

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

ЮСУПОВ ШУХРАТ АБДУРАСУЛОВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Монография

Самарканд 2025

УДК: 616.62-003.7-575-084-08.053.5

Составители:

Юсупов Шухрат Абдурасулович - заведующий кафедрой детской хирургии
№1, Самаркандского государственного
медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Сатаев В. У. – профессор кафедры урологии, нефрологии и трансплантологии,
декан хирургического факультета Казанской государственной медицинской
академии, Россия, доктор медицинских наук

Юлдашев Б.А. – заведующий кафедрой 2 педиатрии Самаркандского
государственного медицинского университета, доцент, доктор медицинских
наук

В монографии изложены результаты анамнестических, клинических, лабораторные, биохимические, иммуногенетические, инструментальные и статистические исследований детей с уролитиазом в возрасте от 8 месяцев до 17 лет. Также даны молекулярно-генетическое исследование полиморфизма 3'-UTR T/C в гене урокиназы, 766 C/G гена фетуина и rs2853744 гена остеопонтина.

Монография предназначена для практических врачей – урологов, детских хирургов, нефрологов, генетиков, а также исследователей, занимающихся изучением клинико-генетических аспектов мочекаменной болезни у детей; может быть использована в процессе последиplomного обучения в магистратуре, клинической ординатуре по направлению детская хирургия.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|---|
| ВОЗ | – Всемирная организация здравоохранения |
| ВРП | – - высокий реабилитационный потенциал |
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| КТ | – компьютерная томография |
| ЛПУ | – лечебно-профилактическое учреждение |
| МКБ | – мочекаменная болезнь |
| МВС | – мочевыделительная система |
| НРП | – низкий реабилитационный потенциал |
| ПДРФ | – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| СамГМУ | – Самаркандский государственный медицинский университет |
| СРП | – средний реабилитационный потенциал |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ХБП | – хроническая болезнь почек |
| ХП | – хронический пиелонефрит |
| VDR | – рецептор витамина D |

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Предисловие..... | 6 |
| Введение..... | 8 |
| Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей с учетом молекулярно-генетических механизмов | 10 |
| Факторы риска и генетические основы уrolитиаза у детей..... | 11 |
| Генетические детерминанты и наследственные формы уrolитиаза..... | 19 |
| Подходы к лечению мочекаменной болезни в зависимости от факторов её возникновения и особенностей течения заболевания..... | 26 |
| Общая характеристика клинического материала..... | 31 |
| Методики и инструменты исследования уrolитиаза..... | 34 |
| Методы статистической обработки материала..... | 41 |
| Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма Fok-I гена рецептора витамина D (VDR)..... | 42 |
| Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма 3'-UTR T/C в гене урокиназы..... | 46 |
| Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма 766 C/G гена фетуина..... | 48 |
| Молекулярно-генетическое исследование rs2853744 гена остеопонтина..... | 51 |
| Клинико-генетические особенности при уrolитиазе у детей..... | 54 |
| Медико-генетические и лабораторные маркеры развития рецидивов МКБ у детей..... | 57 |
| Особенности клинического течения мочекаменной болезни у детей в зависимости от молекулярно-генетических и биохимических факторов..... | 63 |
| Хирургические методы лечения уrolитиаза у детей: современные подходы и перспективы..... | 67 |

| | |
|---|-----|
| Принципы метафилактики и диспансерного наблюдения детей с уролитиазом: современные стратегии и перспективы..... | 77 |
| Ближайшие и отдалённые исходы хирургического лечения уролитиаза у детей: клинико-прогностический анализ | 84 |
| Заключение)..... | 88 |
| Практические рекомендации..... | 104 |
| Список использованной литературы | 105 |

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время эпидемиологические исследования по всему миру свидетельствуют о значительном увеличении частоты заболеваний органов мочевой системы у детей. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодный рост заболеваемости уролитиазом у детей в течение последних 20 лет в Соединенных Штатах составил 6–10%, при этом среднегодовой уровень заболеваемости оценивается в диапазоне от 36 до 57 случаев на 100 000 детей. Поскольку у 40% детей диагноз устанавливается случайно (например, после первой или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей) из-за не специфичности симптомов, истинная распространенность заболевания может быть недооценена.

В настоящее время наблюдается увеличение случаев уролитиаза среди детей, что вызывает серьезную озабоченность в медицинском сообществе. Недостаточная изученность патогенетических процессов, специфика клинических проявлений, высокая вероятность рецидивов и осложнений подчеркивают необходимость улучшения методов раннего выявления и хирургического вмешательства. В мировой практике активно ведутся научные изыскания, направленные на изучение причин, факторов риска, механизмов развития, а также методов диагностики и дифференциальной диагностики детских заболеваний, включая мочекаменную болезнь. Особый акцент делается на разработку эффективных терапевтических стратегий. Важное место занимают исследования, связанные с поиском генетических маркеров, которые могут указывать на предрасположенность к уролитиазу, а также на совершенствование хирургических подходов к лечению.

В Республике Узбекистан проводится комплексная работа по развитию медицинской сферы, включая совершенствование методов ранней диагностики патологий мочевыделительной системы, улучшение лечения и профилактики заболеваний, что уже приносит определенные результаты. В числе приоритетных задач выделяется повышение эффективности и качества медицинской помощи, внедрение современных технологий диагностики и

лечения, развитие системы медицинской стандартизации и диспансерного наблюдения. В этом контексте изучение клинико-генетических особенностей мочекаменной болезни у детей, разработка стратегий предотвращения осложнений, а также совершенствование хирургических методов лечения являются важными направлениями, способствующими снижению уровня инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов.

Молекулярно-генетические методы, используемые для прогнозирования риска возникновения уролитиаза, позволяют выявить предрасположенность к заболеванию на любом этапе жизни, начиная с момента рождения, так как генетический профиль человека остается постоянным на протяжении всей жизни. Такой подход дает возможность определить склонность к развитию патологии еще до появления клинических симптомов или биохимических изменений, то есть на доклинической стадии. Чем раньше будут обнаружены генетические маркеры, указывающие на предрасположенность, тем более своевременными и эффективными могут быть профилактические мероприятия.

У пациентов с уже диагностированным уролитиазом анализ ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с рецидивирующими формами мочекаменной болезни, а также изучение фармакогенетических взаимодействий, позволит значительно повысить эффективность послеоперационной метафилактики, снижая вероятность рецидивов и улучшая индивидуализированный подход к лечению.

ВВЕДЕНИЕ

Целью научной работы являлось улучшение результатов хирургического лечения уролитиаза у детей в зависимости от клинико-генетических особенностей.

Для достижения поставленной цели были предусмотрены следующие задачи:

Оценить распределение генотипов полиморфных маркеров генов витамина D, остеопонтина, урокиназы и фетуина-А, ассоциированных с развитием уролитиаза у детей.

Определить медико-генетические и лабораторные маркеры, предрасполагающие к рецидивам мочекаменной болезни в детском возрасте.

Изучить эффективность предложенных методов хирургического лечения, усовершенствованной метафилактики и системы диспансерного наблюдения детей с уролитиазом.

Разработать критерии оценки реабилитационного потенциала детей с мочекаменной болезнью на различных этапах диспансерного наблюдения.

В данной монографии представлены результаты комплексного исследования, направленного на выявление молекулярно-генетических факторов, влияющих на развитие и течение уролитиаза у детей узбекской популяции. Проведенный анализ позволил установить, что носители генотипов Ff+FF гена VDR, TT+CT гена урокиназы и GG гена остеопонтина имеют повышенную предрасположенность к развитию мочекаменной болезни. Выявлены прогностические маркеры тяжелого течения заболевания, среди которых генотипы F/f+F/F гена VDR Fok I и G/T+T/T гена остеопонтина (rs2853744). Установлено, что уровень витамина D менее 20 нг/мл и концентрация сывороточного остеопонтина ниже 10,0 нг/мл могут служить индикаторами риска рецидива МКБ у детей.

Важной частью работы стало изучение эффективности различных методов хирургического лечения, в результате чего оптимизирована тактика оперативного вмешательства на основе молекулярно-генетического статуса пациента. Обосновано применение эндоскопических технологий для удаления камней в нижних мочевыделительных путях, что позволяет минимизировать инвазивность процедуры и снизить риск послеоперационных осложнений. Кроме того, проведенный анализ способствовал формированию новых подходов к метафилактике уролитиаза у детей. Разработаны критерии реабилитационного потенциала пациентов, что позволило усовершенствовать диспансерное наблюдение и повысить его эффективность.

Настоящая монография предназначена для урологов, детских хирургов, нефрологов, медицинских генетиков, а также исследователей, занимающихся вопросами персонализированной медицины. Представленные материалы будут полезны для врачей-практиков, научных сотрудников, преподавателей медицинских вузов, ординаторов и аспирантов, заинтересованных в современных аспектах диагностики, лечения и профилактики мочекаменной болезни у детей.

Авторы выражают надежду, что данная работа внесет вклад в совершенствование системы медицинской помощи детям с уролитиазом и поможет снизить распространенность и рецидивирование данного заболевания.

Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей с учетом молекулярно-генетических механизмов

Мочекаменная болезнь у детей представляет собой серьезную медицинскую проблему, обусловленную ростом заболеваемости, сложностью диагностики на ранних стадиях и высокой вероятностью рецидивов. Развитие заболевания связано с многофакторными причинами, включая генетическую предрасположенность, метаболические нарушения, особенности питания и экологические факторы. Современные достижения в области молекулярной генетики позволяют углубить понимание механизмов формирования камней, выявить предрасположенность к заболеванию и разработать персонализированные стратегии профилактики и лечения. В связи с этим изучение патогенеза, диагностики и терапии мочекаменной болезни с учетом молекулярно-генетических механизмов является актуальной задачей современной медицины. [48, 69].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о значительном увеличении частоты заболеваний мочевой системы у детей по всему миру. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодный прирост случаев уролитиаза среди детей в Соединенных Штатах составляет 6–10%, а среднегодовая заболеваемость достигает 36–57 случаев на 100 000 детей. В связи с тем, что до 40% диагнозов устанавливается случайно (например, после первичного эпизода или рецидива инфекции мочевыводящих путей) из-за неспецифической симптоматики, истинная распространенность заболевания может быть недооценена [16,54,60].

Рост числа случаев уролитиаза среди детей, недостаточная исследованность патогенетических процессов, специфика клинических проявлений, а также высокая частота рецидивов и осложнений указывают на актуальность улучшения методов раннего выявления заболевания,

оптимизации терапевтических стратегий и хирургических методов лечения [16,54,69].

В мировом научном сообществе активно проводятся исследования, направленные на изучение причин, факторов риска, механизмов развития, а также методов диагностики и лечения мочекаменной болезни у детей, что свидетельствует о высокой актуальности данной проблемы [23,156,160]. Особое внимание уделяется изучению генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к уролитиазу, что открывает возможности для выявления заболевания на доклинической стадии. Это, в свою очередь, позволяет разрабатывать персонализированные стратегии профилактики и лечения, направленные на снижение риска развития заболевания, минимизацию осложнений и улучшение качества жизни пациентов [53]. Раннее выявление генетической предрасположенности также способствует внедрению превентивных мер, что особенно важно в педиатрической практике для предотвращения прогрессирования патологии и снижения частоты рецидивов. [31].

В Узбекистане реализуется комплекс мер, направленных на совершенствование диагностики, лечения и профилактики патологий мочевыделительной системы, что соответствует общей стратегии повышения качества и доступности медицинской помощи. Ведутся научные исследования по изучению факторов, способствующих развитию уролитиаза, включая наследственные (68%) и экологические (86%) влияния, а также особенности питания и водного режима. Определено, что генетическая предрасположенность играет ключевую роль в развитии заболевания, а молекулярно-генетические методы позволяют прогнозировать риск возникновения уролитиаза с раннего возраста [78,106,172].

Научные достижения в области молекулярной генетики открывают новые перспективы в изучении патогенеза и персонализированном лечении уролитиаза. Выявление ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с рецидивирующими формами заболевания, а также исследование

фармакогенетических взаимодействий способствует повышению эффективности послеоперационной метафилактики. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области позволят не только улучшить раннюю диагностику и лечение уролитиаза у детей, но и снизить риск рецидивов и осложнений, повышая качество жизни пациентов [222].

Факторы риска и генетические основы уролитиаза у детей

Причина развития уролитиаза выявляется в 67–92,6% случаев. Факторы, способствующие его возникновению, делятся на экзогенные и эндогенные. К экзогенным относят экологические условия, образ жизни родителей, гинекологические осложнения у матери, климат, расовую и половую принадлежность ребенка, характер питания (избыточное потребление животного белка, высококалорийная диета) и прием лекарственных препаратов. Эндогенные факторы включают аномалии мочевыделительной системы, инфекции мочевых путей, метаболические нарушения, а также наследственность и генетическую предрасположенность [56,171,223].

Несмотря на значимость экзогенных факторов, современные исследования подтверждают, что основной детерминантой развития уролитиаза у детей является генетическая предрасположенность к метаболическим нарушениям, связанным с обменом камнеобразующих веществ. В отличие от взрослых, у детей влияние экологических и диетических факторов менее выражено. Однако условия проживания, образ жизни родителей, гинекологический анамнез матери и интеркуррентные заболевания ребенка могут способствовать аномалиям мочевыделительной системы, метаболическим нарушениям и развитию мочекаменной болезни [63,79,112].

Наследственная предрасположенность к уролитиазу становится все более значимой темой в современных научных исследованиях. Согласно данным, семейный анамнез заболевания выявляется у 46–83% пациентов, при этом географические различия играют существенную роль. Например, в Европе

частота наследственной предрасположенности составляет 12–33%, у детей Северной Америки – 33–69%, а в азиатских странах этот показатель достигает 83%. Ученые установили, что генетические факторы играют ключевую роль в развитии различных патологий, включая полигенные мембранопатии, врожденные и приобретенные энзимопатии, тубулопатии, метаболические нефропатии, а также моногенные формы нарушений обмена литогенных веществ. Эти данные подчеркивают важность дальнейшего изучения генетических механизмов, лежащих в основе уролитиаза, для разработки более точных методов диагностики, профилактики и персонализированного лечения [26, 27, 34, 42, 51, 69, 166].

В контексте мировых исследований акцент смещается на выявление специфических генетических маркеров, которые могут быть использованы для раннего выявления риска развития уролитиаза, особенно у детей. Это открывает новые перспективы для создания целевых профилактических программ и оптимизации терапевтических стратегий, что особенно важно в регионах с высокой распространенностью заболевания.

Современная урология располагает широким спектром методов удаления камней из почек и мочевыводящих путей, однако устранение камня не означает полного избавления от мочекаменной болезни. В связи с этим проблема метафилактики (профилактики рецидивов) остается актуальной. В настоящее время лечение уролитиаза в основном ориентировано на устранение симптомов, а не на причины его развития. Поэтому особый интерес представляет изучение полиморфных маркеров генов, таких как рецептор витамина D, остеокальцин, урокиназа, фетuin-A, интерлейкин-1 β и интерлейкин-18 у детей с мочекаменной болезнью и без нее [80,118,234].

Глубокое понимание молекулярных механизмов уролитиаза, включая идентификацию мутантных генов и их продуктов, может способствовать разработке более эффективных терапевтических стратегий. Исследования показывают, что наследственная предрасположенность в сочетании с

факторами окружающей среды оказывает значительное влияние на развитие метаболических нарушений, характерных для уролитиаза [32,56].

Реализация генетической предрасположенности к мочекаменной болезни связана с особенностями обменных процессов, нейрогуморальной регуляции и локальных факторов. Эпидемиологические и клинические исследования подтверждают значительную роль генетических факторов в патогенезе заболевания, что указывает на наличие специфических генов, ответственных за его развитие. Одним из ключевых кандидатов среди таких генов является ген рецептора витамина D. [30, 33, 32, 57, 47, 93, 171,196].

Зарубежные исследования показывают, что метаболические нарушения в обмене фосфора приводят к гипофосфатемии, которая часто сопровождается гиперкальциурией и мочекаменной болезнью. Такое нарушение было связано с двумя гетерозиготными мутациями в почечном белке, который транспортирует натрий фосфат, кодируемым геном NPT2a. Эти мутации были обнаружены у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нарушенной реабсорбцией фосфата в почках. Интересно, что другие генетические формы мочекаменной болезни, сопровождающиеся гипофосфатемией, были выявлены без мутаций в гене NPT2a. Эти расстройства связаны с повышенным уровнем активного витамина D, 1,25-дигидроксивитамина D, который способствует лучшему всасыванию кальция в кишечнике и снижению секреции паратиреоидного гормона. Такие изменения в кальциевом гомеостазе могут привести к гиперкальциурии и способствовать образованию камней в почках [1, 2, 33, 34, 36, 58, 60].

Несмотря на большое количество популяционных молекулярно-генетических исследований, молекулярно-генетические маркеры мочекаменной болезни у детей остаются недостаточно изученными [8, 9, 28, 33, 36, 42, 57]. Биохимический метод диагностики нарушений минерального обмена, в свою очередь, эффективен для выявления уже существующего заболевания, но в случае длительного патологического процесса изменения

обнаруживаются не у всех пациентов — только у половины или двух третей [35, 42, 52].

Молекулярно-генетический подход позволяет определить предрасположенность к болезни на ранних доклинических стадиях, до появления клинических или биохимических признаков заболевания. Чем раньше будет выявлен генетический маркер, тем более эффективными и своевременными окажутся меры профилактики.

При уже существующем заболевании мочекаменной болезни исследование ассоциации молекулярно-генетических маркеров с рецидивирующими формами уролитиаза и установление фармакогенетических взаимодействий могут повысить эффективность послеоперационной метафилактики. Раннее выявление предрасположенности к уролитиазу и эффективная послеоперационная профилактика способствуют снижению заболеваемости и значительному сокращению затрат на лечение и организацию лечебных мероприятий [53, 61].

Основными направлениями исследования мочекаменной болезни в мире являются выявление причин камнеобразования, разработка щадящих методов удаления конкрементов и адекватная метафилактика. Недавние достижения в области молекулярной генетики позволили глубже понять механизмы развития мочекаменной болезни, что открыло новую эру диагностики и лечения [171].

Реализация наследственной предрасположенности к уролитиазу, как правило, обусловлена генетически детерминированными структурными и функциональными особенностями обмена веществ, нейрогуморальной регуляции, а также местными факторами, такими как особенности работы органов мочевыделительной системы. Эпидемиологические и клинические исследования, проведенные зарубежными учеными, подчеркивают важную роль генетических факторов в развитии мочекаменной болезни, что позволяет выдвигать гипотезу о существовании конкретных генов, которые могут быть ответственны за её развитие.

Одним из таких генов, который привлекает внимание исследователей, является ген рецептора витамина D. Этот ген участвует в регуляции обмена кальция и фосфора, и его полиморфизмы могут влиять на склонность к образованию камней в почках. Дисфункция рецептора витамина D может нарушать нормальную минерализацию костей, а также способствовать гиперкальциурии — одному из основных факторов, способствующих образованию камней [48].

Однако, кроме этого, необходимо учитывать сложность и многогранность генетических механизмов, участвующих в развитии уролитиаза. Важно исследовать взаимодействие различных генов, которые могут влиять на метаболизм камнеобразующих веществ, таких как оксалаты, фосфаты, мочевая кислота, а также их связь с окружающей средой и индивидуальными особенностями пациента. Например, исследование взаимодействия генетических факторов с диетическими привычками, экологическими условиями или хроническими заболеваниями поможет не только глубже понять механизм развития уролитиаза, но и разрабатывать более эффективные методы диагностики и профилактики этого заболевания.

В последние годы исследования, посвященные роли гена рецептора витамина D (VDR) в развитии уролитиаза у детей, приобрели особую актуальность. Полиморфизмы гена VDR, такие как rs731236 и rs2228570, оказывают влияние на уровень витамина D в организме, что может быть связано с предрасположенностью к образованию камней в мочевыводящих путях [115,132,76].

В частности, полиморфизм rs2228570 приводит к замене аминокислоты в белке VDR, что может изменять его функциональные свойства. Это изменение может влиять на метаболизм кальция и оксалатов, что, в свою очередь, может способствовать образованию камней в почках. Однако необходимо отметить, что исследования в этой области продолжаются, и требуется дополнительное изучение для более глубокого понимания механизма влияния полиморфизмов гена VDR на развитие уролитиаза у детей. Понимание этих молекулярных

механизмов откроет новые возможности для диагностики, профилактики и лечения мочекаменной болезни у детей [76,101,139,182,213].

Роль гена рецептора витамина D (VDR) в развитии мочекаменной болезни (МКБ) у детей привлекает внимание исследователей. Недавние работы выявили связь между полиморфизмами гена VDR и предрасположенностью к уролитиазу.

В 2018 году на базе кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова А.Н. Низовым было проведено исследование, в котором изучалась частота различных генотипов гена VDR у пациентов с гиперкальциурией. Результаты показали, что у данной группы пациентов чаще встречались аллели G: G/G – 34,3%; G/A – 46,6%; A/A – 19,1%. Это свидетельствует о возможной связи между определёнными генотипами VDR и развитием гиперкальциурии, что может способствовать образованию камней в мочевыводящих путях.

В другом исследовании, проведённом на кафедре урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, была обнаружена ассоциация между однонуклеотидным полиморфизмом гена VDR (rs1540339) и развитием рецидивирующего кальций-оксалатного уролитиаза. Это подтверждает роль гена VDR в предрасположенности к данной форме МКБ.

Однако, несмотря на эти данные, вопрос о влиянии полиморфизмов гена VDR на развитие уролитиаза у детей остаётся недостаточно изученным. Необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования камней в мочевыводящих путях у детей, и для разработки эффективных методов диагностики и лечения, учитывающих генетическую предрасположенность.

В последние годы зарубежные исследования выявили связь между полиморфизмами гена рецептора витамина D (VDR) и повышенным риском развития уролитиаза у детей. Например, исследование, опубликованное в журнале *Frontiers in Genetics* в 2020 году, показало, что определённые

варианты гена VDR, такие как BsmI, FokI, TaqI и ApaI, ассоциируются с повышенной восприимчивостью к образованию камней в почках.

Другие исследования, например, работа, опубликованная в BMC Medical Genetics в 2019 году, также подтверждают связь между полиморфизмами гена VDR и риском развития нефролитиаза. Однако стоит отметить, что результаты исследований могут различаться в зависимости от популяции и методов исследования. Например, в российской популяции не было обнаружено ассоциации между полиморфизмом гена VDR (rs1540339) и уролитиазом. Таким образом, несмотря на наличие некоторых данных о связи между полиморфизмами гена VDR и уролитиазом у детей, необходимы дополнительные исследования для более глубокого понимания этой связи и её клинического значения [55].

Определение роли генетических факторов в развитии уролитиаза осложняется многофакторной природой заболевания. Это особенно ярко проявляется при формировании камней, полностью или частично состоящих из оксалата кальция. Процесс кристаллизации оксалата кальция в почках или мочевыводящих путях зависит от множества факторов, включая высокую концентрацию оксалата кальция в моче, наличие промоторов кристаллизации и снижение уровня ингибиторов кристаллизации. Большинство этих изменений либо генетически детерминировано, либо обусловлено влиянием внешних факторов [30, 48, 64, 152, 189]. У здоровых людей обмен оксалатов находится в равновесии. Однако даже при нормальных физиологических условиях моча перенасыщена оксалатом кальция, и даже незначительные нарушения гомеостаза оксалатов могут привести к дисбалансу и последующей кристаллизации. Если изменения в обмене оксалатов незначительны или неспецифичны, как это наблюдается при некоторых семейных формах уролитиаза, наследственные признаки могут маскироваться под влиянием внешних факторов, таких как диета, образ жизни или экологические условия. Это значительно затрудняет идентификацию генетических маркеров с помощью функционального или позиционного клонирования.

Современные исследования подчеркивают необходимость интеграции генетических, биохимических и эпидемиологических данных для более точного понимания механизмов развития уролитиаза. Особое внимание уделяется изучению взаимодействия между генетической предрасположенностью и внешними факторами, что может помочь в разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению заболевания. В частности, актуальным остается поиск новых генетических маркеров и их роли в регуляции метаболизма оксалатов, что открывает перспективы для ранней диагностики и предотвращения рецидивов мочекаменной болезни.

Генетические детерминанты и наследственные формы уролитиаза

Уролитиаз является многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют как генетические, так и внешние факторы. Генетическая предрасположенность играет ключевую роль в формировании метаболических нарушений, приводящих к образованию камней.

Оксалаты являются основным компонентом большинства почечных камней. Нарушения в метаболизме оксалатов, такие как первичная гипероксалурия, связаны с мутациями в генах *AGXT* (аланин-глиоксилат-аминотрансфераза), **GRHPR** (глиоксилат-редуктаза/гидроксипируват-редуктаза) и **HOGA1** (4-гидрокси-2-оксоглутарат-альдолаза) [1, 2]. Эти мутации приводят к накоплению оксалатов в организме и их повышенной экскреции с мочой, что способствует кристаллизации.

Нарушения в работе ионных каналов и транспортеров, таких как *CLCN5* (хлоридный канал 5) и *SLC34A1** (натрий-фосфатный котранспортер), могут приводить к дисбалансу электролитов и способствовать образованию камней [83, 114].

Уромодулин, остеопонтин и нефрокальцин являются ключевыми белками, предотвращающими кристаллизацию солей в моче. Мутации в генах,

кодирующих эти белки (например, UMOD, SPP1), могут снижать их активность, увеличивая риск камнеобразования [115, 216].

Наследственные формы уролитиаза часто связаны с моногенными нарушениями, которые передаются по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

Это редкое наследственное заболевание, вызванное мутациями в генах AGXT, GRHPR или HOGA1. Оно характеризуется избыточным синтезом оксалатов, что приводит к тяжелому нефролитиазу и почечной недостаточности [97, 218].

Цистинурия обусловлена мутациями в генах SLC3A1 и SLC7A9, которые кодируют белки, участвующие в транспорте цистина. Это приводит к повышенной экскреции цистина и образованию цистиновых камней [69, 110].

Это X-сцепленное заболевание, вызванное мутациями в гене *CLCN5*. Оно характеризуется гиперкальциурией, нефролитиазом и прогрессирующей почечной недостаточностью [101, 112].

Изучение генетических детерминант и наследственных форм уролитиаза открывает новые возможности для ранней диагностики, профилактики и персонализированного лечения. Интеграция генетических данных с клиническими и биохимическими параметрами позволяет разрабатывать целевые стратегии, направленные на снижение риска рецидивов и улучшение качества жизни пациентов. Дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять молекулярные механизмы заболевания и разработать инновационные подходы к его лечению.

Уролитиаз у детей представляет собой сложное и гетерогенное заболевание, клинические проявления которого варьируются в зависимости от возраста, пола, метаболических нарушений и генетической предрасположенности. В последние годы внимание исследователей все больше сосредоточено на изучении генетических факторов, которые могут влиять на клинический фенотип заболевания. Это особенно важно для

разработки персонализированных подходов к диагностике, лечению и профилактике уролитиаза у детей.

Клинические проявления уролитиаза у детей крайне разнообразны и могут включать бессимптомное течение, при котором заболевание выявляется случайно во время ультразвукового исследования, проводимого по поводу других патологий. Наиболее частым симптомом являются рецидивирующие боли в животе или пояснице, которые нередко ошибочно интерпретируются как проявление других заболеваний. Еще одним характерным признаком является гематурия — наличие крови в моче, которая может быть как видимой невооруженным глазом (макрогематурия), так и обнаруживаемой только при лабораторном анализе (микрогематурия). Часто уролитиаз сопровождается инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП), особенно при наличии обструкции мочевых путей. В случае движения камня по мочевыводящим путям может возникать почечная колика — острая и интенсивная боль. В тяжелых случаях заболевание может приводить к нарушению функции почек, включая развитие острой или хронической почечной недостаточности.

Эта гетерогенность клинического фенотипа обусловлена множеством факторов, включая состав камней, локализацию, размер, а также индивидуальные особенности метаболизма и генетической предрасположенности.

