - tadbirlari to‘g‘risida” gi PQ-3846- sonli Qarori.

4. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 20 apreldagi PQ-2909-sonli “Oliy ta‘lim tizimini yanada rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi Farmoni.

5. 2017-2021 yillarda O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha xarakteristik strategiyasi to‘g‘risida O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoni. YU.M. Axmedov, J.E. Eshqobulov Bolalar nefro urologiyasi. Mognografiya. Toshkent – 2021.S-209-218 YU.M. Axmedov, J.E. Eshqobulov Bolalar nefro urologiyasi. Mognografiya. Toshkent – 2021.S-209-218

6. 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.

7. 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

8. Raxmanova L.K., Ganieva M.SH., Boltaboeva M.M., Raxmanov A.M. Osobennosti techeniya nefroticheskogo sindroma u detey s fonovoy patologiyey v usloviyax Ferganskoy dolini Re-health journal 2022. №2;136-140.

9. Atkin C.L., Gregory V.S., Border W.A. Alport syndrome. In: R.W. Schrier, C.M. Cottschalk (eds.) Diseases of the Kidney. 4th ed. Boston: Little 2005; 233(8)

10. Abrahamson D, Hudson B, Stroganova L et al. Cellular origins of type IV collagen networks in developing glomeruli. JASN 2009; 20:1471–1479. (9)

11. Barnett H.L., Schoeneman M., Bernstein J. et al. // Pediatric Kidney Disease // Ed. C.M. Edelmann. – Boston, 2009. – P.675.

12. Choi J, Na K, Bae S, Roh G. Anterior lens capsule abnormalities in Alport syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2005; 19:84–89.
13. Citirik M, Batman C, Men G et al. Electron microscopic examination of the anterior lens capsule in a case of Alport's syndrome. *Clin Exp Optom* 2007; 90:367–370.
14. Collar J.E., Ladva S., Cairns T.D. et al. Red cells traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2001; 59: 6: e2069—2072.(5)
15. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. C3 Glomerulonephritis/ CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. *Adv Exp Med Biol* 2013; 734: 189—196.
16. Deltas C., Gale D., Cook T. et al. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 8: 1221—1231..
17. Díez-del Hoyo F, Sanz-Ruiz R, Díez-Villanueva P et al. Anovel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014; 177(3):e133–134.
18. D'Agati VD. Podocyte growing pains in adaptive FSGS. *JASN* 2017; 28(10): 2825–2827.
19. Earl T, Khan L, Hagau D, Fernandez A. The spectrum of aortic pathology in Alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5):821–822.
20. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet* 2017; 92(1):34–44. (35)
21. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988; 2:1005–1007.
22. 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)
23. Gubler M.C. Diagnosis of Alport syndrome without biopsy. // *Pediatr.nephrol.* – 2007. –Vol.22. – P.621-625.
24. Gross O, Beirowski B, Koepke ML et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003.
25. Gross O, Licht C, Anders HJ et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012(5):494–501
26. 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)
27. 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.
28. Kashtan C, Segal Y, Flinter F et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11):3554–3560.

29. Kashtan CE, Ding J, Garosi G et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Work-ing Group. *Kidney Int* 2018; 93(5):1045–1051.
30. Kashtan CE, Ding J, Gregory M et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport Syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(1):5–11. Kashtan CE. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. *Pediatric Health Med Ther* 2013;4:41–45.
31. 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.
32. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet* 2015; 52(3):163–174.
33. Maga T.K., Nishimura C.J., Weaver A.E. et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: 1445—1460.
34. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4):1025–1032.
35. Tan R, Colville D, Wang Y et al. Alport retinopathy results from “severe” COL4A5 mutations and predicts early renal failure. *CJASN* 2010; 5:34–38. (20)
36. 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: 647.
37. Żurowska AM, Bielska O, Daca-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.
38. Karimdzhanov I.A, Rakhmanova L.K. Retrospective analysis of the diagnosis of community-accompany pneumonia in children. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023; 3(13):49-52.
39. Рахманова Л.К., Каримджанов И.А. Особенности продукции интерлейкина-2 при хронической болезни почек у детей на фоне иммунодиатеза. *Практическая медицина* 2019;17 (5):191-194.
40. Raxmanova L.K., Karimdjanov I.A. Immunopatogenetic feature of the development of chronic kidney disease in children. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2023;3(13):60-66.
41. Lola K. Raxmanova, Umida N. Karimova, Nigora A. Israilova, Kamola Z. Yaxyaeva Peculiarities of immunity in nephrotic syndrome in children with covid-19 against the atopic background. *Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*. 2021;32(2): 4391-4394.

42. Каримджанов И.А., Рахманова Л.К. Некоторые аспекты течения и лечения хронической болезни почек у детей. Журнал Детская медицина Северо-Запада. 2018;7(1):144-145.

43. Rakhmanova L.K., Karimova U.N. Журнал European Science Review. 2018:5-6:186-188.

44. Шагазатова Б. Х., Мирхайдарова Ф. С. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ //Студенческая научно-исследовательская лаборатория: итоги и перспективы. – 2019. – С. 114-115.

45. Shagzatova B. K. et al. SURGICAL METHODS OF OBESITY TREATMENTS FOR LOWERING BODY MASS INDEX //Central Asian Journal of Medicine. – 2022. – №. 1. – С. 21-27.

46. Нажмутдинова Д. и др. Современные возможности инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа //Журнал вестник врача. – 2014. – Т. 1. – №. 4. – С. 27-29.

47. Шагазатова Б. Х., Кудратова Н. А. MODERN APPROACHES TO DRUG TREATMENT OF OBESITY //ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2023. – Т. 3. – №. 1.

48. Шагазатова Б. Х., Кудратова Н. А. Бариатрическая хирургия в снижении индекса массы тела у лиц с ожирением : дис. – Ўзбекистон, Самарканд, 2023.