Наследственные формы заболевания часто связаны с моногенными нарушениями, которые могут влиять на клиническое течение и прогноз. Первичная гипероксалурия это наследственное заболевание, вызванное мутациями в генах AGXT, GRHPR или HOGA1, приводит к избыточному синтезу оксалатов и образованию кальций-оксалатных камней. У детей с первичной гипероксалурией часто наблюдается раннее начало заболевания, тяжелое течение и высокий риск развития почечной недостаточности (Norpe et al., 2015; Cochat et al., 2012). Цистинурия, обусловленная мутациями в генах SLC3A1 и SLC7A9, характеризуется образованием цистиновых камней. У таких пациентов часто отмечаются рецидивирующие камни, резистентные к

стандартной терапии, и высокий риск хронической болезни почек (Dello Strologo et al., 2002; Goodyer, 2004). Синдром Дента это X-сцепленное заболевание, вызванное мутациями в гене CLCN5, проявляется гиперкальциурией, нефролитиазом и прогрессирующей почечной недостаточностью. У детей с синдромом Дента часто наблюдаются низкорослость и рахит (Wrong et al., 1994; Hoopes et al., 2005).

В большинстве случаев уролитиаз у детей имеет полигенную природу, при которой множественные генетические варианты взаимодействуют с внешними факторами, такими как диета и образ жизни. Исследования последних лет выявили ассоциации между полиморфизмами в генах UMOD, SLC34A1 и CASR и повышенным риском развития уролитиаза (Tasic et al., 2011; Mo et al., 2004).

Современные исследования подчеркивают важность интеграции генетических данных в клиническую практику. Например, исследование Sas et al. (2020) показало, что у детей с семейным анамнезом уролитиаза чаще выявляются генетические мутации, связанные с нарушением метаболизма оксалатов и цистина. Другой метаанализ, проведенный Halbritter et al. (2021), продемонстрировал, что раннее генетическое тестирование у детей с уролитиазом позволяет выявить наследственные формы заболевания в 20–30% случаев, что значительно улучшает прогноз и тактику лечения.

Кроме того, исследования последних лет акцентируют внимание на роли эпигенетических механизмов в развитии уролитиаза. Например, изменения в метилировании ДНК и экспрессии микроРНК могут влиять на активность генов, участвующих в метаболизме литогенных веществ (Khan et al., 2020; Taguchi et al., 2021).

Клинический фенотип уролитиаза у детей крайне гетерогенен и зависит от сложного взаимодействия генетических и внешних факторов. Генетические исследования играют ключевую роль в понимании патогенеза заболевания, позволяя выявлять наследственные формы уролитиаза и разрабатывать персонализированные подходы к лечению. Дальнейшие исследования в этой

области помогут улучшить диагностику, профилактику и прогноз уролитиаза у детей.

Недостаточность аденинфосфорибозилтрансферазы (APRT-дефицит, МКБ 102600) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением и повышенной экскрецией 2,8-дигидроксиаденина (2,8-DHA), малорастворимого метаболита, который легко кристаллизуется в моче, способствуя образованию конкрементов и развитию нефролитиаза. Ген APRT, мутации которого вызывают эту патологию, расположен на хромосоме 16q22.2-23.2. Из-за схожести химической структуры и реактивности 2,8-DHA и кристаллов мочевой кислоты, а также рентгенонегативности их конкрементов, заболевание часто ошибочно диагностируется как уратный нефролитиаз, что нередко приводит к назначению неадекватного лечения.

Согласно исследованию Edvardsson et al. (2013), своевременная молекулярно-генетическая диагностика и определение ферментативной активности APRT играют ключевую роль в предотвращении прогрессирования заболевания и возможных осложнений, включая хроническую почечную недостаточность. Harambat et al. (2012) отмечают, что у детей с APRT-дефицитом часто наблюдаются рецидивирующие эпизоды нефролитиаза, что подчеркивает необходимость ранней диагностики. Williams et al. (2016) подчеркивают, что недостаточная осведомленность о заболевании среди клиницистов приводит к частым ошибкам в диагностике и, как следствие, к неадекватному лечению. Simmonds et al. (2020) разработали биохимические и генетические методы диагностики 2,8-DHA уролитиаза, которые позволяют точно идентифицировать заболевание и назначить соответствующую терапию. Vollee et al. (2010) сообщают, что применение ингибиторов ксантиноксидазы, таких как аллопуринол или фебуксостат, эффективно снижает уровень 2,8-DHA и предотвращает образование камней у пациентов с APRT-дефицитом.

В более поздних исследованиях, таких как работа Sahota et al. (2021), подчеркивается важность генетического скрининга членов семьи пациентов с APRT-дефицитом для выявления бессимптомных носителей и предотвращения возможных осложнений. Кроме того, исследование Kamatani et al. (2022) продемонстрировало, что новые мутации в гене APRT могут быть связаны с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, что требует индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

В связи с этим актуальность изучения распределения генотипов полиморфных маркеров гена рецептора витамина D (VDR) представляет значительный интерес в современной науке, поскольку эти полиморфизмы могут существенно влиять на различные аспекты здоровья человека. Рецептор витамина D играет ключевую роль в регуляции множества физиологических процессов, включая метаболизм костной ткани, иммунный ответ и эндокринные функции.

В исследовании Богряя и соавторов (2023) было показано, что полиморфизмы rs731236 и rs2228570 гена VDR влияют на уровень витамина D в крови у жителей Калининградской области. Авторы обнаружили, что определенные генотипы этих полиморфизмов ассоциированы с повышенным риском развития ожирения и сахарного диабета 2 типа .

Денисова и коллеги (2021) проанализировали связь между полиморфизмами гена VDR и риском развития наружного генитального эндометриоза и сахарного диабета 1 типа у женщин. Результаты показали, что определенные аллельные варианты гена VDR могут повышать предрасположенность к этим заболеваниям, что подчеркивает важность генетического тестирования в группах риска .

Козлов и соавторы (2022) исследовали распределение полиморфизмов гена VDR в популяциях Европейской части России и Приуралья. Они выявили значительные различия в частотах аллелей и генотипов между различными этническими группами, что может отражать адаптацию к различным климатическим условиям и уровням солнечной инсоляции .

Таким образом, изучение распределения генотипов полиморфных маркеров гена VDR имеет важное значение для понимания генетической предрасположенности к различным заболеваниям и разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению.

Подходы к лечению мочекаменной болезни в зависимости от факторов её возникновения и особенностей течения заболевания

Методы лечения мочекаменной болезни у детей подразделяются на консервативные и хирургические. Выбор подхода определяется такими факторами, как общее состояние ребенка, возраст, клинические особенности заболевания, размер и расположение конкремента, анатомо-функциональные характеристики почек и степень хронической почечной недостаточности. Консервативная терапия включает коррекцию образа жизни, диетические рекомендации и медикаментозное лечение, направленное на растворение или выведение камней. Хирургические методы, такие как дистанционная литотрипсия или чрескожная нефролитотрипсия, применяются при крупных или осложненных конкрементах. Решение о выборе метода лечения принимается индивидуально, с учетом всех перечисленных факторов [47,56,171].

Однако, поскольку МКБ чаще всего требует хирургического вмешательства, консервативное лечение не рассматривается как полноценная альтернатива удалению камня с использованием современных оперативных методов. Исключение составляют лишь камни, образующиеся из солей мочевой кислоты (ураты), которые можно растворить с помощью цитратных смесей [39,46,113].

Хирургическое лечение мочекаменной болезни включает традиционные открытые операции (пиелолитотомию, уретеролитотомию и др.), а также малоинвазивные методы, такие как дистанционная ударно-волновая

литотрипсия (ДЛТ), чрескожная нефролитолапаксия и эндоскопические вмешательства через мочевыводящие пути.

Выбор лечебной тактики определяется локализацией и размерами конкремента. Для камней, расположенных в средней и нижней трети лоханки, дистанционная литотрипсия (ДЛТ) и контактная литотрипсия показывают сопоставимую эффективность, особенно при размерах камней более 2 см. Если конкремент меньше 2 см, предпочтение обычно отдается ДЛТ. При нефролитиазе верхней трети лоханки контактная литотрипсия применяется реже из-за риска смещения камня вниз вместе с ирригационной жидкостью. В случае мочекаменной болезни у детей оптимальным вариантом может стать литолитическая терапия, эффективность которой при правильном подходе достигает 47%. Если растворение камней не дает результата, переходят к альтернативным методам лечения. При коралловидном нефролитиазе, несмотря на доступность ДЛТ и контактной литотрипсии, наиболее предпочтительным методом остается открытое хирургическое вмешательство, включая нефрэктомия или резекцию почки [171].

Лечение мочекаменной болезни без хирургического вмешательства основано на комплексном подходе, включающем медикаментозную терапию, коррекцию обменных процессов, специальное питание и воздействие на кровоснабжение органов мочевыделительной системы [30,55,61,222].

Выведение мелких, неосложненных камней из мочеточника возможно с помощью камнеизгоняющей терапии, особенно после дистанционной литотрипсии. В таких случаях применяются спазмолитики, нестероидные противовоспалительные препараты и растительные средства, способствующие расслаблению мочеточника и облегчению выхода камня [48,57,60,171].

При наличии инфекции мочевыводящих путей антибактериальная терапия подбирается индивидуально, с учетом результатов бактериологического исследования мочи и показателей функции почек [223].

Мочекаменная болезнь (МКБ) у детей представляет собой сложную патологию, обусловленную множеством факторов, включая генетическую предрасположенность, метаболические нарушения и особенности питания. Этиопатогенетическая терапия МКБ направлена на устранение причин и механизмов, способствующих образованию камней, что особенно важно в педиатрической практике.

Основными причинами развития МКБ у детей являются метаболические нарушения, такие как гиперкальциурия, гипероксалурия и гиперурикозурия. Эти состояния приводят к повышенной концентрации литогенных веществ в моче, способствуя кристаллизации и образованию конкрементов. Кроме того, инфекционные процессы в мочевыводящих путях и аномалии развития мочевой системы могут выступать дополнительными факторами риска (Назаров и др., 2019).

Коррекция метаболических нарушений: Для нормализации обмена веществ применяются диетические рекомендации и медикаментозная терапия, направленные на снижение концентрации веществ, способствующих камнеобразованию. Например, при гиперкальциурии рекомендуется ограничение потребления натрия и использование тиазидных диуретиков (Педиатрия, 2018).

Лечение инфекций мочевых путей: Хронические инфекции могут способствовать образованию струвитных камней. Антибактериальная терапия подбирается с учетом результатов посева мочи и чувствительности возбудителей к антибиотикам (Педиатрия, 2018).

Нормализация pH мочи: Поддержание оптимального уровня кислотности мочи предотвращает кристаллизацию солей. При уратных камнях показана алкализация мочи с помощью цитратных смесей, при оксалатных — назначение магния и витамина B6 (Бережной и др., 2020).

Использование фитопрепаратов: Растительные препараты обладают спазмолитическим, противовоспалительным и диуретическим действием,

способствуя выведению мелких конкрементов и предотвращению их образования (Бережной и др., 2020).

Дети относятся к группе высокого риска повторного камнеобразования. Поэтому после удаления конкрементов необходимо продолжать мониторинг метаболических показателей, соблюдать диетические рекомендации и, при необходимости, проводить медикаментозную коррекцию выявленных нарушений (Педиатрия, 2018). Этиопатогенетическая терапия МКБ у детей требует комплексного и индивидуального подхода, основанного на выявлении и коррекции факторов, способствующих камнеобразованию. Только такой подход позволит снизить риск рецидивов и обеспечить нормальное развитие ребенка [5, 6, 7, 9, 13, 16, 30, 33, 44, 45].

Существует множество методов избавления от камней почек и мочевыводящих путей. До последнего времени это заболевание лечилось преимущественно путем открытой, нередко повторной и травматичной операции, требующей определенного хирургического опыта и нередко сопровождающейся развитием осложнений. Лечение требовало длительного нахождения пациентов в стационаре и продолжительной реабилитации больных [121,178].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в лечении уретеролитиаза, особенно в области малоинвазивных методов. Одним из таких методов является контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ), которая позволяет эффективно разрушать камни в мочеточнике с минимальным риском для пациента. Разнообразие источников энергии и методов улучшает результаты лечения. Важным направлением в лечении уретеролитиаза является использование различных видов энергии, таких как пневматическая, ультразвуковая, электрогидравлическая, электроимпульсная и лазерная литотрипсия. Каждый из этих методов имеет свои особенности, которые позволяют выбирать наиболее подходящий вариант в зависимости от клинической ситуации (Sergienko et al., 2002).

Современные исследования показывают, что ультразвуковая литотрипсия является высокоэффективным методом разрушения камней, который характеризуется минимальной инвазивностью и хорошими результатами с точки зрения восстановительного периода. Он снижает риск осложнений и помогает быстро возвращать пациента к нормальной жизни (Urology Journal, 2020).

Пневматическая литотрипсия, основанная на пневматических импульсах, доказала свою эффективность при разрушении камней, особенно при определённых типах камней, и является предпочтительным методом для некоторых клинических случаев (Eucru, 2019).

Электроимпульсная литотрипсия, новая альтернатива электрогидравлическому методу, позволяет более точно и безопасно разрушать камни, минимизируя риск повреждения окружающих тканей. Такой подход снижает возможные послеоперационные осложнения, что делает его более предпочтительным для пациентов с большим количеством камней или камнями в сложных местах (Urology Journal, 2021).

Современные технологии позволяют минимизировать травматичность процедур и повысить эффективность лечения. Это снижает частоту осложнений, таких как миграция камня, перфорация мочеточника или развитие стриктуры мочеточника. Малоинвазивность и высокая точность методов лечения обеспечивают быстрое восстановление пациентов и уменьшают необходимость в повторных операциях (Eucru, 2021).

Тем не менее, с накоплением опыта и анализом долгосрочных результатов лечения уретеролитиаза с применением контактной деструкции было выявлено, что частота интраоперационных осложнений механического и травматического характера остаётся достаточно высокой, особенно у детей. В общей сложности такие осложнения наблюдаются в 10% случаев. Хирургическое лечение мочекаменной болезни у детей может сопровождаться различными осложнениями, такими как баллистический удар (3%), образование гематомы (3%), перфорация мочеточника (1%), надрыв (2%),

разрыв стенки и полный отрыв мочеточника (1%). Исследования показывают, что частота осложнений зависит от размера и локализации камня. Например, при камнях размером до 5 мм осложнения возникают редко, однако с увеличением диаметра конкремента частота интраоперационных осложнений значительно возрастает. Кроме того, при расположении камня в проксимальном отделе мочеточника риск осложнений выше. [130,31,48,50,57,60,171,222,223].

При проведении эндоскопической уретеролитотрипсии важно не только эффективно разрушить камень, но и минимизировать травматическое воздействие на стенку мочеточника. Однако, несмотря на соблюдение стандартных протоколов, у некоторых пациентов возникают осложнения, причины которых до конца не изучены. Возможно, их частота зависит от множества факторов, таких как мощность литотриптера, биомеханические характеристики различных участков мочеточника, прочность и химический состав камня, а также состояние свёртывающей системы крови и иммунной функции пациента. Биомеханические свойства мочеточника могут варьировать в зависимости от возраста пациента, анатомического уровня мочеточника и генетически обусловленных особенностей соединительной ткани, что также влияет на риск осложнений при проведении процедуры (Sergienko et al., 2002; Urology Journal, 2021).

Общая характеристика клинического материала

Исследование проведено в рамках прикладного проекта «Разработка новых методов лечения и профилактики мочекаменной болезни у детей с учётом генетического фактора» (научный руководитель – профессор А.М. Шамсиев) комитета по координации развития науки и технологий при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

Анализ распространенности мочекаменной болезни (МКБ) у детей проводился на основе данных, полученных из Специализированной детской хирургической клиники Самаркандского государственного медицинского

университета под руководством профессора Ж.А. Шамсиева за период 2012–2020 гг.

Исследование проходило в три этапа. На первом этапе была проведена ретроспективная оценка частоты встречаемости и рецидивов уролитиаза. В рамках анализа изучены 356 историй болезни детей в возрасте от 1 до 18 лет, перенесших хирургическое вмешательство по поводу МКБ в период с 2008 по 2012 гг. Для оценки эффективности лечения и его долгосрочных результатов были проанализированы данные 238 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 1–5 лет после операции.

На втором этапе обследовано 200 детей в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, которые были разделены на контрольную и исследовательскую группы. В исследовательскую группу вошли 100 детей, у которых была диагностирована мочекаменная болезнь; контрольную группу составили 100 детей, не имеющих МКБ и госпитализированных для небольших плановых оперативных вмешательств. 200 детям обеих групп проведено комплексное обследование.

На третьем этапе проведены оценки эффективности комплексного хирургического лечения уролитиаза у детей, включающего оптимизированную метафилактику и диспансерное наблюдение. Вместе с тем проведена разработка критериев реабилитационного потенциала детей с мочекаменной болезнью после хирургического лечения на этапах диспансерного наблюдения.

Нами за период 2021–2023 гг. обследовано 100 детей в возрасте от 8 месяцев до 18 лет (средний возраст $13,4 \pm 0,8$ лет), из них мальчиков было 67, девочек – 33 (в соотношении 1,7:1).

С целью статистического сравнения получаемых показателей исследуемых в работе детей нами сформирована контрольная группа (КГ) из 100 практически здоровых детей в возрасте 8 месяцев - 18 лет, средний возраст – $13,4 \pm 0,6$ лет.

В таблице 1 представлены данные о распределении больных по возрасту в рассматриваемых группах.

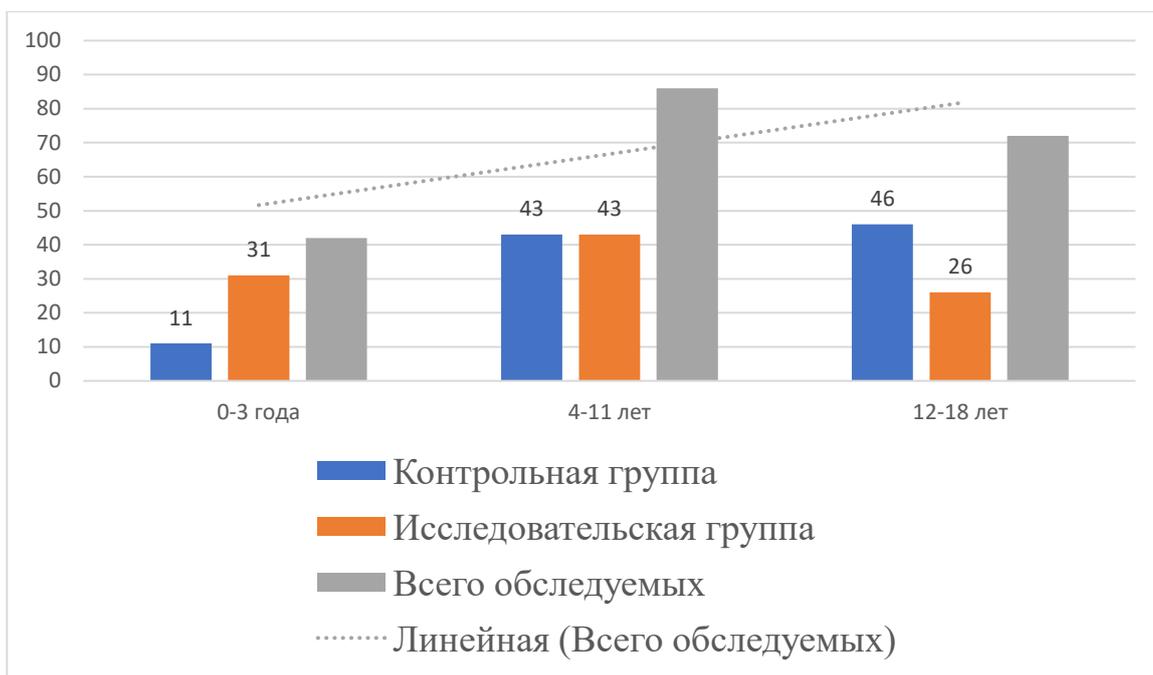


Рис. 1 Распределение больных с МКБ и здоровых детей по возрасту, абс.

Распределение детей с мочекаменной болезнью и здоровых участников по возрастным категориям (рис.1). В исследовании приняли участие 200 детей, разделенных на две группы: контрольную (здоровые дети) и исследовательскую (дети с мочекаменной болезнью, МКБ). Каждая группа включала по 100 человек. Анализ проводился в трех возрастных категориях.

Распределение по возрасту: 0-3 года: В контрольной группе 11 детей (11%), тогда как в исследовательской группе их число почти в три раза больше — 31 ребенок (31%). В целом на эту возрастную категорию приходится 21% участников (42 ребенка). 4-11 лет: Эта возрастная группа является самой многочисленной в обеих группах, составляя 43% от общего числа участников (86 детей, по 43% в каждой группе). 12-18 лет: В контрольной группе 46 детей (46%), тогда как в группе с МКБ их 26 (26%). Общая доля детей в этом возрасте составляет 36% (72 ребенка).

Наибольшее число детей зарегистрировано в средней возрастной категории (4-11 лет), что составляет 43% от всех участников. В младшей

возрастной группе (0-3 года) число детей с МКБ значительно превышает количество здоровых детей (31% против 11%), что может свидетельствовать о более раннем выявлении заболевания. В подростковом возрасте (12-18 лет) тенденция меняется: в контрольной группе здоровых детей больше (46%), чем детей с МКБ (26%).

Данные свидетельствуют о том, что мочекаменная болезнь чаще диагностируется у детей в возрасте до 11 лет, с пиком выявляемости в раннем детском возрасте. Диагнозы верифицировали по стандартным критериям на основании жалоб, тщательно собранного анамнеза, давности процесса, объективного и лабораторно-инструментальных обследований.

Критерии включения в исследование. Пациента включали в исследование, если:

констатировали общие и местные жалобы, выявлялась «классическая» история развития заболевания, характерная для исследуемой патологии в каждой группе;

на момент первичного объективного осмотра и лабораторно-инструментальных обследований обязательно определялись два и более симптома уролитиаза, характерных для исследуемой патологии;

на момент осмотра отсутствовали признаки острого воспалительного заболевания дыхательных путей или каких-либо еще органов и систем;

отсутствовали состояния, ограничивающие использование применяемых в работе методов исследования.

Критерии исключения из исследования. Пациента исключали из исследования в случае:

выявления на рентгенографии, КТ или МСКТ аномалий или пороков формирования органов мочевой системы;

наличия любой патологии эндокринной системы;

наличия любой другой формы заболеваний органов мочевой системы, кроме включенных в исследование;

возникновение в течение исследования и терапии острого воспалительного заболевания дыхательных путей или каких-либо органов и систем;

необходимости дополнительной терапии в виду сопутствующей патологии;

отказа пациента от планируемого обследования согласно дизайну обследования пациента или предлагаемого лечения;

наличие острой инфекционной патологии.

Всем 100 больным проведен комплекс клинико-лабораторного обследования.

В диагностике мочекаменной болезни требует выделения таких групп риска как дети с длительной лейкоцитурией и гематурией, дети с гипотрофией, дети, которые жалуются на боль в животе. Именно среди таких детей есть дети с мочекаменной болезнью. В результате применения УЗИ во время профилактических осмотров детей с перечисленными жалобами диагностируют камни в почках, мочевом пузыре. Камни мочеточников при УЗИ, как правило, не визуализировались, их наличие предполагалось на основании изменений - расширение чашечно-лоханочной системы почки. Основное значение в диагностике мочекаменной болезни имеет рентгенологическое исследование: обзорная рентгенография, различные варианты экскреторной урографии.

На обзорной рентгенограмме выявляли и дифференцировали тени фосфатов, карбонатов, оксалатов. Часть конкрементов - ураты, цистиновые, белковые, холестериновые камни - на рентгенограммах не проявляются, поскольку они являются рентгеннегативными. С помощью экскреторной урографии устанавливают наличие камня в почке или мочевых путях, его величину, положение, степень проходимости мочеточников, состояние чашечно-лоханочной системы, наличие пороков развития почек и мочеточников. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) выявлена у 2 больных.

Больным была проведена необходимая предоперационная подготовка, продолжительность которой зависела от локализации и количества конкрементов, наличия обструкции и морфологических изменений в почках.

Методики и инструменты исследования уролитиаза

В исследовании применялись анамнестические, клинические, антропометрические, лабораторные, инструментальные методы исследования.

Анамнестический метод обследования подразумевал активный сбор общего семейного анамнеза с акцентом на течение беременности и наличие патологии мочевыделительной системы (МВС) у родителей. Также скрупулезно изучали анамнез жизни ребенка и анамнез течения диагностированной патологии.

Антропометрическое исследование включало в себя точное определение веса в кг. и роста в см. до десятых долей, а также вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = m / h^2$, (1), где m – масса тела в килограммах, а h – рост в метрах.

Таблица 2

Интерпретация показателей ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ

| Z-значение | ИМТ к возрасту |
|-------------------|----------------------------------|
| Ниже -3 | БЭНП/истощение тяжелой степени |
| Ниже -2 | БЭНП/истощение умеренной степени |
| Ниже -1 | Риск БЭНП/истощение |
| 0 (медиана) | Норма |
| Выше +1 | Риск избыточного веса |
| Выше +2 | Избыточный вес |
| Выше +3 | Ожирение |

По рекомендациям ВОЗ, при отметке показателя ИМТ за пределами кривой $-2SD$ результат расценивали как дефицит массы тела, ожирение ИМТ $+2,0$ и более SDS ИМТ, избыточная масса тела соответствует пределу $+1,0-2,0$ SDS ИМТ норма – $1,0$ SDS ИМТ [209].

При клиническом обследовании оценивали общее состояние больных, акцентируя внимание на синдромы и симптомы, свойственные патологии МВС, состояние кожи, видимых слизистых оболочек, внутренних органов и артериального давления.

Для оценки функционального состояния почек использовали пробу Зимницкого с анализом суточной мочи, что позволило оценить концентрационную способность почек. Количество форменных элементов в мочевом осадке определяли по методу Каковского-Аддиса. Лабораторные исследования крови и мочи проводились в соответствии с методиками, описанными в руководстве И.Е. Тареевой (2000).

Биохимические показатели крови, такие как остаточный азот, мочевины, креатинин, общий белок, кальций, неорганический фосфат, остеокальцин и витамин D, анализировали с использованием автоматического анализатора Merilyzer AutoQuant 100i (Индия).

Лабораторные исследования были выполнены в отделении клинко-лабораторной диагностики Специализированной детской хирургической клиники СамГМУ. Всем 200 пациентам провели общий анализ крови и мочи, а также биохимические исследования крови, включая определение уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина, остаточного азота, мочевины и общего белка. Дополнительно выполнено бактериологическое исследование мочи по стандартной методике.

Все исследования выполнялись в соответствии с методическими рекомендациями по применению унифицированных клинко-лабораторных методов. Бактериологическое исследование мочи проводили путем посева на накопительную среду по методу Гольда.

Для идентификации кокковой культуры из накопительной среды делали пересев на желточно-солевой агар, агар Эндо и на среду Сабуро. В ходе бактериологического исследования мочи также определяли чувствительность микробных штаммов к антибактериальным препаратам.

Для диагностики использовались следующие инструментальные методы: ультразвуковая сонография (УЗС), обзорная и экскреторная урографии, а также компьютерная томография (КТ) по показаниям. Ультразвуковое исследование органов брюшинного пространства было выполнено всем 200 пациентам с использованием аппаратов ALOKA-500-SSD (Япония) и SIEMENSE SONOLINE SI-450 (Нидерланды). Исследования проводились с применением линейных датчиков частотой 3,5; 5,5 и 7,5 МГц в режиме реального времени.

Рентгенологические методы диагностики, включая обзорную и экскреторную урографию (ОУ и ЭУ), были проведены 100 пациентам с уролитиазом на аппарате EDR 750B с рентгенотелевизионной установкой (производство Венгрия). В отдельных случаях, по показаниям, выполнялись антеградная и инфузионная экскреторная урография. Все рентгенологические исследования проводились в соответствии с общепринятыми методиками.

Компьютерная томография (КТ) выполнялась на аппарате General Electric 2 All Model HI Speed (США) только тем пациентам с мочекаменной болезнью (МКБ), у которых традиционные рентгенологические методы оказались недостаточно информативными. КТ была проведена 12 пациентам с множественными или множественными конкрементами.

Иммуногенетические исследования генов проводились в лаборатории геномики Института биоорганической химии (ИБОХ) Академии наук Республики Узбекистан (АН РУз). У всех 200 пациентов обеих групп был осуществлен забор образцов крови. Процедура проводилась с согласия участников исследования. Венозная кровь в объеме 1 мл собиралась в 0,5 мл раствора цитрата натрия и хранилась при температуре -20°C для последующего анализа.

Для генетических исследований у пациентов с МКБ проводится забор венозной крови. У всех участников исследования (в данном случае 200 пациентов) кровь берется в объеме 1 мл с использованием антикоагулянта (например, цитрата натрия) для предотвращения свертывания. Образцы хранятся при температуре -20°C для сохранения целостности ДНК до момента анализа.

Выделение ДНК

Выделение ДНК из образцов крови проводится с использованием стандартных методов экстракции. Наиболее распространенными являются:

- Фенол-хлороформный метод: основан на разделении фаз, где ДНК переходит в водную фазу, а белки и другие примеси остаются в органической.
- Использование коммерческих наборов для выделения ДНК: например, на основе силикатных мембран или магнитных частиц, что позволяет быстро и эффективно выделить ДНК высокой чистоты.

Оценка качества и концентрации ДНК

После выделения ДНК проводится оценка ее качества и концентрации с помощью спектрофотометрии (измерение оптической плотности при длинах волн 260 нм и 280 нм) или флуориметрии. Чистая ДНК имеет соотношение оптической плотности 260/280 в пределах 1,8–2,0.

Генетический анализ

Для изучения генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к МКБ, применяются следующие методы:

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР): позволяет амплифицировать специфические участки ДНК для дальнейшего анализа.
- Секвенирование ДНК: используется для определения нуклеотидной последовательности генов, связанных с МКБ, таких как гены, регулирующие метаболизм кальция, оксалатов или мочевой кислоты.

- Генотипирование: метод, позволяющий выявить полиморфизмы или мутации в генах, которые могут быть ассоциированы с развитием мочекаменной болезни.

Статистический анализ данных

Полученные генетические данные анализируются с использованием биоинформатических и статистических методов. Это позволяет выявить значимые ассоциации между определенными генетическими вариантами и риском развития МКБ.

Интерпретация результатов

Результаты генетических исследований интерпретируются в контексте клинических данных пациента. Это помогает определить индивидуальные факторы риска, разработать персонализированные подходы к профилактике и лечению МКБ.

Таким образом, выделение ДНК и проведение генетических исследований при МКБ включают комплекс методов, направленных на изучение молекулярно-генетических основ заболевания, что способствует улучшению диагностики и терапии.

С целью оценки влияния генов IL-1, IL-18 на функциональные особенности течения МКБ также изучена их экспрессия.

У 100 детей с уролитиазом проведена комплексная реабилитационная терапия после выписки из стационара по следующей схеме: оротат калия (из расчета 10-20 мг на кг массы тела ребенка) или метилурацил (по 0,75 г в сутки), применение иммуномодуляторов (циклоферон по схеме), назначение витамина D (при его недостаточности и дефиците в лечебных дозах, при его нормальном содержании в профилактической дозе) назначение диетотерапии.

Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием методов вариационной статистики. Для анализа применялись программы Microsoft Office Excel 2019 и STATISTICA 12.6 (Dell, США, 2015).

В ходе обработки рассчитывались средние значения, среднее квадратическое отклонение (σ) и средняя арифметическая ошибка ($M \pm m$).

Для оценки статистической значимости различий между группами использовались как параметрические, так и непараметрические методы. Среди параметрических критериев применялся t-критерий Стьюдента, а среди непараметрических — критерий Манна–Уитни. Анализ качественных признаков осуществлялся с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат).

Частота встречаемости признаков оценивалась с помощью непараметрического частотного анализа, включая расчет критерия Фишера и χ^2 с поправкой Йетса. Корреляционные связи между изучаемыми показателями определялись с использованием коэффициентов корреляции Спирмена и Фишера, с построением корреляционных матриц. Для углубленного анализа взаимосвязей применялись методы кластерного и логистического регрессионного анализа.

Сила влияния прогностических факторов или факторов риска оценивалась с помощью метода отношения шансов (ОШ).

Статистическая значимость результатов (P) определялась при 95% доверительном интервале и классифицировалась следующим образом:

высокая значимость — $P < 0,001$, средняя значимость — $P < 0,01$, низкая (предельная) значимость — $P < 0,05$, незначимая (недостоверная) — $P > 0,05$.

Таким образом, статистическая обработка данных включала комплекс методов, обеспечивающих достоверность и точность полученных результатов.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма Fok-I гена рецептора витамина D (VDR)

Fok I полиморфизм во втором экзоне гена VDR обусловлен заменой тимина на цитозин (ATG@ACG) в первом из двух сайтов инициации трансляции в положении 3663 (AC004466), что приводит к синтезу укороченного на три аминокислоты белка (трансляция начинается со второго сайта инициации, лежащего на три кодона ниже), активность которого в 17 раз

выше, чем у удлиненного варианта [18]. Аллель, детерминирующий синтез рецептора витамина D (427 аминокислот), обозначается как *f, тогда как более короткого варианта рецептора (424 аминокислоты) - VDR*F.

Аллельный вариант VDR*F*f был ассоциирован с частотой 74% с проявлениями уролитиаза у исследованной группы пациентов, частота встречаемости *f аллеля в исследовательской группе составила 119 против частоты *F-аллеля 81 (табл. 3). В группе контроля частота *f аллеля составила 144, а *F-аллеля 56. Частота встречаемости *f и *F аллелей в исследовательской группе пациентов составляла 59,5 % и 40,5%, в контрольной выборке 72,0% и 28,0% соответственно. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития МКБ у носителей *F аллеля был достоверно в 1,8 раза выше, чем у носителей аллеля *f ($\chi^2=6,8$; $P=0,01$; $OR=1,8$; 95% CI 1,14- 2,7)

Частота распределения генотипов f/f, F/f и F/F составила: 20,0%, 74,0% и 6,0% – в исследовательской группе и 72,0%, 26,0% и 2,0% – в контрольной группе. Обнаружено, что частота встречаемости генотипа f/f достоверно выше в группе детей контрольной группы (72,0%), чем у детей с МКБ (20,0%).

Таблица 3

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена VDR в группах обследованных детей

| Группа | Частота аллелей | | | | | Частота распределения генотипов | | | | | |
|--------------------------------|-----------------|-----|------|----|------|---------------------------------|----|-----|----|-----|---|
| | *n | f | | F | | f/f | | F/f | | F/F | |
| | | *n | % | *n | % | n | % | n | % | n | % |
| Исследовательская группа n=100 | 200 | 119 | 59,5 | 81 | 40,5 | 20 | 20 | 74 | 74 | 6 | 6 |
| Контрольная группа, n=100 | 200 | 144 | 72,0 | 56 | 28,0 | 72 | 72 | 26 | 26 | 2 | 2 |

Примечание: *n – число обследованных хромосом; n – число обследованных лиц

Показатель соотношения шансов OR составил <1 ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=0,5$; 95% CI 0,30- 0,95), что делает генотип гомозиготный f/f - генотип по

полиморфному маркеру Fok I гена VDR маркером пониженного риска развития МКБ у детей (протективный эффект), тогда как гомозиготный FF - генотип по полиморфному маркеру Fok I гена VDR является неблагоприятным генотипом и увеличивает риск развития уролитиаза в 3 раза ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$; $OR=2,5$; 95% CI 1,0- 6,01).

Сравнительный анализ распределения частот сочетаний генотипов FF+F/f Fok I гена VDR также констатировал статистически достоверные различия в исследовательской группе и контроля (80,0% и 28,0% соответственно; $\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=1,9$; 95% CI 1,04-3,31) (рис. 1).

Генотипы FF и F/f Fok I гена VDR достоверно ассоциируются с формированием МКБ (более агрессивным) поведением и являются маркером повышенного риска развития уролитиаза у детей (неблагоприятные генотипы).

Известно, что кальциевый уролитиаз ассоциирован с генотипом VDR*F*F. У лиц с данным генотипом достоверно чаще оказываются проявления мочекаменной болезни в раннем возрасте, у носителей VDR*f*f генотипа ассоциация с развитием уролитиаза достоверно более низкая, а у лиц, гетерозиготных по VDR*F*f генотипу - промежуточные.

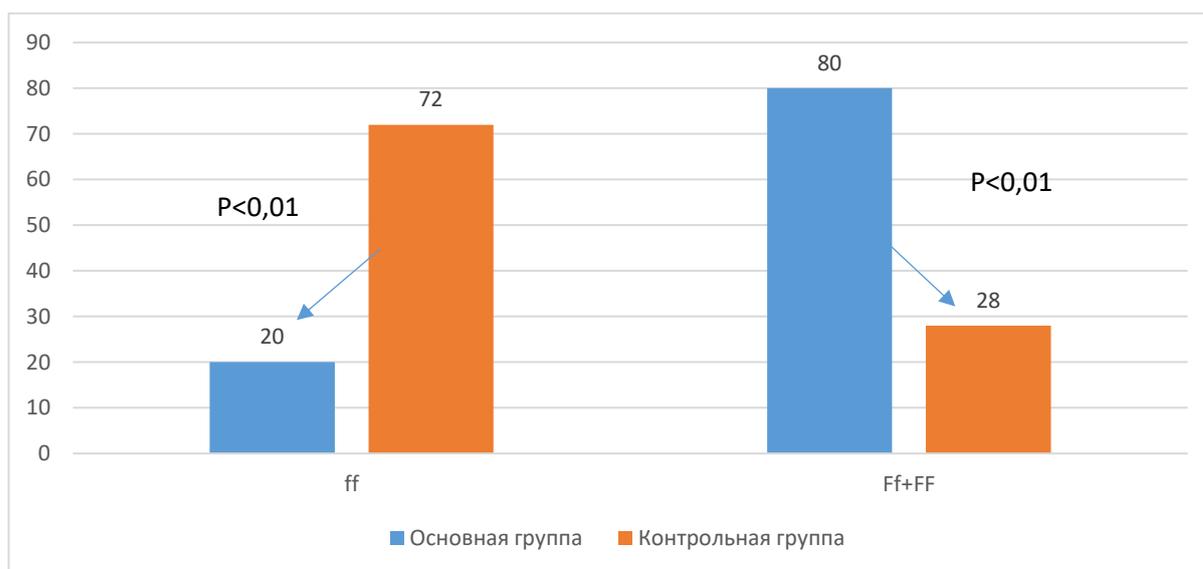


Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфизма Fok I гена VDR в контрольной группе и у больных уролитиазом

Анализ частот генотипов гена VDR показал, что распределение анализируемых генотипов у детей в узбекской популяции соответствует распределению Харди-Вайнберга (ПХВ) ($\chi^2=5,14$; $p=0,03$) (табл. 3).

Таким образом, сравнительный анализ распределения частот генотипов Fok1 полиморфизма гена VDR выявил статистически значимую ассоциацию аллеля F у детей с уролитиазом, по сравнению с детьми контрольной группы. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что наличие генотипов Ff+FF доказывает достоверно высокий риск развития МКБ у детей. Этот показатель может служить критерием для прогнозирования развития рецидивов уролитиаза.

Так же нами было проанализировано наличие генетических ассоциаций генотипов гена VDR в зависимости от дисметаболических нарушений в моче у детей с уролитиазом (табл. 4).

Таблица 4

Распределение частот генотипов полиморфизма Fok I гена VDR в зависимости от вида дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом

| Вид дисметаболических нарушений | f/f, n=20 | | Ff+FF, n=80 | | Статистические данные |
|---------------------------------|-----------|------|-------------|------|--|
| | n | % | n | % | |
| оксалатурия, n=62 | 2 | 10,0 | 60 | 75,0 | $\chi^2=2.7$; $P=0.1$; $OR=2.2$; 95% CI 0.84- 5.87 |
| уратурия, n=19 | 9 | 45,0 | 10 | 12,5 | * $\chi^2=4.8$; $P=0.03$; $OR=0.5$; 95% CI 0.26- 0.94 |
| фосфатурия, n=5 | 2 | 10,0 | 3 | 3,8 | * $\chi^2=4.7$; $P=0.03$; $OR=2.0$; 95% CI 1.06- 3.84 |
| смешанная, n=14 | 7 | 35,0 | 7 | 8,7 | * $\chi^2=5.9$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.11- 2.85 |

Как видно из представленных данных (табл. 4) при наличии у ребенка с МКБ Ff+FF полиморфизма гена Fok I гена VDR в 75,0% случаях встречается оксалатурия, тогда как в наименьшем проценте фосфатурия – 3,8%, и смешанные камнеобразующие вещества – 8,7%.

Таким образом, полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что генотипы Ff+FF полиморфизма Fok I гена VDR вносит свой вклад в детерминацию нарушений, способствующих развитию МКБ.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма 3'-UTR T/C в гене урокиназы

Ген урокиназы кодирует урокиназный активатор плазминогена, который является сериновой протеиназой. Данный ген синтезируется в большинстве случаев в клетках почек. Урокиназа способствует расщеплению плазмогена в плазмин, что в свою очередь стимулирует выработку фибринолиза. По данным некоторых авторов урокиназа играет главную роль в формировании мочевых камней [42].

При анализе распределения вариантных генотипов полиморфизма 3'-UTR T/C гена урокиназы было установлено статистически значимое $p=0,03$ по общей модели наследования, $p=0,01$ по доминантной модели наследования, увеличение частоты встречаемости монозигот T/T и гетерозигот C/T у больных по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля (рис. 2).

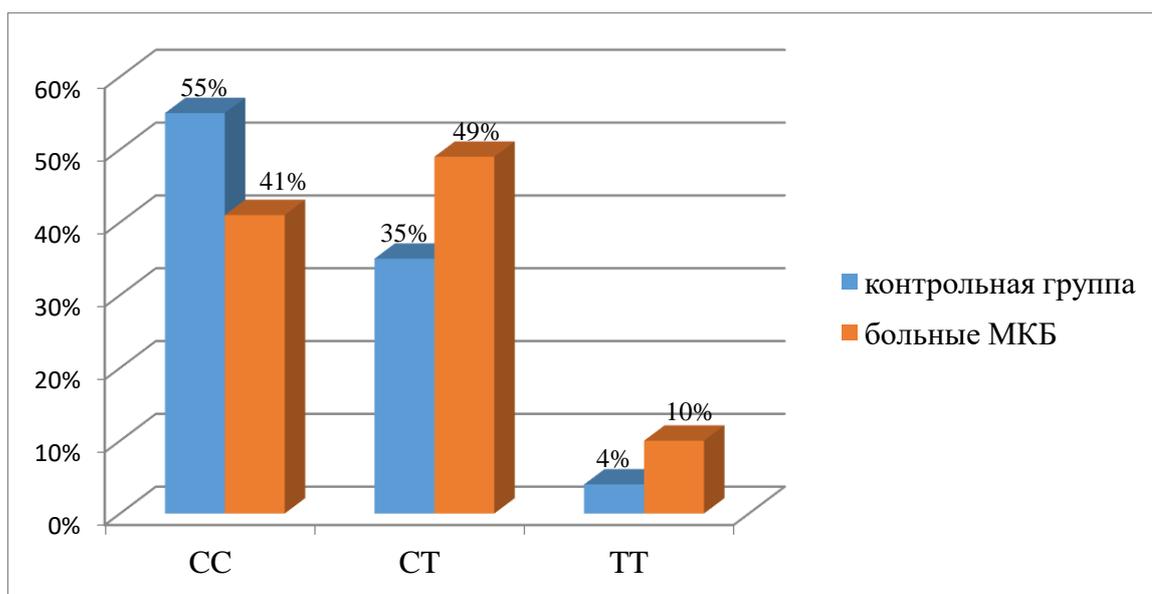


Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфизма гена урокиназы в контрольной группе и у больных МКБ

Как видно из таблицы 5 частота встречаемости монозигот Т/Т у детей с МКБ в 2,5 раза чаще, чем у детей контрольной группы ($\chi^2=6,77$; OR-2,50; $p=0,03$). Детей с гетерозиготным генотипом С/Т в исследовании выявлялись в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,77$; OR-1,62; $p=0,03$).

Доминантной моделью исследования для детей с МКБ является С/Т+Т/Т с достоверным превалированием генотипа Т/Т гена урокиназы.

Таблица 5

Результаты статистического анализа генетической ассоциации генотипов гена урокиназы в группах обследованных детей

| Модель наследования | Генотипы | МКБ | Контроль | χ^2 | P | OR | |
|---|----------|-------|----------|----------|------|-------|-----------|
| | | n=100 | n=94 | | | знач. | 95% CI |
| Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2) | С/С | 41% | 59% | 6,77 | 0,03 | 0,49 | 0,28-0,87 |
| | С/Т | 49% | 37% | | | 1,62 | 0,91-2,87 |
| | Т/Т | 10% | 4% | | | 2,50 | 0,76-8,27 |
| Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1) | С/С | 41% | 59% | 5,94 | 0,01 | 0,49 | 0,28-0,87 |
| | С/Т+Т/Т | 59% | 41% | | | 2,03 | 1,15-3,60 |

При установлении влияния доминантного генотипа полиморфизма 3'-UTR Т/С гена урокиназы в зависимости от дисметаболических нарушений, нами установлено, что наиболее чаще у носителей аллеля Т ($\chi^2=6,8$; $P=0,01$; OR=1,8; 95% CI 1,14-2,7) встречается высокая частота уратурии, так же, как и при носительстве гетерозиготного С/Т генотипа и гомозиготного Т/Т генотипа изучаемого полиморфизма гена урокиназы (табл. 6).

Таблица 6

Распределение частот генотипов полиморфизма 3'-UTR Т/С гена урокиназы в зависимости от дисметаболических нарушений у детей

с уролитиазом

| Вид дисметаболических нарушений | С/С, n=41 | | С/Т+Т/Т, n=59 | | Статистические данные |
|---------------------------------|-----------|------|---------------|------|---|
| | n | % | n | % | |
| оксалатурия, n=62 | 27 | 43,5 | 35 | 56,5 | $\chi^2=1,0$; P=0,3; OR=0,6; 95% CI 0,277- 1,516 |
| уратурия, n=19 | 3 | 15,8 | 16 | 84,2 | $\chi^2=3,0$; P=0,08; OR=1,7; 95% CI 0,92- 3,2 |
| фосфатурия, n=5 | 3 | 60,0 | 2 | 40,0 | $\chi^2=2,0$; P=0,2; OR=1,7; 95% CI 0,79- 3,67 |
| смешанная, n=14 | 8 | 57,1 | 6 | 42,9 | $\chi^2=1,8$; P=0,2; OR=2,1; 95% CI 0,69- 6,69 |

Таким образом, полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что генетические варианты полиморфизма гена урокиназы маркируемого как 3'-UTR Т/С вносят вклад в детерминацию нарушений способствующих развитию уролитиаза у детей.

Было обнаружено, что при носительстве гетерозиготного С/Т генотипа и гомозиготного Т/Т генотипа полиморфизма гена урокиназы, у детей с МКБ в моче установлена более высокая концентрация уратов.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма 766

С/Г гена фетуина

Фетуин представляет собой циркулирующий кальций-регуляторный гликопротеин, который ингибирует внескостную кальцификацию. Низкое содержание фетуина в периферической крови ускоряет процесс минерализации, что приводит к патогенетическому механизму развития МКБ.

Ген, кодирующий как Fetuin-A, локализован в хромосоме человека в положении 3q27 [159], а геномная структура состоит из семи экзонов и шести интронов [145]. Ген фетуина-А является высокополиморфным, и были идентифицированы различные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP). Одним из этих SNP является изменение С/Т в положении 742 (rs4917), которое приводит к миссенс-мутации (Т248 М). Другой SNP в гене Fetuin-A представляет собой замену 766 С/Г (rs4918), которая приводит к миссенс-

мутации Thr256Ser [145]. Более того, сообщалось, что уровни фетуина-А в сыворотке крови коррелируют с определенными SNP в гене AHSB; а SNP фетуина-А 766 C/G ассоциирован со сниженными циркулирующими уровнями фетуина-А [183].

При анализе собственного материала мы установили (табл. 7), что у детей с МКБ частота встречаемости монозигот G/G отсутствует, а гетерозиготный C/G вариант встречается в 22% случаях, что в 1,5 раза чаще, чем в контроле ($\chi^2=6,77$; OR-2,50; p=0,03).

Таблица 7

Результаты статистического анализа генетической ассоциации полиморфизма 766 C/G гена фетуина в группах обследованных детей

| Модель наследования | Генотипы | МКБ | Контроль | χ^2 | P | OR | |
|---|----------|-------|----------|----------|------|-------|------------|
| | | n=100 | n=94 | | | знач. | 95% CI |
| Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2) | C/C | 78% | 85% | 1,56 | 0,46 | 1,59 | 0,76-3,31 |
| | C/G | 22% | 15% | | | 0,63 | 0,30 -1,31 |
| | G/G | 0% | 0% | | | 0,96 | 0,02-48,85 |
| Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1) | C/C | 78% | 85% | 1,94 | 0,07 | 1,04 | 0,02-53,07 |
| | C/G+ G/G | 22% | 15% | | | 0,96 | 0,02-48,84 |

Детей с гетерозиготным генотипом C/G в исследовании выявлялись в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=1,56$; OR-0,63; p=0,46).

Анализируя полученные нами данные, мы пришли к выводу, что распределения частот генотипов полиморфизма 766 C/G гена фетуина не выявил достоверно значимых различий между группой больных детей с МКБ и контрольной группой (рис. 3).

Таким образом, для развития уролитиаза полиморфизм 766 C/G гена фетуина не играет основную медико-генетическую роль в патогенетическом механизме развития данной патологии. С учетом того, что 766 C/G гена

фетуина многие молекулы и белки, вероятно, участвуют в ингибировании нежелательного перенасыщения и кристаллизации оксалата кальция. Кроме того, фетуин также является мощным ингибитором кальцификации сосудов, и эта активность белка частично обусловлена образованием фетуин-минерального комплекса. Он обратимо образует комплексы с кальцием и фосфором и увеличивает их растворимость в сыворотке крови.

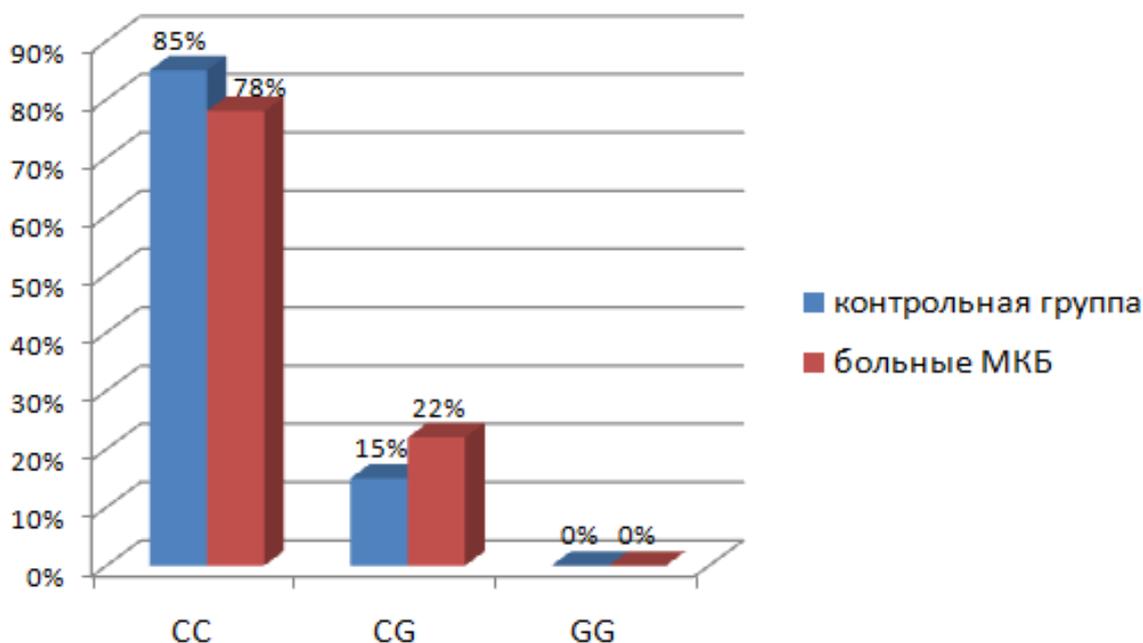


Рис. 3. Распределение частот генотипов полиморфизма 766 C/G гена фетуина в контрольной группе и у больных с МКБ

Учитывая вышеизложенное нас заинтересовал вопрос о распределении частот генотипов полиморфизма 766 C/G гена фетуина у больных с МКБ в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом (табл. 8). Как видно из представленных данных гетерозиготный полиморфизм C/G 766 C/G гена фетуина достоверно чаще встречается у детей с высокой концентрацией в моче фосфора ($\chi^2=7,81$; OR-2,68; $p=0,03$) и при смешанных формах уролитиаза у детей ($\chi^2=5,48$; OR-2,04; $p=0,01$).

При высоком содержании мочевой кислоты у детей с МКБ регистрируются в большинстве случаев монозигота C/C полиморфизма 766 C/G гена фетуина.

Таблица 8

Распределение частот генотипов полиморфизма 766 C/G гена фетуина в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом

| Вид дисметаболических нарушений | Генотипы | | | | χ^2 | P | OR | |
|---------------------------------|-----------|------|---------------|------|----------|------|-------|-----------|
| | C/C, n=78 | | C/G+G/G, n=22 | | | | знач. | 95% CI |
| | n | % | n | % | | | | |
| оксалатурия, n=62 | 51 | 65,4 | 11 | 50,0 | 0,485 | 0,45 | 0,63 | 0,30-1,32 |
| уратурия, n=19 | 17 | 21,8 | 2 | 9,1 | 6,85 | 0,03 | 2,48 | 0,78-2,86 |
| фосфатурия, n=5 | 2 | 2,6 | 3 | 13,6 | 7,81 | 0,03 | 2,68 | 0,85-3,21 |
| смешанная, n=14 | 8 | 10,3 | 6 | 27,3 | 5,48 | 0,01 | 2,04 | 1,21-3,64 |

Таким образом, нами установлено, что наличие гомозиготного полиморфизм C/C 766 C/G гена фетуина характерно для МКБ с высоким содержанием мочевой кислоты и фосфора.

Молекулярно-генетическое исследование rs2853744 гена остеопонтина

Еще одной причиной, способствующей камнеобразованию, может быть уменьшение содержания в моче протеинов - ингибиторов агрегации и кристаллизации. Одним из таких протеинов является остеопонтин/ уропонтин. Как было показано, у больных с МКБ изменен синтез этого белка, что ассоциируется с мутациями rs2728127; rs2853744; rs11730582; rs11439060; rs28357094; rs112661; rs1126772; rs9138 гена OPN/SPP1 [108].

Появляется все больше данных о том, что макромолекулярные белки, особенно остеопонтин, могут играть важную роль в модуляции и развитии мочекаменной болезни [82]. Остеопонтин, также называемый секретиремым фосфопротеином 1, представляет собой макромолекулярный гликопротеин с плеотропной экспрессией и функцией [115, 137]. В почках почечные эпителиальные клетки продуцируют остеопонтин с последующей секрецией в мочу как ее нормальная макромолекулярная составляющая [201]. Гипотеза о том, что остеопонтин может играть решающую роль в модуляции образования камней в почках, подтверждается многими наблюдениями [113; 119; 139].

Исследования на клеточных культурах *in vitro* и на животных моделях с нокаутом *SPP1 in vivo*, доказали важную роль остеопонтинина в различных фазах образования почечных камней, включая зарождение кристаллов, агрегацию, удержание, адгезию к почечным эпителиальным клеткам и образование камней [116, 196]. Вместе с тем, проведены исследования ассоциаций генов-кандидатов, демонстрирующих связь полиморфизмов *SPP1* и мочекаменной болезни в разных этнических группах [174, 204].

Ген остеопонтинина на хромосоме 4q21-25 демонстрирует множество функциональных полиморфизмов в промоторных/кодирующих областях, которые могут влиять на экспрессию/активность остеопонтинина [91]. Также были проанализированы на предмет потенциальной связи с мочекаменной болезнью в различных этнических группах [174,204, 91,96.], однако полученные результаты были противоречивы.

При анализе распределения вариантных генотипов полиморфизма rs2853744 гена остеопонтинина в контрольной группе и у больных МКБ (табл. 9) было установлено статистически значимое ($p=0,03$ по общей модели наследования, $p=0,008$ по рецессивной модели наследования) увеличение частоты встречаемости монозигот *G/G* у больных (53%) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля (34%).

Таблица 9

Результаты статистического анализа генетической ассоциации rs2853744 гена остеопонтинина в группах обследованных детей

| Модель наследования | Генотипы | Исследовательская группа | Контрольная группа | χ^2 | P | OR | |
|---|----------|--------------------------|--------------------|----------|------|-------|-----------|
| | | n=100 | n=94 | | | знач. | 95% CI |
| Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2) | G/G | 53% | 34% | 7,16 | 0,03 | 2,18 | 1,22-3,90 |
| | G/T | 36% | 52% | | | 0,52 | 0,29-0,92 |
| | T/T | 11% | 14% | | | 0,77 | 0,33-1,82 |

| | | | | | | | |
|---|----------|-----|-----|------|-------|------|-----------|
| Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1) | G/G | 53% | 34% | 7,07 | 0,008 | 2,18 | 1,22-3,90 |
| | G/T+ T/T | 47% | 66% | | | 0,46 | 0,26-0,82 |

Так же нами было проанализировано наличие генетических ассоциаций генотипов гена остеопонтина в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом (табл. 10).

Таблица 10

Распределение частот генотипов полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом

| Вид дисметаболических нарушений | G/G, n=53 | | G/T, n=36 | | T/T, n=11 | |
|---------------------------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| оксалатурия, n=62 | 31 | 58,5 | 26 | 72,2 | 5 | 45,5 |
| уратурия, n=19 | 11 | 20,8 | 4 | 11,1 | 4 | 36,4 |
| фосфатурия, n=5 | 2 | 3,8 | 2 | 5,6 | 1 | 9,1 |
| смешанная, n=14 | 9 | 17,0 | 4 | 11,1 | 1 | 9,1 |

Как видно из представленных данных при наличии у ребенка с МКБ монозиготы G/G полиморфизма гена остеопонтина в 58,5% случаях встречается оксалатурия, тогда как в наименьшем проценте фосфатурия – 3,8%, а в 17,0% - смешанный.

При гетерозиготном G/T полиморфизма гена остеопонтина в 72,2% случаях отмечается оксалатурия, в наименьшем проценте фосфатурия (5,6%).

Уратурия в большинстве (36,4%) случаев отмечается при наличии монозиготы T/T полиморфизма гена остеопонтина у детей с уролитиазом, по отношению к другим генотипам полиморфизма гена остеопонтина.

Таким образом, в узбекской популяции генотипы Ff+FF гена VDR, генотипы TT и CT гена урокиназы и генотип GG гена остеопонтина являются генетическими маркерами предрасположенности к развитию уролитиаза в зависимости от дисметаболических нарушений в моче. Отдельно хочется

выделить гетерозиготный полиморфизм C/G 766 C/G гена фетуина, который достоверно чаще встречается у детей с высокой концентрацией в моче фосфора и при смешанных формах уролитиаза.

Клинико-генетические особенности при уролитиазе у детей

В результате проведенного анализа медико-генетических исследований дети с уролитиазом (n=100) были выделены в две группы. Первую группу составили 80 пациентов с доминантной моделью наследования; вторую группу – 20 детей без доминантной модели наследования (табл. 11).

Таблица 11

Распределение детей с МКБ в зависимости от выявленных неблагоприятных генотипов

| Неблагоприятные генотипы | Наличие неблагоприятных генотипов | | Без неблагоприятных генотипов | |
|---|--|----------|--------------------------------------|----------|
| | n | % | n | % |
| FF+ F/f - генотип полиморфизма FokI гена VDR | 80 | 80 | 20 | 20 |
| C/T+T/T - генотип полиморфизма 3'-UTR T/C гена урокиназы | 59 | 59 | 41 | 41 |
| C/G+ G/G - генотип полиморфизма 766 C/G гена фетуина | 22 | 22 | 78 | 78 |
| G/T+ T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина | 47 | 47 | 53 | 53 |

В 73,7% случаях установлено сочетание неблагоприятных генотипов среди детей первой группы.

Изучение анамнестических данных по наследственной отягощенности показало (рис. 4), что в первой группе отягощенность по МКБ составила 37,5% (30 из 80), при этом по материнской линии наиболее чаще 60,0% (18 из 30 родителей).

Во второй группе наследственная отягощенность по уролитиазу среди родственников первой линии родства отмечалась в 2 раза реже и составила 15% (3 из 20; P<0,05).

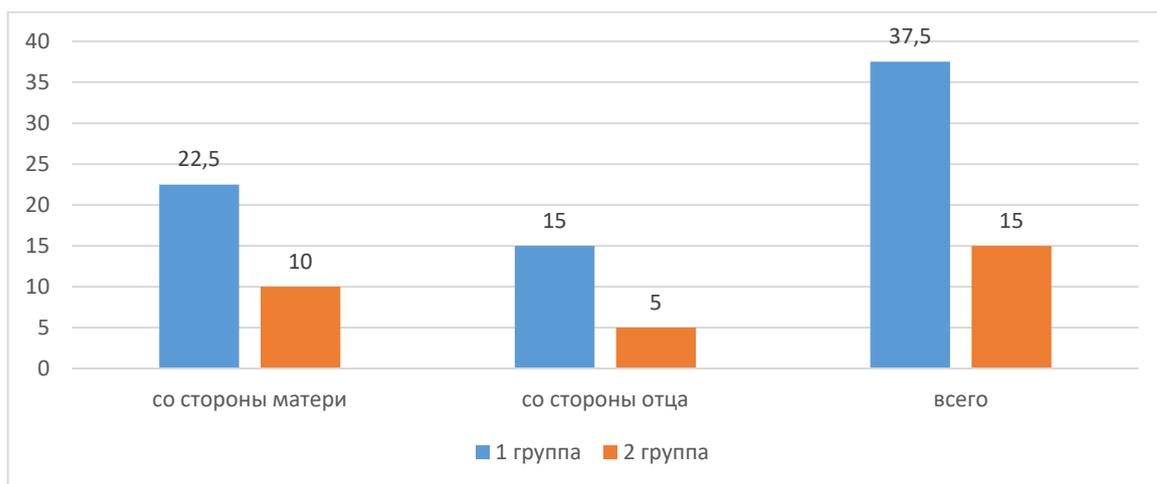


Рис. 4. Частота встречаемости наследственной отягощенности по уролитиазу

Скорее всего, возможные причины такой связи – это передача именно материнской митохондриальной ДНК при зачатии, а также передача пищевых привычек матери ребенку.

Встречаемость жалоб среди пациентов в обеих группах представлена в таблице 12.

Таблица 12

Встречаемость жалоб среди пациентов исследуемых групп

| Жалобы и синдромы | I группа (n=80) | | II группа (n=20) | | Достоверность данных, P |
|--------------------------------|-----------------|----------|------------------|-----------|-------------------------|
| | Абс | % | Абс | % | |
| болевого абдоминальный синдром | 60 | 75,0±5,2 | 11 | 55,0±11,2 | >0,05 |
| болевого поясничного синдром | 55 | 68,7±4,5 | 10 | 50,0±6,7 | >0,05 |
| макрогематурия | 52 | 64,7±4,6 | 8 | 40,0±10,9 | <0,01 |
| дизурический синдром | 46 | 57,5±4,8 | 7 | 35,0±11,1 | >0,05 |
| астеновегетативный синдром | 45 | 56,3±5,5 | 7 | 35,0±10,7 | >0,05 |
| утренняя пастозность век | 42 | 52,5±5,5 | 6 | 30,0±10,2 | <0,05 |
| сухость кожных покровов | 41 | 51,3±5,6 | 5 | 25,0±9,7 | <0,01 |
| гипертермия | 35 | 43,7±5,5 | 5 | 25,0±9,7 | >0,05 |

Как видно из представленных данных, дети с МКБ и наличием неблагоприятных генотипов достоверно чаще предъявляли жалобы на боли в

животе и пояснице ($P<0,05$), макрогематурия ($P<0,01$) и дизурический синдром ($P<0,01$).

На дальнейшем этапе нами были проанализированы антропометрические данные детей в зависимости от выявленных неблагоприятных генотипов по развитию МКБ.

Антропометрические измерения и анализ среднестатистического уровня развития детей с уролитиазом в сравнительном аспекте со стандартами ВОЗ, показали, что уровень физического развития как девочек, так и мальчиков в большинстве случаев соответствовали показателям медианы (табл. 13).

Как видно из представленных данных низкую массу тела в пределах (-) 1 СО - (-) 2 СО имели 22,5% детей в первой группе ($P<0,05$). Половина детей второй группы (50,0%) находились в пределах показателей (-) 1 СО – 0, то есть ниже стандартных отклонений.

Таблица 13

Процент соответствия показателей массы тела, длины тела и ИМТ стандартным отклонениям у детей с МКБ в зависимости от выявленных неблагоприятных генотипов (n=100)

| | Масса тела | | | | Рост | | | | ИМТ | | | |
|------------------------|-----------------|------|-----------------|----|-----------------|------|-----------------|----|-----------------|------|-----------------|----|
| | 1 группа (n=80) | | 2 группа (n=20) | | 1 группа (n=80) | | 2 группа (n=20) | | 1 группа (n=80) | | 2 группа (n=20) | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| (-) 2 СО - (-) 3 СО | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 15 | 1 | 5 | 3 | 3,7 | 0 | 0 |
| (-) 1 СО - (-) 2 СО | 18 | 22,5 | 3 | 15 | 15 | 18,7 | 1 | 5 | 17 | 21,3 | 3 | 15 |
| (-) 1 СО - 0 | 22 | 27,5 | 10 | 50 | 21 | 26,3 | 7 | 35 | 25 | 31,3 | 7 | 35 |
| Медиана | 21 | 26,3 | 4 | 20 | 24 | 30 | 9 | 45 | 24 | 30,0 | 8 | 40 |
| 0 - (+) 1 СО | 19 | 23,7 | 3 | 15 | 8 | 10 | 2 | 10 | 11 | 13,7 | 2 | 10 |
| (+) 1 СО - (+) 2 СО | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

У 26,3% детей с МКБ первой группы показатели массы тела соответствовали нормам ВОЗ, тогда как среди детей второй группы этот процент составил 20,0%, достоверных данных не отмечалось. У 23,7% детей

первой группы с МКБ отмечаются признаки избыточной массы тела в пределах 0 - (+) 1 СО, тогда как во второй группе – у 15%.

Показатели роста также имели свои принципиальные особенности у детей с МКБ, так при сравнительном анализе со стандартами ВОЗ у 30% детей в первой группе длина тела соответствовала данным медианы, тогда как во второй группе этот процент составил 45%. Большинство детей с МКБ имели отклонения в показателях длины тела в сторону низкорослости, причем в первой группе низкие показатели длины тела встречались чаще (33,7%), чем у детей из второй группы (10,0%).

У 24,0% детей с МКБ в первой группе отмечается белково-энергетическая недостаточность питания (БЭНП) разной степени, тогда как во второй группе – в 15% случаях. В остальных случаях отмечаются показатели ИМТ, находящиеся в области -1СО до +1СО, что соответствует нормальным показателям.

Таким образом, при МКБ у детей с выявленными неблагоприятными генотипами отмечается низкорослость и развитие БЭНП умеренной и легкой степени наиболее часто, чем у детей с благоприятными генотипами.

Медико-генетические и лабораторные маркеры развития рецидивов МКБ у детей

Выявление генетических факторов уролитиаза позволяет сформировать группы риска пациентов, у которых при определенных условиях вероятно появление первичных очагов кристаллизации. После оперативного удаления уролитов у детей с наследственным фактором, метафилактические мероприятия для предотвращения рецидивов заболевания должны проводиться под более пристальным контролем. У таких детей риск развития рецидива на 50% выше, чем у пациентов, не имеющих наследственной предрасположенности.

В данной подглаве нами проведен анализ характерных медико-генетических маркеров при развитии рецидивов уролитиаза у детей. В основу

исследования положены данные 100 детей с МКБ, из которых у 12 отмечались рецидивы данного заболевания.

Таким образом, для сравнительного анализа созданы две группы: первая группа – 88 детей без рецидива МКБ с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет ($5,6 \pm 3$ лет); вторая группа – 12 детей с рецидивирующим уролитиазом, длительность заболевания в среднем составила – 9,3 лет.

Из всех обследованных нами детей у 47 (47,0%), в ходе комплексного урологического обследования был выявлен калькулезный гидронефроз, причем у детей с рецидивами он встречался в 55,0% случаях.

Полученные данные сравнительного анализа частоты встречаемости наиболее значимых генетических маркеров для прогнозирования рецидива камнеобразования, представлены в таблице 14.

Таблица 14

Распределение частот генетических маркеров развития рецидива камнеобразования у детей (%)

| Гены | Генотипы | Без рецидива | С рецидивом | χ^2 | P | OR | |
|-------------|--------------|--------------|-------------|----------|-------|-------|-----------|
| | | n=88 | n=12 | | | знач. | 95% CI |
| VDR | ff, n=20 | 39,8 | 8,3 | 7,16 | 0,03 | 2,18 | 1,22-3,90 |
| | F/f+F/F,n=80 | 60,2 | 91,7 | | | 0,52 | 0,29-0,92 |
| Урокиназа | C/C, n=41 | 43,2 | 25,0 | 4,58 | 0,06 | 2,68 | 1,85-3,21 |
| | C/T, n=49 | 47,7 | 58,3 | | | 2,54 | 1,45-3,25 |
| | T/T, n=10 | 10,2 | 8,3 | | | 2,48 | 1,21-3,18 |
| Фетуин | C/C, n=78 | 79,5 | 66,7 | 3,48 | 0,007 | 2,34 | 1,08-2,45 |
| | C/G, n=22 | 20,5 | 33,3 | | | 2,26 | 1,11-3,25 |
| Остеопонтин | G/G, n=53 | 52,3 | 41,7 | 7,07 | 0,008 | 2,18 | 1,22-3,90 |
| | G/T, n=36 | 37,5 | 25,0 | | | 2,46 | 1,26-2,82 |
| | T/T, n=11 | 10,2 | 33,3 | | | 1,89 | 1,11-2,89 |

Как видно из представленных данных у детей с рецидивным камнеобразованием в 1,5 раза чаще регистрируется присутствие F/F+F/f - генотип полиморфизма Fok I (3663T>C) гена VDR и в 3,3 раза G/T+T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина.

На дальнейшем этапе, в связи с установленными генетическими маркерами, нами было проанализировано содержание витамина D в крови у детей с уролитиазом в зависимости от наличия рецидивов камнеобразования. В результате выявлено низкое содержание витамина D, которое в среднем составило $22,3 \pm 0,5$ нг/мл у детей с рецидивом МКБ, тогда как у детей без рецидива, средние показатели составили – $28,5 \pm 0,6$ нг/мл, что носило достоверно значимый характер ($P < 0,01$).

Как видно из представленных данных (рис. 5) у детей с МКБ с рецидивным уролитиазом достоверно чаще отмечается дефицит витамина D (35,0% против 16,3%; $P < 0,05$).

Витамин D играет важную роль в метаболизме кальция. Его недостаток стимулирует выход кальция из костной ткани, с последующим синтезом кальцитриола, что в результате приводит к усилению абсорбции кальция в кишечнике и повышенному выделению его с мочой. Резорбтивная гиперкальциурия может развиваться при дефиците кальция и витамина D в крови и приводить через ряд механизмов к камнеобразованию.

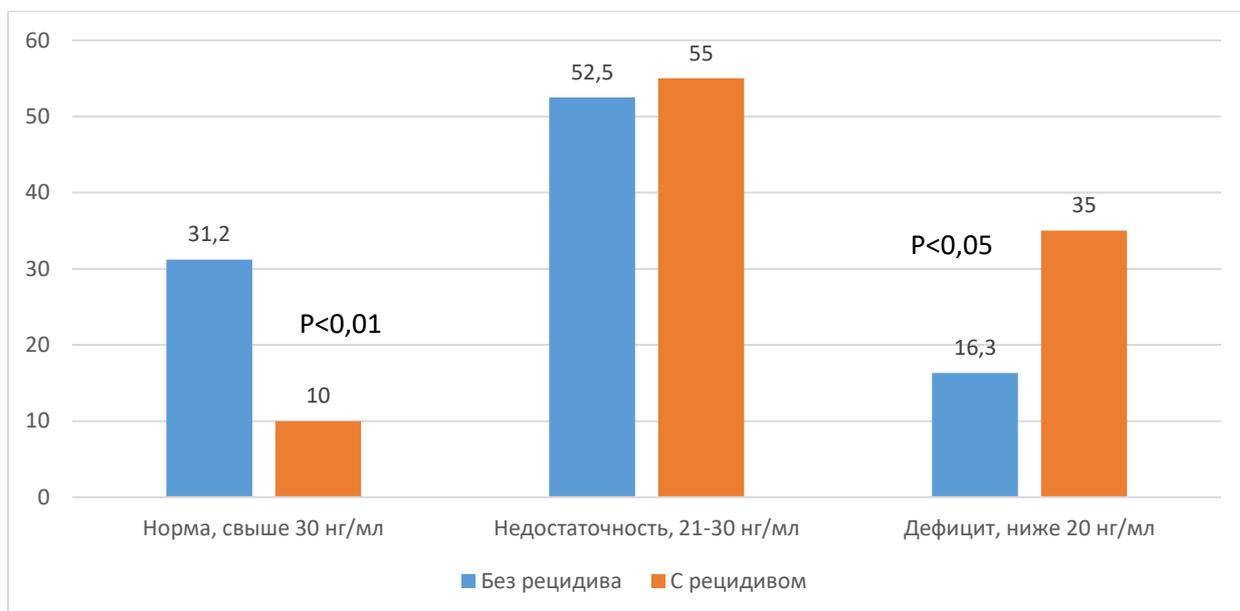


Рис. 5. Содержания витамина D в крови у детей с уролитиазом в сравниваемых группах

Для установления этиопатогенетической роли витамина D в развитии рецидивов МКБ у детей предполагается вычисление таких показателей как коэффициент ассоциации (K_{acc}), хи-квадрат Пирсона (χ^2), относительный риск (RR), чувствительность (S_e) и специфичность (S_p). Результаты вычисления представлены в таблице 15.

Умеренную специфичность ($S_p=71\%$) и низкую чувствительность ($S_e=61,0\%$) имели показатели витамина D >25 нг/мл у детей с МКБ без рецидива, но с относительным риском $RR=3,1$. Диагностический уровень витамина D >25 нг/мл при рецидиве уролитиаза владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ($K_{acc}=0,68$; $p<0,01$), сопряженности ($\chi^2=5,41$; $p<0,05$) и относительного риска ($RR=3,3$). Но, чувствительность ($S_p=75\%$) и специфичность ($S_p=64,1\%$) для данного теста были менее чем умеренными.

Таблица 15

Диагностическая оценка уровня витамина D в сыворотке крови при рецидивах МКБ у детей

| Величины | Без рецидива | | С рецидивом | |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Витамин D <25 нг/мл | Витамин D >25 нг/мл | Витамин D <25 нг/мл | Витамин D >25 нг/мл |
| K_{acc} | 0,6; $p<0,01$ | 0,68; $p<0,01$ | 0,88; $p<0,001$ | 0,94; $p<0,001$ |
| χ^2 | 5,33; $p<0,05$ | 5,41; $p<0,05$ | 9,07; $p<0,01$ | 28,4; $p<0,001$ |
| RR | 3,1 | 3,3 | 9 | 13,5 |
| S_e (%) | 61,0 | 75,0 | 90,0 | 88,2 |
| S_p (%) | 71,0 | 64,1 | 62,8 | 80,3 |

Высокий уровень ассоциации ($K_{acc}=0,94$; $p<0,001$) и сопряженности ($\chi^2=28,4$; $p<0,001$), и следовательно – высокий $RR=13,5$ был присущ фактору – витамина D <25 нг/мл среди детей с рецидивом МКБ. При этом, данный уровень обладал более высокой чувствительностью ($S_e=88,2\%$) и специфичностью ($S_p=80,3\%$), т.е. в 94,0% случаев положительные результаты теста позволяют, верно прогнозировать рецидив уролитиаза у детей.

Таким образом, диагностически значимым уровнем витамина D для прогнозирования рецидива уролитиаза у детей является – 20 нг/мл ≤ витамин

$D \leq 25$ нг/мл, тогда как для МКБ без рецидивов – $25 \text{ нг/мл} \leq \text{витамин D} \leq 50$ нг/мл.

Как известно, остеопонтин играет основную роль в регуляции минерализации как в норме, так и при патологии. С учетом участия генетических маркеров G/T+T/T – генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина в развитии МКБ у детей нами было проанализировано содержание остеопонтина в крови у пациентов в зависимости от рецидива заболевания. В результате полученных данных установлено, что содержание остеопонтина в крови у детей с рецидивом МКБ повышается в 3,0 раза ($P < 0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы $8,14 \pm 0,32$ нг/мл (данные лаборатории, где выполнялись исследования), и превышают данные детей с МКБ без рецидива в 2 раза ($P < 0,01$). Полученные данные представлены на рисунке 6.

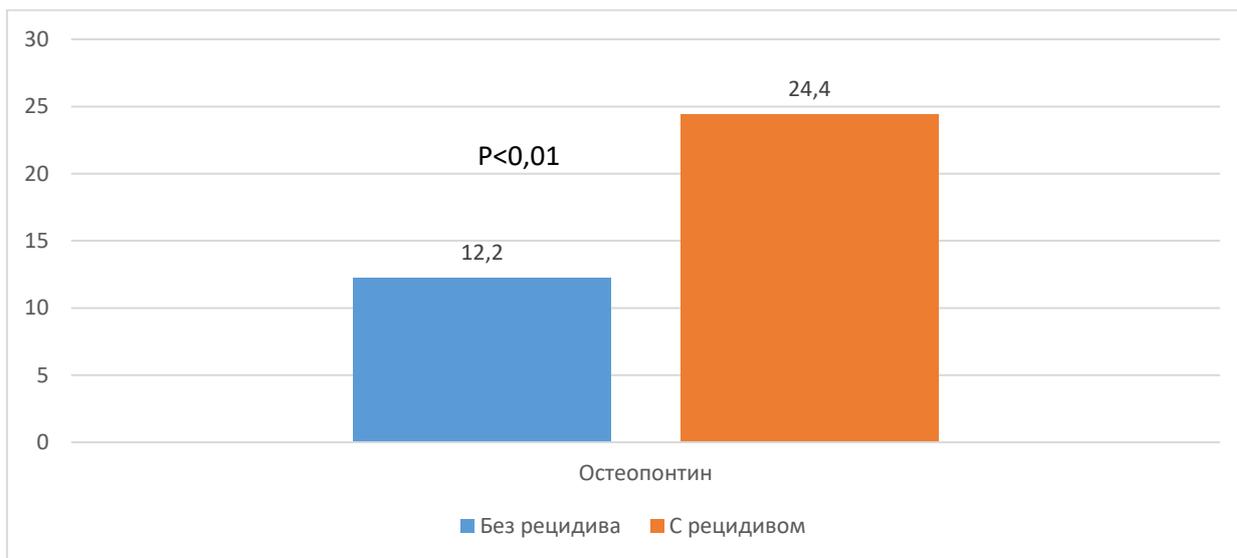


Рис. 6. Сывороточное содержание остеопонтина у детей с уролитиазом в сравниваемых группах

Изучение этиопатогенетической роли влияния показателей сывороточного остеопонтина на развитие рецидива уролитиаза показал, что умеренную специфичность ($S_p=67,5\%$) и низкую чувствительность ($S_e=61,2\%$) имели показатели сывороточного остеопонтина $>8,0$ нг/мл, но с относительным риском $RR=3,2$ (табл. 16).

Диагностический уровень остеопонтин $>10,0$ нг/мл у детей без рецидива МКБ владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ($K_{acc}=0,92$; $p<0,01$), сопряженности ($\chi^2=12,0$; $p<0,01$) и относительного риска ($RR=3,2$). Но, чувствительность ($S_p=76,7\%$) и специфичность ($S_e=64,2\%$) для данного теста были менее чем умеренными.

Таблица 16

Диагностическая оценка уровня сывороточного остеопонтин в сыворотке крови детей с уролитиазом

| Величины | Без рецидива | | С рецидивом | |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | Остеопонтин $<10,0$ нг/мл | Остеопонтин $>10,0$ нг/мл | Остеопонтин $<10,0$ нг/мл | Остеопонтин $>10,0$ нг/мл |
| K_{acc} | 0,84; $p<0,001$ | 0,92; $p<0,001$ | 0,71; $p<0,01$ | 0,76; $p<0,01$ |
| χ^2 | 10,75; $p<0,01$ | 14,1; $p<0,001$ | 8,69; $p<0,01$ | 6,68; $p<0,01$ |
| RR | 3,2 | 12,0 | 4,6 | 5,14 |
| S_e (%) | 64,2 | 92,2 | 69,2 | 81,8 |
| S_p (%) | 76,7 | 87,5 | 72,8 | 61,9 |

Высокий уровень ассоциации ($K_{acc}=0,92$; $p<0,001$) и сопряженности ($\chi^2=28,4$; $p<0,001$), и следовательно – высокий $RR=12,0$ был присуще фактору – остеопонтин $<10,0$ нг/мл среди детей с рецидивом МКБ. При этом данный уровень обладал более высокой чувствительностью ($S_e=92,2\%$) и специфичностью ($S_p=87,5\%$), т.е. в 92,2% случаев положительные результаты теста позволят, верно, прогнозировать развитие рецидива уролитиаза у детей.

В результате нами установлено, что диагностически значимый уровень для рецидива МКБ у детей составляет – $10,0$ нг/мл \leq остеопонтин $\leq 12,02$ нг/мл, тогда как уролитиаза без рецидива – $8,0$ нг/мл \leq остеопонтин ≤ 10 нг/мл.

Таким образом, генетическими маркерами развития уролитиаза у детей, в зависимости от вида дизметаболических нарушений в моче, являются полиморфизмы генов рецептора витамина D, остеопонтин, урокиназы и фетуина-А. Полиморфизмы Fok I гена VDR (F/f+F/F генотип) и rs2853744 гена остеопонтин (G/T+T/T генотип), а также уровень витамина D – 20 нг/мл \leq витамин D ≤ 25 нг/мл и сывороточного остеопонтин – $10,0$

нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 12,02 нг/мл способствуют развитию рецидива МКБ у детей.

Разработанный и предложенный способ позволяет в более короткие сроки и с высокой достоверностью прогнозировать риск развития рецидивирования уролитиаза.

Особенности клинического течения мочекаменной болезни у детей в зависимости от молекулярно-генетических и биохимических факторов

В данном разделе проведен и представлен анализ генетического и биохимического статуса детей с МКБ в зависимости от вида конкремента и его локализации. В ходе исследования нами было установлено, что у большинства детей (72,0%) встречались солитарные камни, тогда как у 28% коралловидные, множественные и многоместные (табл. 17).

Таблица 17

Частота и виды уролитов у детей

| Виды уролитов | Количество больных, n=100 | |
|-------------------------------|---------------------------|------|
| | абс. | % |
| Солитарные | 72 | 72,0 |
| Коралловидные | 1 | 10,0 |
| Коралловидные + множественные | 6 | 6,0 |
| Множественные | 11 | 11,0 |
| Многоместные | 10 | 10,0 |
| Всего | 100 | 100 |

При распределении детей с МКБ в зависимости от выявленных генетических детерминант нами установлено, что во всех случаях при наличии коралловидных камней регистрируется присутствие генотипов Ff+FF гена VDR ($\chi^2=6,8$; P=0,01; OR=1,8; 95% CI 1,14-2,7), C/T+T/T гена урокиназы ($\chi^2=4,1$; P=0,04; OR=2,5; 95% CI 1,0-6,01), C/G гена фетуина ($\chi^2=3,9$; P=0,04; OR=2,6; 95% CI 1,0-6,01) и GG гена остеопонтинина ($\chi^2=6,1$; P=0,03; OR=3,5; 95% CI 1,2-8,01). Полученные данные представлены в таблице 18.

Таблица 18

Распределение детей с МКБ в зависимости от вида уролитов и генетических маркеров

| Виды уролитов | VDR | | | | Урокиназа | | | | Фетуин | | | | Остеопонтин | | | |
|------------------------------------|----------|------|-------------|-------|-----------|------|---------------|-------|-----------|------|-----------|-------|-------------|------|---------------|-------|
| | ff, n=20 | | Ff+FF, n=80 | | C/C, n=41 | | C/T+T/T, n=59 | | C/C, n=78 | | C/G, n=22 | | C/C, n=53 | | C/T+T/T, n=47 | |
| Солитарные, n=72 | 12 | 16,7 | 60 | 83,3 | 31 | 43,1 | 41 | 56,9 | 62 | 86,1 | 10 | 13,9 | 27 | 37,5 | 45 | 62,5 |
| Коралловидные, n=1 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 |
| Коралловидные + множественные, n=6 | 0 | 0,0 | 6 | 100,0 | 0 | 0,0 | 6 | 100,0 | 0 | 0,0 | 6 | 100,0 | 0 | 0,0 | 6 | 100,0 |
| Множественные, n=11 | 3 | 27,3 | 8 | 72,7 | 4 | 36,4 | 7 | 63,6 | 9 | 81,8 | 2 | 18,2 | 4 | 36,4 | 7 | 63,6 |
| Многочестные, n=10 | 5 | 50,0 | 5 | 50,0 | 6 | 60,0 | 4 | 40,0 | 7 | 70,0 | 3 | 30,0 | 4 | 40,0 | 6 | 60,0 |

При солитарных видах уролитов у детей неблагоприятными генетическими маркерами были генотипы Ff+FF гена VDR, которые регистрировались в 5 раз чаще ($\chi^2=6,8$; P=0,01; OR=1,8; 95% CI 1,14-2,7) и в 1,7 раз чаще генотип G/G гена остеопонтина ($\chi^2=4,1$; P=0,04; OR=2,5; 95% CI 1,0-6,01). Благоприятные генотипы C/C гена фетуина и C/C гена урокиназы при солитарных камнях были установлены достоверно чаще, чем неблагоприятные генотипы ($\chi^2=4,5$; P=0,03; OR=0,5; 95% CI 0,30- 0,95).

При развитии множественных уролитов генетическими маркерами являлись генотипы Ff+FF гена VDR ($\chi^2=5,9$; P=0,01; OR=1,8; 95% CI 1,11-2,85), генотип CT+T/T гена Урокиназы ($\chi^2=4,7$; P=0,03; OR=2,0; 95% CI 1,06-3,84) и C/T+T/T гена Остеопонтина ($\chi^2=4,8$; P=0,03; OR=0,5; 95% CI 0,26- 0,94).

Многочестные конкременты наиболее чаще развивались у детей с носителями генотипа C/T+T/T остеопонтина ($\chi^2=3,6$; P=0,06; OR=1,8; 95% CI 0,96-3,22).

Таким образом, нами установлено, что в развитии тяжелого течения уролитиаза генетическими маркерами являются: FF+F/f - генотип полиморфизма Fok I (3663T>C) гена VDR и G/T+T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина.

На дальнейшем этапе нами проведен анализ изучения содержания витамина D и остеопонтина с целью оценки их роли в развитии тяжести клинического течения уролитиаза у детей.

Дефицит витамина D часто обнаруживается у пациентов с мочекаменной болезнью, и в настоящее время представлено крайне мало исследований, в которых рассматривается проблема дефицита витамина D среди больных уролитиазом и необходимость его коррекции.

Таблица 19

Содержание витамина D у детей с МКБ в зависимости от вида уролитов

| Виды уролитов | Уровень содержания | | |
|---------------|--------------------|-------|---------|
| | низкий | норма | высокий |
| | | | |

| | Средние показатели, нг/мл | n | % | n | % | n | % |
|---------------------|---------------------------|----|-------|----|------|---|-----|
| Солитарные, n=72 | 23,5±1,2 | 11 | 15,3 | 54 | 75,0 | 7 | 9,7 |
| Коралловидные, n=7 | 18,5±1,4 | 7 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Множественные, n=11 | 19,8±1,3 | 9 | 81,8 | 2 | 18,2 | 0 | 0,0 |
| Многочестные, n=10 | 21,3±1,1 | 8 | 80,0 | 2 | 20,0 | 0 | 0,0 |

Как видно из представленных данных (табл. 19), у детей с уролитиазом при коралловидных уролитах отмечается достоверно низкие средние показатели витамина D, что свидетельствует о наличие его дефицита по отношению к пациентам с солитарными уролитами (23,5±1,2 против 18,5±1,4 нг/мл соответственно; P<0,01). Также низкие показатели содержания витамина D отмечались при множественном образовании конкрементов по отношению к многочестным (19,8±1,3 против 21,3±1,1 нг/мл; P<0,01).

Нормальные показатели витамина D наиболее чаще регистрировались у пациентов с солитарными уролитами (75,0%), тогда как при остальных видах уролитов отмечалась недостаточность и дефицит данного витамина.

Еще одним биохимическим маркером образования МКБ у детей является остеопонтин, его содержание так же зависело от вида уролитов (табл.20). Так при солитарных конкрементах у детей отмечается достоверно низкое его содержание (19,5±1,5 нг/мл), которое в 44,4% случаях достигала нормативных значений. Тогда как при других видах уролитов содержание остеопонтина достоверно значимо превышало нормативные значения, при этом при коралловидных конкрементах в 85,7% случаях (P<0,01).

Таблица 20

Содержание остеопонтина у детей с МКБ в зависимости от вида уролитов

| Виды уролитов | Уровень содержания |
|---------------|--------------------|
|---------------|--------------------|

| | Средние показатели, нг/мл | низкий | | норма | | высокий | |
|---------------------|---------------------------|--------|------|-------|------|---------|------|
| | | n | % | n | % | n | % |
| Солидарные, n=72 | 19,5±1,5 | 10 | 13,9 | 32 | 44,4 | 30 | 41,7 |
| Коралловидные, n=7 | 25,5±1,6 | 0 | 0,0 | 1 | 14,3 | 6 | 85,7 |
| Множественные, n=11 | 23,4±1,3 | 1 | 9,1 | 4 | 36,4 | 6 | 54,5 |
| Многочестные, n=10 | 21,4±1,2 | 1 | 9,1 | 4 | 36,4 | 5 | 45,5 |

В результате полученных данных нами установлено, что уровень витамина D и остеопонтин играют ключевую роль в развитии тяжелого клинического течения уролитиаза и имеют важное значение в литогенезе, особенно при коралловидных и множественных конкрементах.

Хирургические методы лечения уролитиаза у детей: современные подходы и перспективы

Основным принципом выбора метода оперативного вмешательства при уролитиазе у детей является применение оптимального и наименее травматичного для пациента способа удаления камня из мочевыделительных путей.

В лечении уролитиаза у детей объем открытых оперативных вмешательств в последние годы сократился в связи с успешным применением малоинвазивных технологий, которые доказали свою эффективность и безопасность [52]. Открытые операции показаны при невозможности использования других, менее инвазивных методов [52, 133].

Выбор метода хирургического лечения детей с уролитиазом основывается на анализе размеров и локализации конкрементов, изучении анатомической структуры мочевыводящих путей, а также на общем состоянии ребенка. Методами выбора являются те, которые обладают наименьшей инвазивностью, минимальными послеоперационными осложнениями и исключают повторные вмешательства под общей анестезией.

Данный этап исследования заключался в анализе и динамическом наблюдении за 100 детьми с уролитоазом после хирургического вмешательства в течении 10 лет (2012-2022 гг).

Всем больным была проведена необходимая предоперационная подготовка, продолжительность которой зависела от локализации и количества конкрементов, наличия обструкции и морфологических изменений в почках, стадии калькулезного пиелонефрита.

Выбор каждого метода оперативного лечения зависел от локализации процесса, сопутствующих заболеваний, функции противоположной почки и общего состояния больных.

Всем пациентам были проведены следующие оперативные вмешательства, представленные в таблице 21.

Таблица 21

Характер и количество оперативных вмешательств у детей с уролитоазом

| Наименование оперативного лечения | 1-3 года | 3-7 лет | 7-12 лет | 12-15 лет | 15-18 лет | Всего |
|--|-----------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| Пиелолитомия | 9 | 11 | 4 | 3 | 2 | 29 (29%) |
| Нефролитотомия | 4 | 6 | 5 | 1 | 3 | 19 (19%) |
| Нефролитотомия+уретеролитотомия | 0 | 2 | 4 | - | - | 6 (6%) |
| Нефролитотомия+эпицистолитотомия | 0 | 2 | 2 | - | - | 4 (4%) |
| Уретеролитотомия | 0 | 2 | 4 | 2 | 2 | 10 (10%) |
| Эпицистолитотомия | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 | 8 (8%) |
| Уретероцистоскопия стентирование мочеточника | 0 | 7 | 6 | 3 | 1 | 17 (17%) |
| Цистолитотрессия удаление камня из мочевого пузыря | 1 | 6 | 0 | 0 | 0 | 7 (7%) |
| Итого: | 18 | 46 | 23 | 8 | 5 | 100 (100%) |

Эффективность проводимой терапии оценена по следующим критериям: купирование болевого и мочевого синдрома, нормализация концентрации уровня креатинина, мочевины, ЩФ, кальция, неорганического фосфора, витамина D в крови после лечения, восстановление функции почек.

Тактика хирургического лечения нефролитиаза у детей

Локализация камней в почках была диагностирована у 58 детей с МКБ. При пиелолитотомии (29 пациентов) и нефролитотомии (29 пациентов) мы использовали минипереднебоковой доступ, что привело к хорошему обзору операционной раны и органа, а также быстрому заживлению послеоперационной раны. Необходимо отметить, что у всех больных был выявлен хронический пиелонефрит, преимущественно в фазе латентного течения.

Пиелолитотомия является простым, технически доступным, довольно легко выполнимым методом удаления камня, но в связи с малыми размерами лоханки выполнение ее имеет свои показания, с учетом вида конкремента, его размеров, типа строения лоханки, возраста больных.

При *солитарных* камнях пиелолитотомию производили 16 детям до 7 лет при смешанном и внепочечном типе строения лоханки. В возрасте старше 7 лет среди 9 детей вследствие относительно больших размеров лоханки выполнение ее было возможным во всех случаях.

У одного больного с *коралловидным* камнем при внепочечном типе лоханки проведена пиелолитотомия.

При коралловидных камнях в сочетании с множественными мелкими камнями пиелолитотомию выполнена в трёх случаях пиелозктазии, когда был произведен широкий разрез лоханки, что позволяло удалить камни не только из лоханки, но и мелкие конкременты из чашечек.

В семи случаях при выраженных инфильтративных и воспалительных процессах в лоханочно-мочеточниковом сегменте и при внутрпочечном расположении лоханки интраоперационно был установлен универсальный

стент для дренирования полости почки. Таким образом, также создаются лучшие условия для санации чашечно-лоханочной системы (рис. 6).

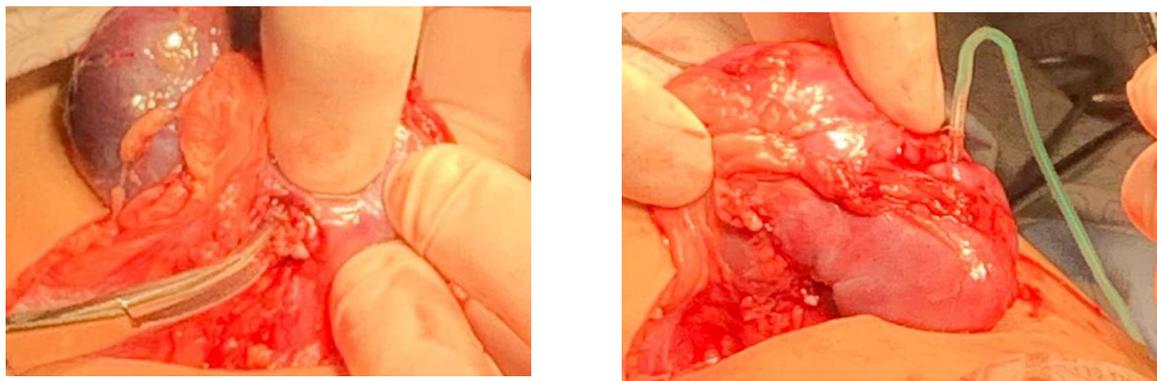


Рис. 6. Пиелолитотомия с установлением интраоперационного универсального стента

Нефролитотомию 29 детям производили чаще в связи с малыми размерами лоханки, большой частотой внутривнепочечного типа строения лоханки и относительно большего размера камней в ЧЛС.

При *солитарных* камнях нефролитотомию выполняли у 10 детей в возрасте до 7 лет при внутривнепочечном типе строения лоханки.

Трёх детям с *коралловидными* камнями в сочетании их с множественными конкрементами во всех случаях при наличии гидрокаликоза, независимо от возраста детей и типа строения лоханки, осуществляли нефролитотомию. Ход оперативного вмешательства осуществлялся следующим образом: рану почки расширяли рассечением перегородок между средней и верхней или средней и нижней чашечками; в случаях, когда мелкие камни расположены во всех чашечках почки, пересекали обе перегородки, тем самым очень экономно расширяли разрез почки, обнажали просветы двух или всех трёх чашечек. Таким образом, верхняя и нижняя чашечки вскрывались не полностью, а лишь только пересекались их боковые стенки, прилежащие к средней чашечке.

При этом придерживались следующего порядка в последовательности их удаления. Вначале извлекались все мелкие конкременты из чашечек. Если в них оказывалось много песка и слизи, то проводилось тщательное их вымывание струей теплого раствора антисептика. В последнюю очередь

извлекали крупный камень из лоханки. Именно в такой последовательности санации ЧЛС от конкрементов во время оперативного вмешательства исключает возможность проскальзывания мелких камней в мочеточник и обструкцию нижних мочевых путей.

Эффективность санации и дренирования оценивали по комплексу клинических признаков, данных лабораторных (общеклинические, биохимические, бактериологические, уровня витамина D) и инструментальных исследований.

Клинический эффект выражался в виде более быстрого купирования мочевого синдрома, нормализации анализа крови (снижение лейкоцитоза и СОЭ) и общего состояния (на 2 сутки нормализовывалась температура тела, повышался аппетит, улучшалось общее самочувствие).

Через 5-6 дней, в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса в почке, интраоперационный универсальный стент удалялся. Обострение хронического пиелонефрита в отдаленном (6-12 месяцев) периоде наблюдалось у одного больного.

Дети раннего возраста переносят нефротомию гораздо легче, чем дети старшего возраста, что объясняется малым калибром и максимальной эластичностью пересеченных по ходу нефротомии почечных сосудов, а также возможностью их быстрого тромбирования. Это способствует уменьшению кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

В связи с чем считаем целесообразным применение нефролитотомии у детей в возрасте до 5 лет, имеющих солитарные и коралловидные камни.

Одним из важных вопросов в хирургии двухстороннего нефролитиаза остается сложность выбора стороны первоочередности операции. Решение этого вопроса зависит от характера камней, локализации их и функционально-морфологического состояния почки. При наличии камней в обеих почках первоочередность оперативного вмешательства определяется степенью выраженности обструктивных процессов, то есть клинико-лабораторными и инструментальными показателями. Среди 5 детей с двухсторонним

нефролитиазом (8,6%), в первую очередь операция осуществлялась на той стороне, где имеются более выраженные обструктивные явления и особенно выраженный болевой синдром у больного (4 ребенка). При отсутствии выраженной болевой симптоматики (один ребенок), оперативное вмешательство вначале производилось на лучше функционирующей почке.

При множественной локализации конкрементов, с учетом состояния больного во время оперативного вмешательства, 6-ти детям была произведена одновременно нефро/пиелолитотомия и уретеролитотомия и 4-м больным выполнена пиелолитотомия и эпицистолитотомия.

Для обеспечения гладкого течения послеоперационного периода у детей с МКБ является обязательным проведение интенсивной терапии, направленной на коррекцию нарушений параметров гомеостаза. Важно применение продленной анальгезии в течение первых 2-3 сут.

Антибактериальная терапия в первые 2-3 дня после операции осуществлялась введением антибиотиков широкого спектра действия, а в дальнейшем - согласно чувствительности уромикробиоты к антибактериальным препаратам.

На ряду с антибиотикотерапией назначались препараты нитрофуранового ряда и группы оксихинолинов.

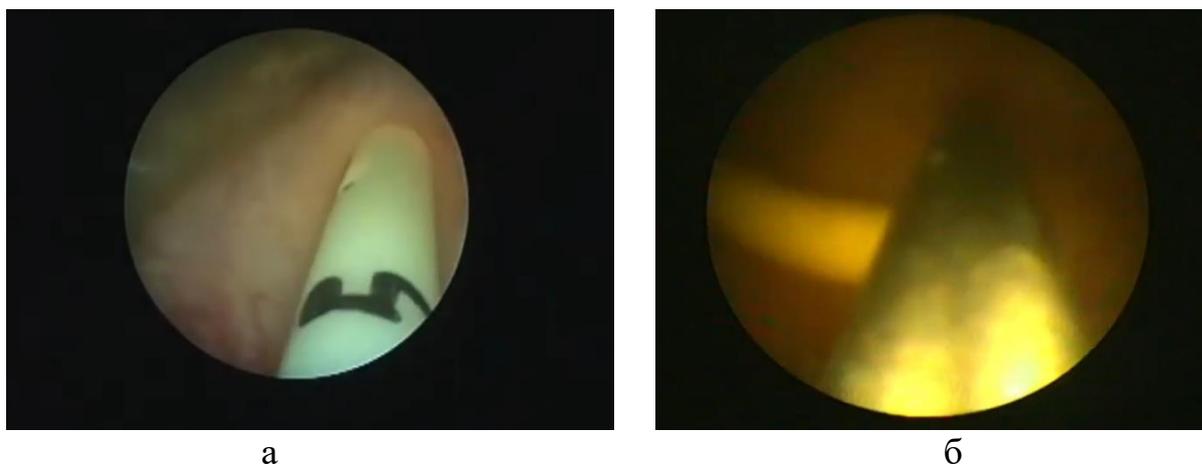
Тактика хирургического лечения детей с уролитиазом при локализации камней в мочеточнике и мочевом пузыре

При локализации камня мочеточников мелких размеров от 0,3 до 0,5 см у 17 пациентов (в/3 мочеточника – 2, с/3 мочеточника – 1, н/3 мочеточника - 14) – проводили уретероцистоскопию с установлением наружного стента в мочеточник, после удаления которого отмечалось самопроизвольное отхождение конкрементов.

В предоперационном периоде всем детям проводилась анальгетическая и спазмолитическая терапия с целью снижения болевого синдрома, также

назначалась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами на фоне антибактериальной терапии препаратами широкого спектра.

Операция проводится следующим образом: под контролем зрения цистоскоп аккуратно вводится в мочевой пузырь, далее продвигается к устью мочеточника и при помощи специальной струны-проводника, проводится стент универсальной длины от 10 до 14 см, Ø 3-4 Ch в просвет мочеточника. Стент имеет два завитка, напоминающих «пороссячие хвостики». Один завиток под ультразвуковым контролем устанавливается в лоханке почки, другой - в мочевом пузыре. Цистоскоп бережно извлекается, а установленный стент выполняет роль дренажа, обеспечивающего отток мочи из почки. Конструкция стента обеспечивает его надежную фиксацию и предотвращает возможную миграцию. Операция длится 10-15 минут. Мочеточниковый стент удалялся на 10-12 сутки, после чего отмечалось самопроизвольное отхождение уrolита в мочевой пузырь (рис. 7).



**Рис. 7. Эндоскопическое стентирование мочеточника:
а) стент в полости мочеточника, б) удаление стента**

В 10 случаях производились традиционные открытые вмешательства (уретеролитотомия).

15 детям с локализацией камней в мочевом пузыре проводились два вида оперативного вмешательства: 7 больным при размерах камней от 0,7 до 1,0 см проводилась цистолитотрипсия специальными цистоскопическими щипцами.

В 8-ми случаях при крупных и множественных конкрементах была произведена открытая цистолитотомия.

Цистолитотрипсия производилась следующим образом: рабочий инструмент (цистоскоп) заводился в полость мочевого пузыря через уретру. Благодаря маленькому диаметру эндоскопа, его можно было беспрепятственно завести в полость мочевого пузыря и обнаружить уrolит. После обнаружения камня диаметром до 1,0 см, специальными щипцами камень раздроблялся и при помощи «stone basket» мелкие частички конкремента удалялись из полости мочевого пузыря. Зонд оснащен миниатюрным видеосенсором, который позволяет хирургу визуально контролировать весь процесс. Операция длилась от 10 до 15 минут, в среднем – $12,5 \pm 0,12$ минут.

Главные преимущества цистолитотрипсии: минимальная травматичность, отсутствие видимых следов на коже, быстрое восстановление после операции, низкий риск осложнений.

Для дальнейшего сравнительного анализа клинического материала все пациенты с локализацией конкрементов в мочеточнике и мочевом пузыре в зависимости от вида оперативного вмешательства были разделены на две группы. Группу А составили 17 детей, которым произведено эндоскопическое удаление уrolитов; 10 больных, которым произведено традиционное (открытое) хирургическое вмешательство, вошли в группу Б.

Сравнительные интраоперационные показатели обеих групп представлены в таблице 22.

Таблица 22

Характеристика интраоперационных показателей в сравниваемых группах

| Интраоперационные показатели | Группы обследованных | | Достоверность данных, Р |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | группа А | группа Б | |
| Длительность, мин. | $12,5 \pm 0,12$ (10-15) | $35,2 \pm 2,3$ (30-40) | <0,05 |

| | | | |
|-----------------|-------------------|---------------------|--------|
| Кровопотеря, мл | 3,3±0,04 (3-5) | 14,4±0,2 (10-15) | <0,001 |
|-----------------|-------------------|---------------------|--------|

Как видно из представленных данных длительность оперативного вмешательства в группе А была достоверно ниже по отношению к группе Б, что свидетельствует о меньшей затрате времени на операцию ($P<0,05$).

Анализ кровопотери в сравниваемых группах показал, что в группе А кровопотеря была в 4,4 раза меньше по отношению к группе Б ($P<0,001$).

Благодаря использованию многократного оптического увеличения, более деликатной работе с тканями во время проведения эндохирургической операции удалось снизить степень интраоперационной кровопотери без увеличения продолжительности вмешательства.

Ранний послеоперационный период в обеих группах отличался длительностью анальгезии, антибактериальной терапии, сроком катетеризации мочевого пузыря, а также продолжительностью госпитального периода (табл. 23). Как видно из представленных данных длительность анальгезии в группе А сократилась в 1,7 раз по сравнению с группой Б ($P<0,05$). Также отмечалось снижение сроков дренирования мочевого пузыря в группе А в 1,2 раза ($P<0,05$).

Таблица 23

Характеристика послеоперационного периода в сравниваемых группах

| Показатели | Группы обследованных | | Достоверность данных, Р |
|--|----------------------|---------------------|----------------------------|
| | группа А | группа Б | |
| Длительность анальгезии, сут. | 2,1±0,05 (2-3) | 3,6±0,2 (3-4) | <0,05 |
| Сроки дренирования мочевого пузыря, сут. | 5,0±0,07 (5-5,5) | 6,1±0,12 (5-7,5) | <0,05 |
| Госпитальный период, сут. | 5,0±0,06 (5-5,5) | 7,5±0,1 (6-9) | <0,01 |

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия и мультимодальная анальгезия. Продолжительность антибактериальной

терапии одинакова в обеих группах, так как определяется не травматичностью оперативного вмешательства, а степенью воспалительного процесса.

В группе А госпитальный период составил $5,0 \pm 0,06$ суток, после выполнения открытой операции пациенты находились в стационаре на протяжении $7,5 \pm 0,1$ суток, что достоверно больше ($P < 0,01$).

Таким образом, оптимизированное эндоскопическое вмешательство по предложенной методике детям с камнями мочеточника и мочевого пузыря способствовало сокращению длительности хирургического вмешательства с $35,2 \pm 2,3$ мин. до $12,5 \pm 0,12$ мин., уменьшению кровопотери с $14,4 \pm 0,2$ мл. до $3,3 \pm 0,04$ мл., снижению сроков дренирования мочевого пузыря с $6,1 \pm 0,12$ сут. до $5,0 \pm 0,07$ сут., а госпитальный послеоперационный период с $7,5 \pm 0,1$ сут. до $5,0 \pm 0,06$ сут..

Полученные данные подтверждают значительно меньшую травматичность эндоскопических вмешательств по сравнению с открытыми операциями, что в целом является преимуществом эндохирургии.

Ближайший послеоперационный период характеризовался возникновением у одного пациента из группы А (5,6%) и у одного ребёнка из группы Б (11,1%) обострением цистита, что потребовало назначения антибактериальной и инфузионной терапий. Различий в вероятности возникновения инфекции мочевых путей в ближайшем послеоперационном периоде в обеих группах статистически достоверно не выявлено ($P > 0,05$), однако все-таки отмечается тенденция преобладания в группе Б.

Полученные данные свидетельствуют о более высокой травматичности открытых оперативных вмешательств, связанных с проведением полнослойного вскрытия стенки мочеточника или мочевого пузыря, а также подлежащих тканей, тогда как при проведении эндоскопических операций одним из основных преимуществ, снижающих вероятность возникновения кровотечений, является сохранение анатомической целостности тканей.

В отдаленные послеоперационные сроки в динамике наблюдения до 12 месяцев в группе А отмечено восстановление уродинамики верхних мочевых

путей у всех пациентов: диаметр мочеточников сократился в среднем на $88,22 \pm 7,03\%$, лоханок - в среднем на $81,22 \pm 7,26\%$. При этом выявлен прогрессирующий рост почечной паренхимы в среднем на $83,72 \pm 8,12$ (от 55 до 99%) у 94,4% пациентов.

В эти же сроки в группе Б диаметр мочеточников сократился у 10 пациентов в среднем на $86,18 \pm 6,42\%$, лоханок - в среднем на $79,31 \pm 9,04\%$. При этом выявлен прогрессирующий рост почечной паренхимы в среднем на $79,42 \pm 9,82\%$ (от 58 до 97,8 %) у 80% пациентов.

Полученные результаты эндоскопических операций доказывают возможность достижения высокой эффективности лечения, ранее присущей лишь открытым операциям, в совокупности с малой травматичностью, характерной только для эндоскопических вмешательств.

Анализ отдаленных результатов операций (в течение 5 лет) показал, что количество рецидивов камней нижних мочевыделительных путей зарегистрировано после открытых оперативных вмешательств – у 2 (22,2%) пациентов.

Принципы метафилактики и диспансерного наблюдения детей с уролитиазом: современные стратегии и перспективы

Метафилактика и диспансерное наблюдение детей с уролитиазом направлены на предотвращение рецидивов заболевания, минимизацию осложнений и улучшение качества жизни пациентов. Современные подходы к этим задачам включают комплекс мер, основанных на индивидуальных особенностях пациента, этиологии заболевания и современных достижениях медицины.

Метафилактика — это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение повторного образования камней. Основные принципы включают коррекцию питания:

- Ограничение потребления продуктов, способствующих образованию камней (например, оксалатов при оксалатных камнях или пуринов при уратных).

- Увеличение потребления жидкости для поддержания адекватного диуреза (не менее 1,5–2 литров в сутки в зависимости от возраста).

- Сбалансированное питание с учетом типа камней (например, снижение потребления соли при кальциевых камнях).

Медикаментозная терапия:

- Назначение препаратов, регулирующих обмен веществ (например, цитратные смеси для коррекции рН мочи).

- Применение средств, снижающих концентрацию камнеобразующих веществ (например, тиазидные диуретики при гиперкальциурии).

- Использование препаратов для растворения определенных типов камней (например, аллопуринол при уратных камнях).

Коррекция метаболических нарушений:

- Лечение сопутствующих заболеваний, таких как гиперпаратиреоз, подагра или инфекции мочевыводящих путей.

- Регулярный контроль биохимических показателей крови и мочи для своевременной коррекции терапии.

- Образовательные программы для пациентов и их семей:

- Обучение принципам здорового образа жизни, правильному питанию и питьевому режиму.

- Разъяснение важности соблюдения рекомендаций врача для предотвращения рецидивов.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за детьми с уролитиазом включает регулярный мониторинг состояния пациента и своевременную коррекцию лечения. Основные принципы:

- Регулярные осмотры у врача-нефролога или уролога:

- Частота визитов определяется индивидуально, но обычно составляет 1 раз в 3–6 месяцев в первые годы после лечения, затем 1 раз в год при отсутствии рецидивов.

- Лабораторный и инструментальный контроль:

- Общий анализ мочи и крови для оценки общего состояния и выявления воспалительных процессов.

- Биохимический анализ крови и мочи для контроля уровня кальция, фосфора, мочевой кислоты и других показателей.

- Ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей для выявления новых конкрементов или изменений в структуре органов.

- Оценка эффективности лечения:

- Коррекция диеты и медикаментозной терапии на основе результатов анализов.

- При необходимости — проведение дополнительных исследований (например, КТ или экскреторной урографии).

- Профилактика осложнений:

- Раннее выявление и лечение инфекций мочевыводящих путей.

- Контроль за функцией почек для предотвращения развития хронической почечной недостаточности.

Современные стратегии и перспективы

- Индивидуализация подходов:

Использование генетических исследований для выявления наследственной предрасположенности к уролитиазу и разработки персонализированных схем профилактики.

- Телемедицина:

Внедрение дистанционного мониторинга состояния пациентов с использованием цифровых технологий для повышения доступности медицинской помощи.

- Разработка новых препаратов:

Создание лекарственных средств, направленных на коррекцию метаболических нарушений и предотвращение рецидивов камнеобразования.

- Образовательные инициативы:

Проведение школ для пациентов и их семей, где разъясняются принципы профилактики и лечения уролитиаза.

Таким образом, современные стратегии метафилактики и диспансерного наблюдения детей с уролитиазом основаны на комплексном подходе, включающем коррекцию образа жизни, медикаментозную терапию, регулярный мониторинг и использование инновационных технологий. Это позволяет значительно снизить риск рецидивов и улучшить прогноз заболевания.

Как уже упоминалось, ген VDR кодирует рецептор, связывающий кальцитриол, что играет ключевую роль в поддержании баланса кальция и фосфора в организме. При наличии полиморфизма этого гена повышается чувствительность к кальцитриолу, что приводит к усилению его всасывания в кишечнике и резорбции в костной ткани, даже при нормальном уровне кальцитриола в крови. В результате мутации гена VDR могут вызывать гиперкальциурию и способствовать развитию нефролитиаза.

При дефиците витамина D снижается абсорбция кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии. Это состояние стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами, что, в свою очередь, вызывает развитие вторичного гиперпаратиреоза. Повышение уровня ПТГ активирует остеокласты, усиливая резорбцию костной ткани, что приводит к увеличению уровня кальция в сыворотке крови. Паратгормон также стимулирует реабсорбцию кальция в почечных канальцах и синтез кальцитриола, что дополнительно усиливает всасывание кальция в кишечнике. В конечном итоге это способствует развитию гиперкальциурии и образованию камней.

Для оценки эффективности включения витамина D в комплекс метафилактики пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по клиническим, возрастным и половым характеристикам.

Первая группа (группа сравнения, ГС) включала 50 детей, получавших традиционное лечение, которое состояло из антибактериальной терапии, уросептиков, физиотерапевтических методов и общеукрепляющих мероприятий в сочетании с хирургическим вмешательством.

Вторая группа (основная группа, ОГ) состояла из 50 пациентов, которые, помимо хирургического лечения, получали витамин D в рамках дифференцированной метафилактики уролитиаза. При мочекаменной болезни объем потребляемой жидкости варьировался от 1,5 до 2 литров в сутки, в зависимости от уровня физической активности и температуры окружающей среды. Высокожидкостный режим предполагал равномерное распределение жидкости в течение дня (2 литр на 1,73 м² поверхности тела) и принудительное мочеиспускание каждые 2–6 часов.

В лечении детей с мочекаменной болезнью активно использовались фитопрепараты и лекарственные растения, обладающие литолитическими свойствами, улучшающие обменные процессы и способствующие выведению продуктов метаболизма через мочевыделительную систему и желудочно-кишечный тракт. Также применялись средства с антиоксидантным действием, особенно содержащие флавоноиды. Фитотерапия проводилась регулярно с использованием травяных сборов (не более трех компонентов) курсами по 1 месяцу каждые 3 месяца. В состав сборов входили укроп, хвощ полевой, мята перечная, пырей и кукурузные рыльца. Из комбинированных фитопрепаратов рекомендовались Цистон, Фитолизин или Канефрон Н.

При лечении мочекаменной болезни с оксалатно-кальциевой кристаллурией основное внимание уделялось лечебной диете, которая представляла собой сбалансированное питание, исключающее нагрузку на тубулярный аппарат почек. Пациентам назначалась картофельно-капустная диета, включающая различные блюда из картофеля, капусты и других овощей.

Из рациона исключались экстрактивные бульоны и продукты, богатые оксалатами, такие как листовые овощи, крепкий чай и какао. Разрешалось употребление белого хлеба, растительного и сливочного масла, а также сметаны. Для подщелачивания организма и предотвращения гипокалиемии и гипомagneмией в рацион вводились несладкие фрукты, такие как груши, чернослив и курага.

Учитывая повышенную потребность растущего организма в животном белке, мясо не исключалось из диеты, но рекомендовалось употреблять его только в отварном виде и в первой половине дня. Соотношение основных питательных веществ (белков, жиров и углеводов) поддерживалось в соответствии с возрастными нормами.

Детям с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией запрещали продукты с большим содержанием витамина С и щавелевой кислоты: горох, фасоль, бобы, свекла, редька, редис, салат, щавель, шпинат, петрушка, укроп, шиповник, смородина, цитрусовые; а также кальцийсодержащие продукты: сыр, творог, какао, крепкие бульоны, мясные и рыбные консервы. Разрешали в ограниченном количестве: крупяные, мучные, макаронные изделия, сливочное масло, молоко, молочные продукты жидкие, яйцо, макароны, помидоры, вываренное мясо и рыба, вареные колбасные изделия, лук, кукуруза.

Разрешали: бананы, яблоки (кроме антоновки), груши, кизил, сливы, айва, персики, абрикосы, клубника, все бахчевые культуры, картофель, белокочанная капуста, огурцы.

Применение картофельно-капустной диеты в течение 2-3 нед сопровождалось статистически достоверным снижением экскреции оксалатов, что сочеталось с улучшением мочевого синдрома.

Картофельно-капустная диета назначалась на 3 нед с 3-недельными перерывами, когда ребенок получает диету № 5 по Певзнеру.

Дополнительные ограничения рекомендовали пациентам с гиперурикурией (гиперурикемией): уменьшить употребление продуктов,

богатых пуриновыми основаниями (красное мясо, печень и прочие субпродукты). Помимо того, ограничение употребления поваренной соли до 3-5 г в сутки. Избыток натрия в рационе способствует повышению экскреции кальция за счет пониженной его реабсорбции в канальцах почек; снижению концентрации цитратов в моче; повышению риска образования кристаллических солей мочевой кислоты (ураты натрия).

Лечение при фосфатурии было направлено на подкисление мочи и ограничение продуктов, богатых кальцием. Рекомендовали диету с ограничением растительной и молочной пищи и преобладанием мясной пищи и мучных блюд. Включали в диету те сорта зелени и овощей, которые бедны кальцием и щелочами: горох, брюссельскую капусту, тыкву.

Основной диетической мерой при цистиновых уролитах было снижение содержания цистина и цистеина в пище. Для этого из рациона рекомендовали исключать молоко и молочные продукты, яйца. В качестве дополнительной меры ограничивается количество протеина.

Интегральным параметром, характеризующим уровень здоровья и способность пациента к восстановлению и улучшению здоровья в процессе оздоровления, может быть комплексный показатель, характеризующий реабилитационный потенциал (РП) ребенка [80, с.19-24].

В данной главе приводится разработка критериев для мониторинга реабилитационного потенциала у детей с МКБ с возможностью оценки эффективности реабилитации и повышения эффективности восстановительного лечения.

На основании статистически значимых характеристик разработана бальная оценка реабилитационного потенциала (табл. 24).

Таблица 24

Бальная оценка реабилитационного потенциала детей с МКБ

| Критерии | Баллы | | |
|----------|-----------|----------|----------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Возраст | 15-18 лет | 8-14 лет | до 7 лет |

| Состояние при поступлении | Легкое | Средней-тяжести | Тяжелое |
|---|---|---|--|
| Наличие болевого синдрома | отсутствие | слабо выраженный | выраженный |
| Вид уролитов | Солидарные | Коралловидные Множественные | Коралловидные + множественные Многочестные |
| Локализация уролитов | Мочеиспускательный канал | Мочеточник и Мочевой пузырь | Почки |
| Размеры конкрементов | >0,7 мм | 0,8-1,0 | свыше 1,0 мм |
| Наличие ХБП | I- II стадии | III стадии | IV стадии |
| Длительность оперативного вмешательства | 10-15 минут | 20-30 минут | 35-40 минут |
| Генетические маркеры | генотипы ff гена VDR, генотипы C/C гена Фетуина, генотип C/C гена остеопонтина и C/C гена урокиназы | генотип СТ+Т/Т гена Урокиназы генотипы C/G гена Фетуина | генотипы Ff+FF гена VDR, генотип C/T+T/T гена остеопонтина |
| Содержание витамина D | 25 нг/мл ≤ витамин D ≤ 50 нг/мл | Витамин D >25 нг/мл | Витамин D <25 нг/мл |
| Содержание остеопонтина | 8,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 10 нг/мл | >10,0 нг/мл | <10,0 нг/мл |

При интерпретации полученных вариационных рядов нами были определены показатели реабилитационного потенциала:

Высокий реабилитационный потенциал (ВРП) – до 10 баллов;

Средний реабилитационный потенциал (СРП) – 11-20 баллов;

Низкий реабилитационный потенциал (НРП) – 21-30 баллов.

С учетом уровня и содержания реабилитационного потенциала врач может установить реабилитационный прогноз и разработать программу лечения и профилактики.

Предложен дифференцированный подход к планированию и осуществлению диспансерного наблюдения за детьми с уролитиазом.

Правильная реабилитация после хирургического лечения МКБ может улучшить исходы лечения, а также снизить будущие расходы.

В соответствии с выставленным реабилитационным потенциалом/прогнозом формируется реабилитационный маршрут (или индивидуальная программа помощи и реабилитации, индивидуальная карта реабилитации и др.).

Для детей с НРП – реабилитационные мероприятия включают дифференцированную метафилактику с включением витамина D в лечебной возрастной дозировке. Динамика диспансерного наблюдения – не менее 5 лет.

Для детей с СРП – реабилитационные мероприятия включают предложенные выше метафилактические мероприятия с введением витамина D в лечебной или профилактической возрастной дозировке. Динамика диспансерного наблюдения – 3-4 года.

Для детей с ВРП – реабилитационные мероприятия включают также дифференцированную метафилактику с добавлением витамина D в профилактической возрастной дозировке. Динамика диспансерного наблюдения – не менее 2-х лет.

Ближайшие и отдалённые исходы хирургического лечения уролитиаза у детей: клинико-прогностический анализ

Эффективность проведенного лечения нами была оценена по результатам клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования в ближайшем (до 1 года) и отдаленном (от 1 года до 5 лет) периодах. Ближайшие результаты лечения были оценены у всех 100 больных обеих групп, а отдаленные – у 36 пациентов основной группы и 29 – группы сравнения.

В таблице 25 представлена динамика лабораторных показателей у больных указанных групп.

Таблица 25

**Динамика лабораторных показателей у обследованных больных в
сравнительном аспекте**

| Клинические показатели | При поступлении в стационар | Ближайшие результаты | Отдаленные результаты |
|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 1.Протеинурия: | | | |
| ГС | 41 (82,0%) n=50 | 30 (60,0%) n=50 | 14-(48%) n=29 |
| ОГ | 39 (78%) n=50 | 13 (26,0%) n=50 | 8 (20,0%) n=36 |
| 2. Лейкоцитурия: | | | |
| ГС | 44 (88,0%) n=50 | 27 (53,0%) n=50 | 18 (62,0%) n=29 |
| ОГ | 43 (86,0%) n=50 | 15 (30,0%) n=50 | 7 (18,0%) n=36 |
| 3.Бактериурия | | | |
| ГС | 23 (46,0%) n=50 | 16 (32,0%) n=50 | 9 (31,0%) n=29 |
| ОГ | 22 (44,0%) n=50 | 11 (22,0%) n=50 | 7 (18,0%) n=36 |
| 4. Лейкоцитоз крови: | | | |
| ГС | 20 (40,0%) n=50 | 14 (28,0%) n=50 | 5 (17,0%) n=29 |
| ОГ | 19 (38,0%) n=50 | 5 (10,0%) n=50 | 0 (0,0%) n=36 |
| 5.Ускорение СОЭ: | | | |
| ГС | 23 (46,0%) n=50 | 27 (54,0%) n=50 | 5 (17,0%) n=29 |
| ОГ | 21 (42,0%) n=50 | 11 (22,0%) n=50 | 0 (0,0%) n=36 |

Хорошо заметно, что при поступлении в стационар показатели протеинурии, пиурии, бактериурии, лейкоцитоза крови и степень ускорения СОЭ были близкими в сравниваемых группах.

В группе сравнения у детей с уролитиазом, получавших традиционную терапию без включения витамина D, в ближайшем послеоперационном периоде отмечалось медленное купирование мочевого синдрома. Так, лейкоцитурия сохранялась у 27 (53,0%), протеинурия - у 30 (60,0%), бактериурия - у 16 (32,0%) больных. Показатели гемодинамики

характеризовались лейкоцитозом у 14 (28,0%) и ускоренным СОЭ - у 27 (54,0%) детей.

В ближайшем послеоперационном периоде у детей основной группы получивших комплексное хирургическое лечение с дифференцированной метафилактикой и включением витамина D отмечалась наиболее выраженная положительная клиническая динамика. У всех больных, наблюдавшихся в данный период, отмечалось купирование пиелонефритического процесса, кроме 2-х детей, у которых был выраженный гнойный пиелонефрит на фоне двухстороннего нефролитиаза. Количество лейкоцитов в периферической крови и СОЭ у всех детей в данный период нормализовалось.

Благодаря проводимым комплексным мероприятиям у детей в основной группе (рис. 8) хорошие результаты получены у 80,0% (40 из 50), удовлетворительные – у 14,0% (7 из 50) и неудовлетворительные – у 6,0% (3 из 50; $p < 0,001$).

В группе сравнения хорошие результаты получены у 60,0% (30 из 50), удовлетворительные – у 26,0% (13 из 50) и неудовлетворительные – у 14,0% (7 из 50; $p < 0,001$).

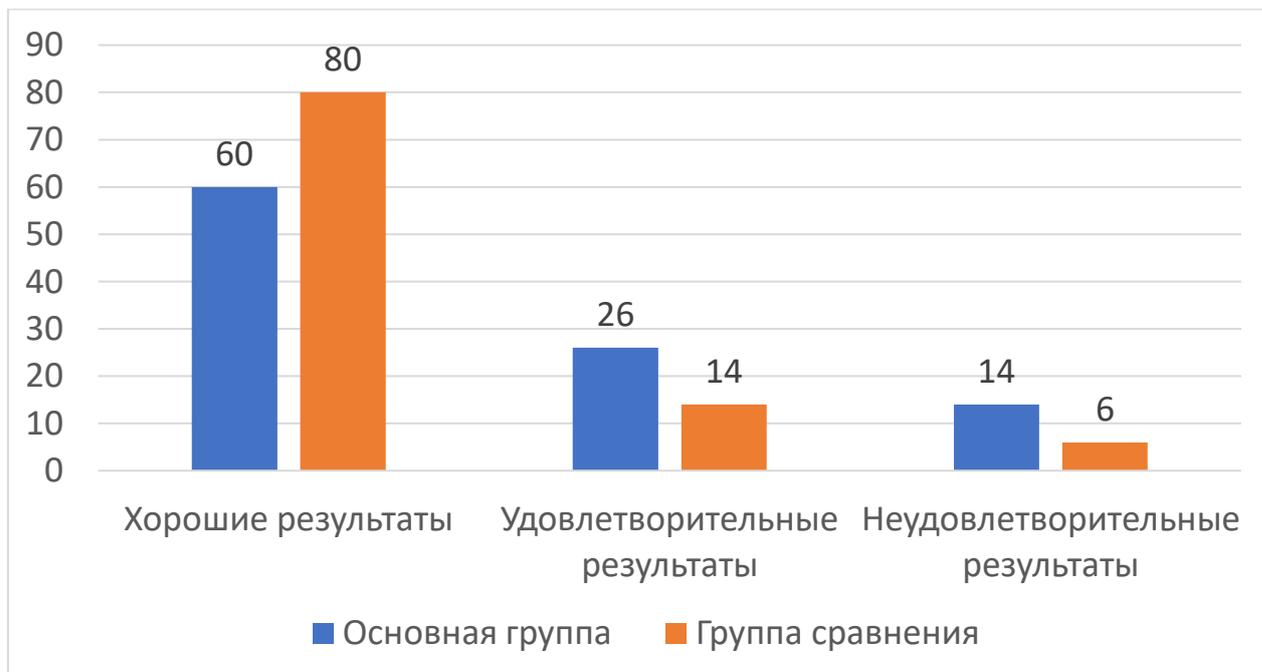


Рис. 8. Результаты хирургического лечения и метафилактики у детей с МКБ в ближайшем послеоперационном периоде (до 12 месяцев)

В отдаленном периоде наблюдения (табл. 26) в основной группе клиническое выздоровление отмечалось у 70,0% детей (25 из 36), рецидив камнеобразования отмечался у 12 детей (33,0%), нарушение функции почек у 3-х детей (8,0%).

Таблица 26

Результаты хирургического лечения и метафилактики у детей с МКБ в отдаленном периоде наблюдения (от 1 до 5 лет)

| Критерии | Основная группа, n=41 | | Группа сравнения, n=31 | |
|--------------------------|--------------------------|------|---------------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Нарушение функции почек | 2 | 5,0 | 4 | 13,0 |
| Калькулёзный пиелонефрит | 5 | 12,0 | 6 | 19,0 |
| Рецидив камнеобразования | 4 | 10,0 | 6 | 19,0 |

В группе сравнения установлено, что клиническое выздоровление отмечалось у 48,0% детей (14 из 29), рецидив камнеобразования отмечался у 20 детей (69,0%), нарушение функции почек у 6-х детей (20,0%).

Таким образом, комплексное хирургическое лечение уролитиаза у детей с дифференцированной метафилактикой и включением витамина D с учётом критериев реабилитационного потенциала является эффективным, способствующим снижению развития рецидивов заболевания.

Применение эндоскопического вмешательства по предложенной методике и с использованием усовершенствованных технических приёмов обеспечило высокую эффективность лечения уролитиаза у детей, достигая 90,7%. Современные хирургические методы, продемонстрировавшие высокую результативность и доступность, способствуют сокращению сроков госпитализации и снижению частоты послеоперационных осложнений.

Анализ молекулярно-генетического статуса у детей с уролитиазом позволил определить ключевые показания к хирургическому лечению и разработать комплекс консервативных мер для профилактики рецидивов заболевания. Исследование взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров,

уровня витамина D и остеопонтин с рецидивирующими формами уролитиаза, а также фармакогенетических аспектов, открывает новые возможности для повышения эффективности послеоперационной метафилактики.

Комплексный подход к хирургическому лечению мочекаменной болезни у детей с учётом индивидуальных молекулярно-генетических особенностей, дифференцированной метафилактики и коррекции витаминного статуса, позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение, снижая риск рецидива и улучшая долгосрочный прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире отмечается значительный рост заболеваний мочевыделительной системы у детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уровень заболеваемости уролитиазом среди детей ежегодно увеличивался на 6–10% в течение последних 20 лет в США, при этом среднегодовая заболеваемость составляла от 36 до 57 случаев на 100 000 детей. Однако, учитывая, что до 40% случаев диагностируются случайно из-за неспецифических симптомов, таких как инфекции мочевыводящих путей, реальная распространенность заболевания может быть значительно выше.

В Узбекистане проведены исследования, посвященные изучению основных факторов риска развития мочекаменной болезни (МКБ). Среди них выделяются наследственные (68%) и экологические (86%) факторы, а также недоношенность (16%). Важную роль играет воздействие токсических веществ на организм матери до и во время беременности, включая курение и работу на вредных производствах (32%), а также осложненное течение беременности (токсикоз, гестоз) — 31% (Дехканов К.А., Утегенов Н.У., Шагиязова Л.М., Реймбергенова С.Т., 2016). Дополнительными факторами риска являются качество и количество потребляемой воды, характер грудного

вскармливания и сроки введения прикорма (Шарипов А.М., Артикова М.А., Хамзаев К.А., 2018; Шамсиев А.М., 2021).

В настоящее время увеличение заболеваемости уролитиазом, особенно среди детей, вызывает необходимость более глубокого изучения патогенеза этого заболевания, его клинических особенностей, частоты рецидивов и осложнений. Это подчеркивает важность улучшения ранней диагностики и развития оптимальных хирургических методов лечения МКБ, которые остаются предметом постоянного исследования ученых.

В мировой медицинской практике большое внимание уделяется научным изысканиям, направленным на изучение причин, факторов риска, патогенетических механизмов, а также методов диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний у детей, в том числе мочекаменной болезни. Особый акцент делается на исследования, связанные с выявлением генетических маркеров, которые могут указывать на предрасположенность к уролитиазу, а также на разработку и совершенствование хирургических подходов к лечению.

В 2023 году проведено исследование, посвященное эффективности экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) при лечении камней почек и мочеточников у детей. Результаты показали, что успешность процедуры превышает 90%, при этом эффективность была выше у мальчиков ($p = 0,011$).

В 2024 году опубликованы данные о стент-ассоциированном уролитиазе у детей, где описаны клинические наблюдения и предложены рекомендации по профилактике и лечению данного состояния.

В 2023 году проведен анализ эффективности и безопасности контактной уретеролитотрипсии у детей. Исследование показало, что данный метод является перспективным и малотравматичным способом лечения камней мочеточника в педиатрической практике.

В 2019 году изучена эффективность применения препарата "Уролесан" после ЭУВЛ у детей. Результаты показали, что использование данного

фитопрепарата способствует более быстрому отхождению фрагментов камней и снижению риска осложнений .

В период с 2008 по 2019 год в НИИ урологии проведено исследование по перкутанной нефролитотрипсии у детей. Анализ 342 случаев показал высокую эффективность и безопасность данного метода при лечении мочекаменной болезни у детей .

Эти исследования подчеркивают необходимость дальнейшего изучения уrolитиаза у детей, разработки эффективных методов профилактики, диагностики и лечения, а также внедрения современных технологий и подходов в педиатрическую урологическую практику.

В связи с вышеизложенным персонализированный подход к хирургическому лечению уrolитиаза у детей с учетом клинико-генетических факторов позволяет повысить эффективность терапии и снизить риск рецидивов заболевания.

Выявленные генетические маркеры предрасположенности (генотипы Ff+FF гена VDR, TT и CT гена урокиназы, GG гена остеопонтинина) и их влияние на развитие мочекаменной болезни у детей подтверждают необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования в комплексной диагностике. Определение уровня витамина D и остеопонтинина у пациентов с МКБ может служить дополнительным критерием для прогнозирования рецидивов и выбора тактики метафилактики.

Разработанный алгоритм ведения пациентов, включающий генетическое тестирование, оценку биохимических показателей и персонализированный подбор хирургического вмешательства, обеспечивает оптимизацию лечения. Он способствует сокращению сроков пребывания детей в стационаре, снижению частоты послеоперационных осложнений и повышению качества жизни пациентов.

Для этого в исследование были включены данные обследования 100 детей с мочекаменной болезнью, находившихся на лечении в Специализированной детской хирургической клинике Самаркандского государственного

медицинского университета (главный врач – профессор Ж.А. Шамсиев). Возраст пациентов составил от 8 месяцев до 18 лет.

Методология исследования включала комплексный подход, объединяющий анамнестический анализ, клинические, лабораторные, биохимические, бактериологические, иммуногенетические, инструментальные и статистические методы. В ходе исследования выявлены генетические маркеры, предрасполагающие к развитию мочекаменной болезни в узбекской популяции. Установлено, что значимыми факторами риска являются генотипы Ff+FF гена VDR, TT и CT гена урокиназы, а также GG гена остеопонтинина.

Особый интерес представляет гетерозиготный полиморфизм C/G (766C/G) гена фетуина, который чаще встречается у детей с высокой концентрацией фосфора в моче и при смешанных формах уролитиаза. Это свидетельствует о возможном влиянии данного полиморфизма на минеральный обмен и образование камней.

Анализ данных позволил выделить ключевые факторы, способствующие развитию рецидивов мочекаменной болезни. Среди них локализация камней в почках, наличие F/f+FF - генотипа полиморфизма Fok I гена VDR и G/T+T/T - генотипа полиморфизма rs2853744 гена остеопонтинина. Существенное влияние оказывает уровень витамина D в пределах 20–25 нг/мл, а также повышенный уровень сывороточного остеопонтинина (10,0–12,02 нг/мл), который может способствовать агрегации минеральных кристаллов и их задержке в мочевых путях.

На основе полученных данных предложена методика прогнозирования рецидивов мочекаменной болезни у детей. Данный подход позволяет выявлять пациентов с высоким риском рецидива, персонализировать хирургическое лечение, а также оптимизировать послеоперационную терапию за счет коррекции уровня витамина D и остеопонтинина.

Применение данной методики способствует снижению частоты рецидивов уролитиаза, что подтверждено клиническими наблюдениями и

статистическим анализом. Таким образом, персонализированный подход, основанный на комплексной оценке клиничко-генетических факторов, является перспективным направлением в лечении и профилактике мочекаменной болезни у детей.

Установлено, что в развитии тяжелого течения уролитиаза генетическими маркерами являются: F/f+FF - генотип полиморфизма Fok I гена VDR и G/T+T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина.

На дальнейшем этапе нами проведен анализ изучения содержания витамина D и остеопонтина с целью оценки их роли в развитии тяжести клинического течения МКБ у детей.

Дефицит витамина D часто обнаруживается у пациентов с мочекаменной болезнью, и в настоящее время представлено крайне мало исследований, в которых рассматривается проблема дефицита витамина D среди больных МКБ и необходимость его коррекции.

У детей с уролитиазом при коралловидных уролитах отмечается достоверно низкие средние показатели витамина D, что свидетельствует о наличие его дефицита по отношению к пациентам с солитарными уролитами ($23,5 \pm 1,2$ против $18,5 \pm 1,4$ нг/мл соответственно; $P < 0,01$). Также низкие показатели содержания витамина D отмечались при множественном уролитиазе по отношению к многоместным ($19,8 \pm 1,3$ против $21,3 \pm 1,1$ нг/мл; $P < 0,01$). Нормальные показатели витамина D наиболее чаще регистрировались у пациентов с солитарными уролитами (75,0%), тогда как при остальных видах уролитов отмечалась недостаточность и дефицит данного витамина.

Еще одним биохимическим маркером образования уролитиаза у детей является остеопонтин, его содержание так же зависело от вида уролитов. Так, при солитарных конкрементах у детей отмечается достоверно низкое его содержание ($19,5 \pm 1,5$ нг/мл), которое в 44,4% случаях достигала нормативных значений. Тогда как при других видах уролитов содержание остеопонтина достоверно значимо превышало нормативные значения, в частности, при коралловидных конкрементах в 85,7% случаях ($P < 0,01$).

Основным принципом выбора метода оперативного вмешательства при уролитоазе у детей является применение оптимального и наименее травматичного для ребёнка способа удаления камня из мочевыделительных путей.

В лечении уролитоаза у детей объём открытых оперативных вмешательств в последние годы сократился в связи с успешным применением малоинвазивных технологий, которые доказали свою эффективность и безопасность [52]. Открытые операции показаны при невозможности использования других, менее инвазивных методов [52,133].

Выбор метода хирургического лечения детей с МКБ основывается на анализе размеров и локализации конкрементов, изучении анатомической структуры мочевыводящих путей, а также на общем состоянии ребенка. Методами выбора являются те, которые обладают наименьшей инвазивностью, минимальными послеоперационными осложнениями и исключают повторные вмешательства под общей анестезией.

Следующий этап исследования заключался в анализе и динамическом наблюдении за 100 детьми с уролитоазом после хирургического вмешательства в течении 10 лет (2012-2022 гг).

Локализация камней в почках была диагностирована у 58 детей с МКБ. При пиелолитотомии (29 пациентов) и нефролитотомии (29 пациентов) мы использовали минипереднебоковой доступ, что привело хорошему обзору операционной раны и органа, а также быстрому заживлению послеоперационной раны. Необходимо отметить, что у всех больных был выявлен хронический пиелонефрит, преимущественно в фазе латентного течения.

При *солитарных* камнях пиелолитотомию производили 16 детям до 7 лет при смешанном и внепочечном типе строения лоханки. В возрасте старше 7 лет среди 9 детей вследствие относительно больших размеров лоханки выполнение ее было возможным во всех случаях.

У одного больного с *коралловидным камнем* при внепочечном типе лоханки проведена пиелолитотомия.

При коралловидных камнях в сочетании с множественными мелкими камнями пиелолитотомия выполнена в трёх случаях пиелоэктазии, когда был произведен широкий разрез лоханки, что позволяло удалить камни не только из лоханки, но и мелкие конкременты из чашечек.

В 7 случаях при выраженных инфильтративных и воспалительных процессах в лоханочно-мочеточниковом сегменте и при внутрипочечном расположении лоханки интраоперационно был установлен универсальный стент для дренирования полости почки. Таким образом, также создаются лучшие условия для санации чашечно-лоханочной системы.

Нефролитотомию 29 детям производили чаще в связи с малыми размерами лоханки, большой частотой внутрипочечного типа строения лоханки и относительно большего размера камней в ЧЛС.

При *солитарных камнях* нефролитотомию выполняли у 10 детей в возрасте до 7 лет при внутрипочечном типе строения лоханки.

Трём детям с *коралловидными камнями* в сочетании их с множественными конкрементами во всех случаях при наличии гидрокаликоза, независимо от возраста детей и типа строения лоханки, осуществляли нефролитотомию. Ход оперативного вмешательства осуществлялся следующим образом: рану почки расширяли рассечением перегородок между средней и верхней или средней и нижней чашечками; в случаях, когда мелкие камни расположены во всех чашечках почки, рассекали обе перегородки, тем самым очень экономно расширяли разрез почки, обнажали просветы 2 или всех 3 чашечек. Таким образом, верхняя и нижняя чашечки вскрывались не полностью, а лишь только рассекались их боковые стенки, прилежащие к средней чашечке.

При этом придерживались следующего порядка в последовательности их удаления. Вначале извлекались все мелкие конкременты из чашечек. Если в них оказывалось много песка и слизи, то проводилось тщательное их

вымывание струей теплого раствора антисептика. В последнюю очередь извлекали крупный камень из лоханки. Именно в такой последовательности санации ЧЛС от конкрементов во время оперативного вмешательства исключает возможность проскальзывания мелких камней в мочеточник и обструкцию нижних мочевых путей.

Эффективность санации и дренирования оценивали по комплексу клинических признаков, данных лабораторных (общеклинические, биохимические, бактериологические, уровня витамина D) и инструментальных исследований.

Клинический эффект выражался в виде более быстрого купирования мочевого синдрома, нормализации анализа крови (снижение лейкоцитоза и СОЭ) и общего состояния (на 2 сутки нормализовывалась температура тела, повышался аппетит, улучшалось общее самочувствие).

Через 5-6 дней, в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса в почке, интраоперационный универсальный стент удалялся. Обострение хронического пиелонефрита в отдаленном (6-12 месяцев) периоде наблюдалось у одного больного.

Дети раннего возраста переносят нефротомию гораздо легче, чем дети старшего возраста, что объясняется малым калибром и максимальной эластичностью пересеченных по ходу нефротомии почечных сосудов, а также возможностью их быстрого тромбирования. Это способствует уменьшению кровотечения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В связи с чем считаем целесообразным применение нефролитотомии у детей в возрасте до 5 лет, имеющих солитарные и коралловидные камни.

Одним из важных вопросов в хирургии двухстороннего нефролитиаза остается сложность выбора стороны первоочередности операции. Решение этого вопроса зависит от характера камней, локализации их и функционально-морфологического состояния почки. При наличии камней в обеих почках первоочередность оперативного вмешательства определяется степенью выраженности обструктивных процессов, то есть клинико-лабораторными и

инструментальными показателями. Среди 5 детей с двухсторонним нефролитиазом (8,6%), в первую очередь операция осуществлялась на той стороне, где имеются более выраженные обструктивные явления и особенно выраженный болевой синдром у больного (4 ребенка). При отсутствии выраженной болевой симптоматики (1 ребенок) оперативное вмешательство вначале производили на лучше функционирующей почке.

При множественной локализации конкрементов, с учетом состояния больного во время оперативного вмешательства, 6-ти детям была произведена одновременно нефро/пиелолитотомия и уретеролитотомия и 4-м больным выполнена пиелолитотомия и эпицистолитотомия.

Для обеспечения гладкого течения послеоперационного периода у детей с МКБ, является обязательным проведение интенсивной терапии, направленной на коррекцию нарушений параметров гомеостаза. Важно применение продленной анальгезии в течение первых 2-3 сут.

Антибактериальная терапия в первые 2-3 дня после операции осуществлялась введением антибиотиков широкого спектра действия, а в дальнейшем - согласно чувствительности уромикрофлоры к антибактериальным препаратам. На ряду с антибиотикотерапией назначались препараты нитрофуранового ряда и группы оксихинолинов.

При локализации камня мочеточников мелких размеров от 0,3 до 0,5 см у 17 пациентов (в/3 мочеточника – 2, с/3 мочеточника – 1, н/3 мочеточника - 14) – проводили уретероцистоскопию с установлением наружного стента в мочеточник, после удаления которого отмечалось самопроизвольное отхождение конкрементов.

В предоперационном периоде всем детям проводилась анальгетическая и спазмолитическая терапия с целью снижения болевого синдрома, также назначалась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами на фоне антибактериальной терапии препаратами широкого спектра.

Операция проводится следующим образом: под контролем зрения цистоскоп аккуратно вводится в мочевой пузырь, далее продвигается к устью мочеточника и при помощи специальной струны-проводника, проводится стент универсальной длины от 10 до 14 см, Ø 3-4 Ch в просвет мочеточника. Стент имеет два завитка, напоминающих «поросычие хвостики». Один завиток под ультразвуковым контролем устанавливается в лоханке почки, другой - в мочевом пузыре. Цистоскоп бережно извлекается, а установленный стент выполняет роль дренажа, обеспечивающего отток, мочи из почки. Конструкция стента обеспечивает его надежную фиксацию и предотвращает возможную миграцию. Операция длится 10-15 минут. Мочеточниковый стент удаляется на 10-12 сутки, после чего отмечалось самопроизвольное отхождение уrolита в мочевой пузырь.

В 10 случаях производились традиционные открытые вмешательства (уретеролитотомия).

15 детям с локализацией камней в мочевом пузыре проводились два вида оперативного вмешательства: 7 больным при размерах камней от 0,7 до 1,0 см проводилась цистолитотрипсия специальными цистоскопическими щипцами. В 8-ми случаях при крупных и множественных конкрементах была произведена открытая цистолитотомия.

Цистолитотрипсия производилась следующим образом: рабочий инструмент, цистоскоп, заводился в полость мочевого пузыря через уретру. Благодаря маленькому диаметру эндоскопа, его можно было беспрепятственно завести в полость мочевого пузыря и обнаружить уrolит. После обнаружения камня диаметром до 1,0 см, специальными щипцами камень раздроблялся и при помощи «stone basket» мелкие частички конкремента удаляются из полости мочевого пузыря. Зонд оснащен миниатюрным видеосенсором, который позволяет хирургу визуальное контролировать весь процесс. Операция длилась от 10 до 15 минут, в среднем – $12,5 \pm 0,12$ минут.

Главные преимущества цистолитотрипсии: минимальная травматичность, отсутствие видимых следов на коже, быстрое восстановление после операции, низкий риск осложнений.

Для дальнейшего сравнительного анализа клинического материала все пациенты с локализацией конкрементов в мочеточнике и мочевом пузыре в зависимости от вида оперативного вмешательства были разделены на две группы: группу А составили 17 детей, которым произведено эндоскопическое удаление уrolитов; 10 больных, которым произведены традиционные (открытые) хирургические вмешательства вошли в группу Б.

Таким образом, оптимизированное эндоскопическое вмешательство по предложенной методике детям с камнями мочеточника и мочевого пузыря способствовало сокращению длительности хирургического вмешательства с $35,2 \pm 2,3$ мин. до $12,5 \pm 0,12$ мин., уменьшению кровопотери с $14,4 \pm 0,2$ мл. до $3,3 \pm 0,04$ мл., снижению сроков дренирования мочевого пузыря с $6,1 \pm 0,12$ сут. до $5,0 \pm 0,07$ сут., а госпитальный послеоперационный период с $7,5 \pm 0,1$ сут. до $5,0 \pm 0,06$ сут.

Полученные данные подтверждают значительно меньшую травматичность эндоскопических вмешательств по сравнению с открытыми операциями, что в целом является преимуществом эндохирургии.

В ближайшем послеоперационном периоде осложнения в виде обострения цистита наблюдались у одного пациента из группы А (5,6%) и у одного ребенка из группы Б (11,1%), что потребовало назначения антибактериальной и инфузионной терапии. Статистически значимых различий в частоте возникновения инфекций мочевых путей между группами выявлено не было ($P > 0,05$), однако в группе Б отмечалась тенденция к более высокой частоте таких осложнений.

Результаты исследования подтверждают, что открытые хирургические вмешательства, связанные с полнослойным рассечением стенки мочеточника или мочевого пузыря, а также прилегающих тканей, характеризуются более высокой травматичностью. В то же время эндоскопические операции имеют

существенное преимущество в виде сохранения анатомической целостности тканей, что снижает риск кровотечений и других осложнений.

При наблюдении в отдаленные сроки (до 12 месяцев) в группе А у всех пациентов отмечалось восстановление уродинамики верхних мочевых путей: диаметр мочеточников уменьшился в среднем на $88,22 \pm 7,03\%$, а лоханок — на $81,22 \pm 7,26\%$. Кроме того, у 94,4% пациентов наблюдался прогрессивный рост почечной паренхимы в среднем на $83,72 \pm 8,12\%$ (диапазон от 55 до 99%).

В группе Б в те же сроки диаметр мочеточников уменьшился у 10 пациентов в среднем на $86,18 \pm 6,42\%$, а лоханок — на $79,31 \pm 9,04\%$. Рост почечной паренхимы составил в среднем $79,42 \pm 9,82\%$ (диапазон от 58 до 97,8%) у 80% пациентов.

Результаты исследования подтверждают, что эндоскопические методы лечения обеспечивают высокую эффективность, сопоставимую с результатами открытых хирургических вмешательств, при этом сохраняя минимальную инвазивность, характерную для эндоскопических технологий.

Анализ отдаленных результатов (в течение 5 лет) показал, что наибольшее количество рецидивов камней нижних мочевыводящих путей наблюдалось после открытых операций — у 2 пациентов (22,2%).

План метафилактики уролитиаза у детей разрабатывается с учетом типа камней, тяжести течения калькулезного пиелонефрита, калькулезного гидронефроза и хронической болезни почек (ХБП). Одним из ключевых аспектов метафилактики является полное удаление конкрементов из полостных образований почек во время операции, а также интра- и послеоперационный лаваж. Эти меры обеспечивают эффективное удаление сгустков крови, слизи и солей из чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), что предотвращает обострение калькулезного пиелонефрита в послеоперационном периоде.

Разработанный нами подход к метафилактике осложненного уролитиаза направлен на устранение воспалительного процесса в почках как при двустороннем, так и при одностороннем поражении. Основная цель

метафилактики заключается в восстановлении функции почек и предотвращении склерозирования органа. Метафилактические мероприятия проводятся в течение длительного времени, их эффективность требует постоянного контроля и корректировки. При этом учитываются как факторы риска камнеобразования, так и функциональное состояние почек. Критериями для определения объема и продолжительности метафилактики являются тяжесть почечной недостаточности, стадия калькулезного пиелонефрита, калькулезного гидронефроза и их комбинации, а также стадия ХБП.

Дефицит витамина D приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике, что вызывает гипокальциемию. Это состояние стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Повышение уровня ПТГ активирует остеокласты, усиливая резорбцию костной ткани, что, в свою очередь, увеличивает уровень кальция в сыворотке крови. Паратгормон также стимулирует реабсорбцию кальция в почечных канальцах и синтез кальцитриола, что дополнительно усиливает всасывание кальция в кишечнике. В результате развивается гиперкальциурия, которая способствует образованию камней.

Для оценки эффективности включения витамина D в комплекс метафилактики больные были разделены на две группы с учетом их равноценности по клиническим, возрастным и половым показателям.

Первая группа (группа сравнения, ГС) включает 50 детей, получающих традиционное лечение (антибактериальную терапию, уросэптики, физ.методы лечения, общеукрепляющую терапию) в сочетании с оперативным методом.

Вторая группа (основная группа, ОГ) – 50 больных, которые наряду с хирургическим методом в комплексе дифференцированных метафилактических мероприятий уrolитиаза получили витамин D.

Реабилитационный потенциал – это научно обоснованный предел возможного восстановления дефицитных (нарушенных) физиологических функций в конкретном клиническом случае, а реабилитационный прогноз –

это медицински обоснованная вероятность достижения намеченных целей реабилитации в намеченный отрезок времени с учетом характера заболевания, его течения, индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей. [16].

Однако вопрос о содержании и критериях оценки РП до настоящего времени остается дискуссионным и недостаточно разработанным, кроме того, это понятие чаще используется в научной литературе и не находит должного применения в практической медицине [21]. Это можно связать как с неоднозначностью определения понятия РП разными авторами, так и со сложностью выработки критериев его оценки при отдельных нозологических формах в связи с многосторонностью понятия [24]. Одно из определений реабилитационного потенциала трактует этот показатель как комплекс биологических и психофизических характеристик человека, а также социально-средовых факторов, позволяющих в той или иной степени реализовать его потенциальные способности. Как следует из приведенного определения, РП представляет собой системную биопсихосоциальную характеристику статуса человека. Содержание этой характеристики указывает на объективные возможности реабилитации: характер заболевания, его особенности, психофизиологическое состояние пациента, его социально-экономическое положение и субъективные: установка больного, структура потребностей, круг интересов и т.п. Причем РП является целостной характеристикой статуса индивида; выделяемые составляющие РП взаимосвязаны, влияют друг на друга и имеют в этом контексте значение для всех аспектов восстановительного лечения. Качественный анализ РП позволяет определить цели и задачи реабилитации конкретного индивида, установить иерархию приоритетов этих задач, обосновать и разработать оптимальные и адекватные меры реабилитации [21].

С учетом уровня и содержания реабилитационного потенциала врач может установить реабилитационный прогноз и разработать программу лечения и профилактики.

Предложен дифференцированный подход к планированию и осуществлению диспансерного наблюдения за детьми с МКБ. Правильная реабилитация после хирургического лечения уролитиаза может улучшить исходы лечения, а также снизить будущие расходы.

В соответствии с выставленным реабилитационным потенциалом/прогнозом формируется реабилитационный маршрут (или индивидуальная программа помощи и реабилитации, индивидуальная карта реабилитации и др.).

Для детей с НРП – реабилитационные мероприятия включают дифференцированную метафилактику с включением витамина D в лечебной возрастной дозировке. Динамика диспансерного наблюдения – не менее 5 лет.

Для детей с СРП – реабилитационные мероприятия включают предложенные выше метафилактические мероприятия с введением витамина D в лечебной или профилактической возрастной дозировке. Динамика диспансерного наблюдения – 3-4 года.

Для детей с ВРП – реабилитационные мероприятия включают также дифференцированную метафилактику с добавлением витамина D в профилактической возрастной дозировке. Динамика диспансерного наблюдения – не менее 2-х лет.

Хорошо заметно, что при поступлении в стационар показатели протеинурии, пиурии, бактериурии, лейкоцитоза крови и степень ускорения СОЭ были близкими в сравниваемых группах.

В ближайшем послеоперационном периоде у детей основной группы получивших комплексное хирургическое лечение с дифференцированной метафилактикой и включением витамина D отмечалась наиболее выраженная положительная клиническая динамика. У всех больных, наблюдавшихся в данный период, отмечалось купирование пиелонефритического процесса, кроме 2-х детей, у которых был выраженный гнойный пиелонефрит на фоне двухстороннего нефролитиаза. Количество лейкоцитов в периферической крови и СОЭ у всех детей в данный период нормализовалось.

Благодаря проводимым комплексным мероприятиям у детей в основной группе (рис. 4.3) хорошие результаты получены у 80,0% (40 из 50), удовлетворительные – у 14,0% (7 из 50) и неудовлетворительные – у 6,0% (3 из 50; $p < 0,001$).

В группе сравнения хорошие результаты получены у 60,0% (30 из 50), удовлетворительные – у 26,0% (13 из 50) и неудовлетворительные – у 14,0% (7 из 50; $p < 0,001$).

В отдаленном периоде наблюдения в основной группе клиническое выздоровление отмечалось у 70,0% детей (25 из 36), рецидив камнеобразования отмечался у 12 детей (33,0%), нарушение функции почек у 3-х детей (8,0%).

В группе сравнения установлено, что клиническое выздоровление отмечалось у 48,0% детей (14 из 29), рецидив камнеобразования отмечался у 20 детей (69,0%), нарушение функции почек у 6-х детей (20,0%).

Таким образом, при проведении эндоскопического вмешательства по предложенной методике и с использованием описанных технических приемов эффективность проводимого лечения при МКБ у детей составляет 90,7%.

Предлагаемые современные методы хирургического лечения можно отнести к приоритетным, показавшим хорошую эффективность и доступность в применении. Данные методы оперативного вмешательства способствуют уменьшению периода нахождения пациента в стационаре, а также снижению числа послеоперационных осложнений.

При изучении молекулярно-генетического статуса у детей с уролитиазом стало возможным чётко выявить основные показания к хирургическому вмешательству и разработать комплекс консервативных мероприятий для профилактики развития рецидивов мочекаменной болезни после изучения генетического фактора. Исследование ассоциации молекулярно-генетических маркеров, уровня витамина D и остеопонтинина с рецидивирующими формами уролитиаза, а также установление фармакогенетических взаимодействий будет способствовать более

эффективной послеоперационной метафилактики уролитиаза. Внедрение клиничко-генетического подхода в хирургическое лечение уролитиаза у детей открывает новые перспективы в профилактике и контроле данного заболевания, позволяя разработать эффективные стратегии диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов.

Предложенное комплексное хирургическое лечение мочекаменной болезни у детей с дифференцированной метафилактикой и добавлением витамина D с учётом критериев реабилитационного потенциала позволяет планирование и осуществление эффективного диспансерного наблюдения, способствующего к снижению развития рецидива заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Генетическое тестирование как основа персонализированной профилактики уролитиаза у детей

Анализ генетической предрасположенности играет ключевую роль в оценке риска развития мочекаменной болезни (МКБ) у детей. Включение молекулярно-генетического тестирования полиморфизмов генов VDR (рецептор витамина D), урокиназы, фетуина А и остеопонтинина в комплексную программу профилактики уролитиаза в Узбекистане позволит выявлять группы риска и своевременно проводить целенаправленные профилактические мероприятия. Определение генетических маркеров предрасположенности может способствовать индивидуализации подходов к терапии и метафилактике, снижая вероятность рецидивов заболевания.

2. Оптимизация хирургического лечения уролитиаза у детей

При локализации камней в мочеточнике и мочевом пузыре целесообразным считается применение малотравматичных эндоскопических методов вмешательства, включая уретероцистоскопию, стентирование мочеточника, а при необходимости – уретероцистоскопию с переходом (конверсией) на уретеролитотомию. Данные методы обеспечивают

минимальную инвазивность, сокращают сроки госпитализации, уменьшают риск послеоперационных осложнений и повышают эффективность лечения.

3. Включение витамина D в комплексную схему метафилактики уролитиаза

Недостаточность витамина D у детей с МКБ может быть одним из факторов, способствующих формированию конкрементов. Включение витамина D в метафилактическую терапию способствует нормализации метаболизма кальция и фосфора, снижая риск образования новых камней. Коррекция уровня витамина D в соответствии с возрастными нормами может повысить эффективность профилактических мероприятий и минимизировать вероятность рецидивов заболевания.

4. Дифференцированный подход к реабилитации детей с уролитиазом

Планирование и реализация реабилитационных мероприятий должны основываться на оценке реабилитационного потенциала пациента и прогнозе течения заболевания. Предложенная схема реабилитации включает в себя комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов МКБ, восстановление функционального состояния почек и нормализацию обменных процессов. Особое внимание уделяется персонализированному подбору дозировок витамина D в рамках метафилактики, что позволяет достичь наилучших клинических результатов и повысить качество жизни пациентов. Внедрение данных научно обоснованных подходов в клиническую практику способствует совершенствованию диагностики, профилактики и лечения уролитиаза у детей, а также повышению эффективности хирургического и реабилитационного ведения данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдураимов М.Ф. Проблемы Зарафшанского гидрографического бассейна // ННО «Защита бассейна реки Зарафшан». Ташкент. 2017.

2. Акилов Ф.А., Маматкулов Б.М., Худайбергенов У.А. и соавторы. Распространённость урологических заболеваний в регионе Приаралья. // Клиническая и экспериментальная урология. -2012.-№2.-С. 13-17.
3. Аляев Ю.Г. Клиническое значение физико-химического исследования состава мочевых камней и мочи. // Урология - 2019.- №1.- С.8-12.
4. Аполихин И.О., Сивков А.В., Константинова О.В., Сломинский П.А. и соавторы. Поиск полиморфных вариантов кандидатных генов мочекаменной болезни в российской популяции // Клиническая и экспериментальная урология. -2013.-№2.-С. 56-60.
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). // Материалы конгресса. XIX конгресс Российского общества урологов (19-21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 198-199.
6. Арапиев Х.Б. Ретроспективный анализ заболеваемости мочекаменной болезнью в Республике Ингушетия // Современная медицина глазами молодых ученых. Материалы II Международной научно-практической конференции студентов, ординаторов и молодых ученых. - ФГБОУ ВО "ИнГГУ", 2021. - С. 162 – 168.
7. Арутюнов А.Е. Мочекаменная болезнь, структура заболеваемости и методов лечения. // Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. Материалы XI Терапевтического форума. Тюмень. 2020. - С.11.
8. Ахмадиева К.Е. Заболеваемость населения г. Шымкент болезнями мочеполовой системы. // Journal of Health Development. - 2019. - Т.31. -№2. - С. 52 – 59.
9. Аюпов Е.Е., Мусакаева Л.Ж. Закачка промышленных сточных вод на нефтяных и газовых месторождениях Западно-Казахстанской области. // Geological and mineralogical sciences., Уральск. 2016.

10. Байрашевская А.В., Байдин С.П., Цариченко Д.Г., Саенко В.С. Особенности лечения мочекаменной болезни у детей // Вопросы современной педиатрии. Vol. 20, №2, 2021, стр. 122-133.
11. Вощула В.И., Ниткин Д.М., Лелюк В.Ю. и соавт. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси. Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – №2. - С. 21-26.
12. Галкина Н.Г., Калинина Е.А., Галкин А.В. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал, 2020, 16(3), стр. 773-779.
13. Голованов С.А. Метаболические факторы риска и формирование мочевых камней. Исследование V: избыточный вес и ожирение как метаболические факторы литогенеза. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2021. - Т.14. - №4. - С.80-89.
14. Голощапов Е.Т., Четвериков А.В. Масса мочевого микробиома при рецидивирующем уролитиазе. // Материалы конгресса. XIX конгресс российского общества урологов (19-21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 180-181.
15. Деревянко Т.И., Бобровский Т.И. Гендерные особенности мочекаменной болезни. // Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19-21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с.175.
16. Иванова Г.Е., Цыкунов М.Б., Дутикова Е.М., Организация реабилитационного процесса и реабилитация детей / Под общей ред. Г.Е. Ивановой и др., М., 2020. 640с.
17. Икромов Т.Ш. и соавт. Состояние почечной гемодинамики у детей с уролитиазом, осложненным хронической болезнью почек. // Ульяновский медико-биологический журнал, № 1, 2017. С. 58-66.
18. Икромов Т.Ш. Оптимизация интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения у детей с двухсторонним уролитиазом, осложнённым хронической болезнью почек.// Диссертация ... Душанбе, 2017.

19. Искандарова Ш.Т. «Рациональные санитарно-гигиенические проблемы охраны водоемких и водоснабжение населения в специфических условиях Республики Узбекистан». - Т., 2021. - С.206-207.
20. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н. и др. Роль индуцирующих факторов в формировании камней Рендалла и развитии мочекаменной болезни. // Уральский медицинский журнал 2018; 164 (9):10-3.
21. Клемешева Ю.Н., Воскресенская О.Н. Реабилитационный потенциал и его оценка при заболеваниях нервной системы // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2019. - Т. 5, вып. 1-1. - С. 120-122
22. Кулматов Р.А., Нигматов Н., Расулов Б. Современные экологические проблемы трансграничной реки Зарафшан // Геолоэкология. - 2014. - № 2. - С. 38-49.
23. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И., и др. // Урология. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013; 816 с.
24. Методические рекомендации по порядку формирования и оформления новой формы индивидуальной программы реабилитации с учетом разработанных классификаций и кодификатора категорий пациентов (проект). - М., 2022. - С. 27-31, С. 31-43
25. Национальный доклад «О состоянии окружающей среды и использовании природных ресурсов в Республике Узбекистан». - Т., 2013. - 25 с.
26. Олефир Ю.В., Авдейчук Ю.И., Акименко М.Ю. и др., 2004
27. Постановление Президента Узбекистана от 27 ноября 2017 года «О государственной программе развития ирригации и улучшения мелиоративного состояния орошаемых земель на период 2018 – 2019 годов» // [Электронный ресурс]. URL: <https://lex.uz/docs/3426206>
28. Презентация на тему: "Оценка воздействия на окружающую среду проекта Генерального плана города САМАРКАНДА." <http://www.myshared.ru/slide/692023/>.
29. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей // А.Т. Пулатов. – М.: Медицина, 1990.

30. Рахимов М.К. Ранняя диагностика заболеваний мочевыводящих путей среди сельского населения Хорезмской области республики Узбекистан // Медицинские новости. 2016. №6 (261). С. 60-61.
31. Пулотов П.А, Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А./ Программа оценки эффективности эндоскопической ретракции уролитов из мочеочника у детей.// Агенство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 35417 Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ РУз.Ташкент 28.03.2024.
32. Пулотов П.А, Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А./ Алгоритм определения показаний к эндоскопической цитолитотрипсии у детей.// Агенство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 35419 Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ РУз.Ташкент 28.03.2024.
33. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA – М.: Медиа Сфера, 2006. – 3-е изд. – 312 с
34. Рудин Ю.Э., Меринов Д.С., Вардак А.Б., Арустамов Л.Д. Перкутанная нефролитотрипсия у детей младшей возрастной группы // Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(1):144-150, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-1-144-150>.
35. Сабитова Н.И., Коновальцева И. Современное геоэкологическое состояние природных ресурсов Самаркандской области.
36. Сергиенко Н.Ф., Кучиц С.Ф., Шаплыгин Л.В., и др., 2002
37. Собирова Г.Н. Оптимизация патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени с учетом метаболических, генетических и функциональных изменений // Диссертация..... Ташкент, 2017. <http://diss.natlib.uz/ru-RU/ResearchWork/OnlineView/42815>.
38. Тареева И.Е. Нефрология. Практическое руководство для врачей. М. Медицина. 2000 г. изд.2-е. перераб. и доп. 688 с.

39. Татевосян А.С., Быков И.М., Губарева Д.А. Метаболическое влияние на циркадные осцилляции рН и Eh в моче и слюне. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(4):82-89. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-82-89>.
40. Татевосян А.С., Тонян А.Г., Медведев В.Л., Ждамарова О.И. Ранние диагностические признаки осложненного течения патологической подвижности почки / // *Урология*. – 2016. – № 2. – С. 28-32.
41. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб. и др.: Питер. 2000. - С.114-116.
42. Френкен К. Ирригация в Центральной Азии. Обзор АКВАСТАТ 2012 // отчеты ФАО по водным ресурсам / под ред. Френкен К. Вып. 39. Рим. 2013. С. 109, 112, 114.
43. Хайбуллина Ж., Амантайкызы А, Арипханова Д. и соавт. Влияние изменения климата и водообеспеченности на социально-экономические аспекты и здоровье населения в Аральском районе Кызылординской области, Казахстан. - // *Central Asian Journal of water research*. (2022) 8(2): P.79-111.
44. Хайдаров А.Р. - Использование водных ресурсов узбекистанского сегмента бассейна реки Зарафшан: аналитический обзор.// *Центральноазиатский журнал исследований водных ресурсов* (2020) 6 (2): 48-64.
45. Ходжаев С.С., Ташханова М.П. Экологические аспекты управления и рационального использования водных ресурсов трансграничных рек бассейна Аральского моря. // *Ирригация и мелиорация*. 2016. № 4. С. 25-30.
46. Худойбергенов У. А. Ранняя диагностика и профилактика распространенных урологических заболеваний в условиях первичного звена здравоохранения-2018 <http://diss.natlib.uz/ru-/ResearchWork/OnlineView/43411>.
47. Хушвакова Н.Ж. Клинические и молекулярно-генетические особенности несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей // *Диссертация...* Ташкент, 2015. <http://diss.natlib.uz/ru-RU/ResearchWork/OnlineView/39127>.

48. Чепуров А.К., Пронкин Е.А., Болотов А.Д. Современная перспектива применения цитратных смесей в лечении мочекаменной болезни. Урология 2015;(3): 93-96.
49. Шамсиев А.М. и др. Изучение влияния генов VDR и урокиназы на развитие мочекаменной болезни у детей // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – № SI-5.1. – С. 46-48.
50. Шамсиев Ж.А., Юсупов Ш. А., Зуфаров А. А., Пулотов П. А./ Способ оптимизации диагностики уролитиаза у детей в зависимости от биохимического и молекулярно-генетического статуса.// Новый день в медицине 2024, № 4 (66) 378-383.
51. Шамсиев, А., Юсупов, Ш., Адылов, Б., Далимова, Д., Турдикулова, Ш., Исламова, Д., & Хакимова, Л. (2014). Исследование ассоциации полиморфизма гена урокиназы с развитием уролитиаза в Узбекистане. *Журнал проблемы биологии и медицины*, 4.1(81), 93–96.
52. Шеркузиева, Г.Ф. Гигиеническая оценка качества питьевой воды. - // Молодой ученый. - 2016. - № 10 (114). - С. 552-555.
53. Шомансурова Э.А., Абдуразакова Ш.А. Анализ факторов развития уролитиаза у детей (обзор литературы). // Евразийский вестник педиатрии. - 2019. - № 3(3). - С. 37-45.
54. Юсупов Ш. А. Совершенствование диагностики и хирургического лечения распространенного аппендикулярного перитонита у детей -2018 <http://diss.natlib.uz/ru-U/ResearchWork/OnlineView/44242>.
55. Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Пулотов П.А. / Роль клинико-диагностических и генетических методов исследования в диагностике уролитиаза у детей // Журнал «Проблемы биологии и медицины» 2023, № 1 (142) 320-325.
56. Юсупов Ш.А., Пулотов П.А., Шамсиев Ж.А./ Особенности проявления уролитиаза у детей.// Журнал «Педиатрия» № 4 2021 стр 225-235.
57. Юсупов Ш.А., Зуфаров А. А., Пулотов П.А., Джалолов Д.А./ Особенности поліморфізмів генів інтерлепкіна-іv і інтерлейкіна-18 при

мочекаменной болезни у детей// Журнал «Проблемы биологии и медицины». 2020, № 5 (122) 171-175.

58. Юсупов Ш. А., Зуфаров А. А., Пулотов П. А. «Способ прогнозирования развития рецидивов мочекаменной болезни у детей с учетом медико-генетических и клинико-лабораторных маркеров» Методические рекомендации. Самарканд, 2024.

59. Юсупов Ш. А., Зуфаров А. А., Пулотов П. А. «Способ прогнозирования эффективности хирургического лечения уролитиаза у детей в зависимости от биохимического и молекулярно-генетического статуса» Методические рекомендации. Самарканд, 2024.

60. Юсупов Ш.А., Пулотов П.А., Хакимова Л.Р. Влияние генов VDR и урокиназы на манифестацию, длительность течения, рецидивы и клинико-функциональные особенности течения уролитиаза у детей.// Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвящённой 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 17 ноября 2021, Душанбе. Том 1. С-406-407

61. Юсупов Ш.А., Шамсиев Ж.А., Пулотов П.А./ Роль витамина d в развитии мочекаменной болезни в детском возрасте// International Scientific Practical video conference ABU ALI IBN SINO (AVICENNA): HUMAN HEALTH AND ECOLOGY- сборник тезисов онлайн научно-практической конференции с международным участием 11 ноября 2020 г., Ургенч, Узбекистан

62. Abomelha M.S., al-Khader A.A., Arnold J. Urolithiasis in Saudi Arabia // Urology, 2019; 35, pp. 31-34.

63. Ahmad F., Nada M.O., Farid A.B., Haleem M.A., Razack S.M. Epidemiology of urolithiasis with emphasis on ultrasound detection: a retrospective analysis of 5371 cases in Saudi Arabia // Saudi J Kidney Dis Transpl, 26 (2015), pp. 386-391.

64. Akhmedov Y.M., Abdullajanov M.M., Yunusov D.S., Tursunkulov A.N., Akhmedov I. Yu., Surgical treatment of urolithiasis in pediatric practice, *Journal of reproductive health and uro-nephrology research*. 2022, vol. 3, issue 3. pp. 6-10.
65. Akinci M., Esen T., Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study // *Eur Urol*, 2018;20, pp. 200-203.
66. Alatab S., Pourmand G., El H.M.F., Buchholz N., Najafi I., Pourmand M.R., et al. National profiles of urinary calculi: a comparison between developing and developed worlds // *Iran J Kidney Dis*, 10 (2016), pp. 51-61.
67. Al-Dessoukey A.A., et al. Ultraslow full-power shock wave lithotripsy protocol in the management of high attenuation value upper ureteric stones: A randomized comparative study // *Int J Urol*, 2021. 28: p.33-42.
68. Alpay H., Ozen A., Gokce I., Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis in children // *Pediatr nephrol.* – 2019. – №24 (11). – P. 2203-2209.
69. Amancio L., Fedrizzi M., Bresolin N., Penido M. Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. // *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):90-98.
70. Asplin J.R., et al. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery // *J Urol*, 2017. 177: p.565-570.
71. Bae S.R., Seong J.M., Kim L.Y., Paick S.H., Kim H.G., Lho Y.S., et al. The epidemiology of reno-ureteral stone disease in Koreans: a nationwide population-based study // *Urolithiasis*, 42 (2014), pp. 109-114.
72. Basiri A., Shakhssalim N., Khoshdel A.R., Ghahestani S.M., Basiri H. The demographic profile of urolithiasis in Iran: a nationwide epidemiologic study // *Int Urol Nephrol*, 42 (2016), pp. 119-126.
73. Basiri A., Shakhssalim N., Khoshdel A.R., Naghavi M. Regional and seasonal variation in the incidence of urolithiasis in Iran: a place for obsession in case finding and statistical approach // *Urol Res*, 37 (2019), pp. 197-204.
74. Batabyal A.A., Higano Y., Nijkamp P. Introduction to Disease, Human Health, and Regional Growth and Development in Asia (November 27, 2018). RIT Economics Department Working Paper No. 18-10, Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3291559>.

75. Bid H.K., Mishra D.K., Mittal R.D. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015;6(2), 147-152.
76. Bultitude M. Urolithiasis around the world. *BJU Int* 2017;120(5):601. <https://doi.org/10.1111/bju.14033>.
77. Bush N.C., Xu L., Brown B.J., Holzer M.S., Gingrich A., Schuler B., et al. Hospitalizations for pediatric stone disease in United States, 2002-2007. *J Urol.* (2010) 183:1151-1156.
78. Carmen Inés R.C., Peter Zh.Tao Wang, Freundlich M., Filler G. Educational review: role of the pediatric nephrologists in the work-up and management of kidney stones. - // *Pediatr Nephrol.* 2020 Mar;35(3):383-397.
79. Chandrajith R., Wijewardana G., Dissanayake C.B., Abeygunasekara A. Biomineralogy of human urinary calculi (kidney stones) from some geographic regions of Sri Lanka // *Environ Geochem Health*, 28 (2016), pp. 393-399.
80. Chen G., Hu C., Song Y., Xiu M., Liang W., Ou N., Liu X., Huang P. Relationship Between the ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), and TaqI (rs731236) Variants in the Vitamin D Receptor Gene and Urolithiasis Susceptibility: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis // *Front Genet.* 2020 Apr 15;11:234.
81. Chen S., Mai Z., Wu W., Zhao Z., Liu Y., Zeng T., et al. Associated factors of urolithiasis for adult residents in rural areas of China // *J Clin Urol*, 32 (2017), pp. 429-432.
82. Chua M.E., Ming J.M., De Cotiis K.N., Kim J.K., Yang S.S., Farhat W.A., Dos Santos J. Review summary of recent “high-level” evidence on the management of pediatric urinary stones. // *SN Compr Clin Med* 2021; 202(3):2301–2311.
83. Chung M. Urolithiasis and nephrolithiasis // *J Am Academy PA.* - 2017, №30 (9). - P.49-50.
84. Cook J. The Epidemiology of Urolithiasis in an Ethnically Diverse Population Living in The Same Area. // *Urol. J.* - 2016. -13(4). - P. 2754-2758.

85. D'Costa M.R., Haley W.E., Mara K.C. et al. Symptomatic and radiographic manifestations of kidney stone recurrence and their prediction by risk factors: a prospective cohort study. // *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(7):1251–1260.
86. Dell'Orto, V.G., et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. // *Br J Clin Pharmacol*, 2014. 77: p.958.
87. Dissayabutra T., et al. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease. // *Pediatr Nephrol*, 2018. 33: p.1173-1184.
88. Donaldson J.F., et al. Treatment of Bladder Stones in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-analysis on Behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. // *Eur Urol*, 2019. 76: p.352-363.
89. Dussol B, Iovanna C, Rotily M. A randomized trial of low-animal-protein or high-fiber diets for secondary prevention of calcium nephrolithiasis. *Nephron* 2018;110(3):185-194.
90. Dwyer M.E., Krambeck A.E., Bergstralh E.J., Milliner D.S., Lieske J.C., Rule A.D. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. // *J Urol*. 2012;188:247-252.
91. Eggerman Th. Genetic of urolithiasis. *European Med J. Urology*. 2014, July. emjreviews.com/wp.../Review-Genetics-of-Urolithiasis.pdf
92. Elbaset M.A., et al. Optimal non-invasive treatment of 1-2.5 cm radiolucent renal stones: oral dissolution therapy, shock wave lithotripsy or combined treatment - a randomized controlled trial // *World J Urol*, 2020. 38: p.207-12.
93. Ellis F. Oxaluria // *Boston Med Surg J*. – 1888. – №188. –P. 64-68.
94. Evan A.P., Bledsoe S., Worcester E.M., Coe F.L., Lingeman J.E., Bergsland K.J. Renal inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3 increases in calcium oxalate stone-forming patients // *Kidney Int*. 2017;72:1503–1511.
95. Evan A.P., Coe F.L., Rittling S.R., Bledsoe S.M., Shao Y., Lingeman J.E., Worcester E.M. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. // *Kidney Int*. 2015;68:145–154.

96. Ertan P, Tekin G, Oger N, Alkan S, Horasan GD. Metabolic and demographic characteristics of children with urolithiasis in Western Turkey. *Urol Res.* 2011;39(2):105-10
97. Fathallah-Shaykh S. Pediatric Urolithiasis. <https://emedicine.medscape.com/article/983884-overview>. Updated: May 15, 2018.
98. Favus M.J., Karnauskas A.J., Parks Coe F.L. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria//*Clin Endocrinol Metab.* -2014-Vol. 89-p.4937-40.
99. Ferraro P.M. Soda and other beverages and the risk of kidney stones. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* -2013. - T.8. - №8. - P. 1389-1395.
100. Ferraro, P.M. Dietary and Lifestyle Risk Factors associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. // *J. Urol.* - 2017. - T.198. -№4. - P. 858-863.
101. Frank M., De Vries A., Atsmon A., Lazebnik J., Kochwa S. Epidemiological investigation of urolithiasis in Israel // *J Urol*, 81 (1959), pp. 497-505.
102. Freeg M.A., Sreedharan J., Muttappallymyalil J., Venkatramana M., Shaafie I.A., Mathew E., et al. A retrospective study of the seasonal pattern of urolithiasis // *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 23 (2012), pp. 1232-1237.
103. Gajengi A, Wagaskar V, Tanwar H, Mhaske S, Patwardhan S, Metabolic Evaluation in Paediatric Urolithiasis: A 4-Year Open Prospective Study; // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016 Feb, Vol-10(2): PC04-PC06.
104. Gambaro G., Croppi E., Coe F. et al. Metabolic diagnosis and medical prevention of calcium nephrolithiasis and its systemic manifestations: a consensus statement. // *J Nephrol* 2016;29(6):715–734.
105. Gambaro G., et al. The Risk of Chronic Kidney Disease Associated with Urolithiasis and its Urological Treatments: A Review. // *J Urol*, 2017. 198: p.268-273.
106. Ganesamoni R., Singh S.K. Epidemiology of stone disease in northern India. // *Urolithiasis: basic science and clinical practice, vol 1: epidemiology*, Springer London, London (2019), pp. 39-46.

107. Gilad R., et al. Interpreting the results of chemical stone analysis in the era of modern stone analysis techniques. // J Nephrol, 2017. 30: p.135-40.
108. Gonzalez, R.D., et al. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. Curr Urol Rep, 2020. 15: 401.
109. González-Castro T.B., Blachman-Braun R., Hernández-Díaz Y. et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and nephrolithiasis: a meta-analysis. // Gene 2019; 711:143936.
110. Grabrucker A. Eco-neurology, and how the environment shapes our brains.// Cambridge Scholars Publishing; 1st edition (December 1, 2019). 156 pages.
111. Groll M., Opp Chr., Kulmatov R., Ikramova M., Normatov I. Water quality, potential conflicts and solutions-an upstream-Downstream analysis of the transnational Zarafshan River (Tajikistan, Uzbekistan) // Article in Environmental Earth Sciences 73(2). December 2013. DOI: 10.1007/s12665-013-2988-95.
112. Grzegorz W., Tadeusz K. The role of selected environmental factors and the type of work performed on the development of urolithiasis – a review paper International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 2019;32(6):761–775 <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.01491>.
113. Halstead S.B., Valyasevi A. Studies of bladder stone disease in Thailand. Epidemiologic studies in Ubol Province // Am J Clin Nutr, 20 (1967), pp. 1329-1339.
114. Hoffman A. Kidney Disease: Kidney Stones. // FP Essent. - 2021. - №509. - P. 33-38.
115. Hsi R.S., Sanford T., Goldfarb D.S., Stoller M.L. The role of the 24-hour urine collection in the prevention of kidney stone recurrence. // J Urol 2017;197(4):1084–1089.
116. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2023.pdf>
117. Huang W.Y., Chen Y.F., Carter S., Chang H.C., Lan C.F., Huang K.H. Epidemiology of upper urinary tract stone disease in a Taiwanese population: a nationwide, population based study // J Urol, 189 (2013), pp. 2158-2163.

118. Hussain T., Naushad S.M., Ahmed A., Alamery S., Mohammed A.A., Abdelkader M.O., Alkhrm N.A.N. Association of vitamin D receptor TaqI and ApaI genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis // *BMC Med Genet.* 2019 Dec 10;20(1):193.
119. Hussein N.S., Sadiq S.M., Kamaliah M.D., Norakmal A.W., Gohar M.N. Twenty-four-hour urine constituents in stone formers: a study from the northeast part of Peninsular Malaysia Saudi // *J. Kidney Dis Transpl*, 24 (2013), pp. 630-637
120. Hwangbo Y., Weaver M., Tellez-Plaza M., Guallar E., Lee B.K., Navas-Acien A. Blood Cadmium and Chronic Kidney Disease in Korean Adults. *Epidemiology* 22(1):p S75, January 2011.
121. Iguchi M., Umekawa T., Katoh Y., Kohri K., Kurita T. Prevalence of urolithiasis in Kaizuka City, Japan - an epidemiologic study of urinary stones // *Int J Urol*, 3 (1996), pp. 175-179.
122. Imani D., Razi B., Khosrojerdi A., Lorian K., Motallebnezhad M., Rezaei R., Aslani S. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to urolithiasis: a meta-regression and meta-analysis. // *BMC Nephrol.* 2020 Jul 10;21(1):263.
123. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments / M. Fakhoury, R. Negrulj, A. Mooranian, H. Al-Salami // *J. Inflamm. Res.* — 2014, Jun 23. — № 7. — P. 113-20.
124. Issler N., Dufek S., Kleta R., Bockenhauer D., Smeulders N., Van't Hoff W. (2017) Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrol* 18:136.
125. Jung J.S. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Korea over the last 10 years: An analysis of National Health Insurance Data. // *Investig. Clin. Urol.* - 2018. - T.59. - №6. - P. 383-391.
126. Kang D, Maloney M, Haleblan G. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. *J Urol* 2017;177(5):1785-1788.
127. Kale S.S., Ghole V.S., Pawar N.J., Jagtap D.V. Inter-annual variability of urolithiasis epidemic from semi-arid part of Deccan Volcanic Province, India:

climatic and hydrogeochemical perspectives // Int J Environ Health Res, 24 (2014), pp. 278-289.

128. Karnauskas A.J., van Leeuwen J.P., van den Bemd G.J. Kathpalia T.T. et al. Mechanism and function of high vitamin D receptor levels in genetic hypercalcaemic stone-forming rats // Bone Miner Res. -2005-Vol.20-p.447-54.

129. Kazanekki CC, Uzwiak DJ, Denhardt DT. Control of osteopontin signaling and function by post-translational phosphorylation and protein folding. J Cell Biochem. 2017;102(4):912-24.

130. Kelvin S., Lockhart M. Nephrolithiasis/Urolithiasis Updated: Feb 23, 2010 <http://emedicine.medscape.com/article/381993-overview>.

131. Khakimova L.R., Yusupov Sh.A. Assessing the impact of genetic factors on the incidence of urolithiasis in the childhood population // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 2, pp.314-321.

132. Khan S.R., Pearle M.S., Robertson W.G., Gambaro G., Canales B.K., Doizi S., et al. Kidney stones. Nat Rev Dis Primers 2016(2):16008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.8>.

133. Khan T.A. Trace elements in the drinking water and their possible health effects in Aligarh City, India. Journal of Water Resource and Protection. 2011 Jul 1;3(7):522.

134. Kim J.K., et al. Silodosin for Prevention of Ureteral Injuries Resulting from Insertion of a Ureteral Access Sheath: A Randomized Controlled Trial. Eur Urol Focus, 2021.

135. Kulmatov R., Opp Christian, Groll Michael, Kulmatova Dilafuz. Assessment of Water Quality of the Trans-Boundary Zarafshan River in the Territory of Uzbekistan // Journal of Water Resource and Protection. 2013, 5, p. 17-26. URL: <http://www.scirp.org/journal/jwarp>.

136. Kumar K., Bose S., Chakrabarti S. Identification of Cross-Pathway Connections via Protein-Protein Interactions Linked to Altered States of Metabolic Enzymes in Cervical Cancer. Frontiers in Medicine. 2021 Nov 1;8:736495.

137. Kumar R., Karunanand B., Datta, S.K. (2020). Association of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism with blood lead levels in occupationally lead-exposed male battery workers in Delhi–National capital region, India. // *IJBB* Vol.57(2) [April 2020]. pp. 236-244.
138. Kusumi K., Becknell B., Schwaderer A. Trends in pediatric urolithiasis: patient characteristics, associated diagnoses, and financial burden. - // *Pediatr Nephrol.* – 2015 - 30: 805-810.
139. Lam J.P. In Vivo Comparison of Radiation Exposure in Third-Generation vs Second-Generation Dual-Source Dual-Energy CT for Imaging Urinary Calculi // *J. Endourol.* - 2021. - T.35. - №11. - P. 1581-1585.
140. Lang J. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019: An Analysis of Global Burden of Disease Study Data. // *Eur. Urol. Open Sci.* - 2022. - №.35. - P.37 – 46.
141. Lee Y.H., Huang W.C., Tsai J.Y., Lu C.M., Chen W.C., Lee M.H., et al. Epidemiological studies on the prevalence of upper urinary calculi in Taiwan // *Urol Int*, 68 (2002), pp. 172-177.
142. Leusmann D.B., et al. Results of 5,035 stone analyses: a contribution to epidemiology of urinary stone disease. // *Scand J Urol Nephrol*, 2019. 24: p.205-12.
143. Lin Y., Mao Q., Zheng X. et al Vitamin D Receptor Genetic Polymorphisms and the Risk of Urolithiasis: A Meta-Analysis // *Urol Int.* -2011-Vol.86-p.249-255.
144. Liu Y, Chen Y, Liao B, Luo D, Wang K, Li H, Zeng G. Epidemiology of urolithiasis in Asia. *Asian J Urol.* 2018 Oct;5(4):205-214. doi: 10.1016/j.ajur.2018.08.007. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30364478; PMCID: PMC6197415. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6197415/>.
145. Luo D., Li H., Wang K. Epidemiology of stone disease in China // *Urolithiasis: basic science and clinical practice, vol 1: epidemiology*, Springer London, London (2012), pp. 53-59.
146. Marberger M., Fitzpatrick J.M., Jenkins A.D., et al., 1998; 2004

147. Marangella M., Petrarulo M., Vitale C. et al. The novel version of a software for calculating and visualizing the risk of renal stone. *Urolithiasis* 2021;49(3):211–217.
148. Martinez-Perez C., Daimiel L., Climent-Mainar C., Martínez-González M.Á., Salas-Salvadó J., Corella D., Schröder H., Martinez J.A., Ordovás J.M., San-Cristobal R. et al. Integrative development of a short screening questionnaire of highly processed food consumption (sQ-HPF). *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2022 Jan 24;19(1):6. doi: 10.1186/s12966-021-01240-6.
149. McGrath T.A., et al. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography to differentiate uric acid from non-uric acid calculi: systematic review and meta-analysis. // *Eur Radiol*, 2020. 30: p.2791-803.
150. Medina-Escobedo M., Sánchez-Pozos K., Gutiérrez-Solis A.L. et al. Recurrence of nephrolithiasis and surgical events are associated with chronic kidney disease in adult patients. // *Medicina (Kaunas)* 2022;58(3):420.
151. Memon A., Anwar K., Orakzai N., Ather M.H., Biyabani S.R., Nasir A.R., et al. Epidemiology of stone disease in Pakistan. Talati J., Tiselius H.G., Albala D.M., Ye Z. (Eds.), *Urolithiasis: basic science and clinical practice*, vol 1: epidemiology, Springer London, London (2012), pp. 21-38.
152. Mandel N, Mandel I. Conversion of calcium oxalate to calcium phosphate with recurrent stone episodes. *J Urol* 2017;169(6): 2026-2029.
153. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin-a molecule for all seasons. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians.* 2012;95(1):3-13.
154. Mohammadi A., Shabestari A.N., Baghdadabad L.Z., Khatami F., Reis L.O., Pishkuhi M.A., Kazem Aghamir S.M. Genetic Polymorphisms and Kidney Stones Around the Globe: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Genet.* 2022 Jun 30;13:913908.
155. Mohebbi N. Risk factors for urolithiasis. *Ther Umsch* 2021;78(5):223-227. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001264>.

156. Monico C., Milliner D. Genetic determinants of urolithiasis // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – №8 (3). – P. 151-162.
157. Mufti, U.B., et al. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. // *J Endourol*, 2010. 24: p.1557-65.
158. Muslumanoglu A.Y., Binbay M., Yuruk E., Akman T., Tepeler A., Esen T., et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: changing characteristics of urolithiasis // *Urol Res*, 39 (2011), pp. 309-314.
159. Nakazawa Y. High-salt diet promotes crystal deposition through hypertension in Dahl salt-sensitive rat model. // *Int. J Urol.* - 2019. - T.26. -№8. - P. 839 – 846.
160. Narter F., Narter Feh., Sarika K. Urinary stones in neonates: dilemma between urolithiasis and nephrocalcinosis // *J. Urol. Surgery.* – 2015. – №1. – P. 1-6. doi: 10.4274/jus.235.
161. Nasir S.J. The mineralogy and chemistry of urinary stones from the United Arab Emirates // *Qatar Univ Sci J*, 18 (1999), pp. 189-202.
162. Naz A, Nawaz Z, Rasool MH, Zahoor MA. Cross-sectional epidemiological investigations of *Giardia lamblia* in children in Pakistan. *Sao Paulo Medical Journal*. 2018 Sep;136:449-453.
163. Novikov A., Nazarov T., Startsev V.Y. Epidemiology of stone disease in the Russian federation and post-Soviet era, *Urolithiasis: basic science and clinical practice*, vol 1: epidemiology, Springer London, London (2012), pp. 97-105.
164. Osawa M, Yuasa I, Kitano T, et al: Haplotype analysis of the human alpha2-HS glycoprotein (fetuin) gene. *Ann Hum Genet.* 65:27–34. 2001. View Article: Google Schola : PubMed/NCBI
165. Panner Selvam MK, Ambar RF, Agarwal A, Henkel R. Etiologies of sperm DNA damage and its impact on male infertility. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13706.
166. Park H.K., Bae S.R., Kim S.E., Choi W.S., Paick S.H., Ho K., et al. The effect of climate variability on urinary stone attacks: increased incidence associated with temperature over 18° C: a population-based study // *Urolithiasis*, 43 (2015), pp. 89-94.

167. Pathan S.A., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. // *Eur Urol*, 2018. 73: p.583-591.
168. Peng, J.P. Kidney stones may increase the risk of coronary heartdisease and stroke: A PRISMA-Compliant meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. - 2022. - Т.96. - №34. – p.7898.
169. Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children’s Hospital. // *J Urol*.2013;189:1493-1497
170. Porowski T., Kirejczyk J.K., Mrozek P. et al. Upper metastable limit osmolality of urine as a predictor of kidney stone formation in children. *Urolithiasis* 2019;47(2):155–163.
171. Pugliese J.M., Baker K.C., Epidemiology of nephrolithiasis in personnel returning from operation iraqi freedom // *Urology*, 74 (2009), pp. 56-60.
172. Pulotov P.A., Yusupov Sh.A., Shamsiev A.M., Shamsiev J.A., Kiyamov A.U. Rehabilitation of children with urolithiasis in ambulatory primary care settings // *Материалы практической конференции с международным участием «Медико-социальное учение – новое направление в развитии образования, практики и науки (достижения, проблемы и его развитие) в Республике Таджикистан» // Приложение к журналу № 4 «Вестник медико-социального института Таджикистана», 28-29 октябрь 2022, Душанбе - С. 11-12*
173. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Kočvara R., Nijman J.M., Stein R., Tekgul S., Undre S. EAU guidelines on paediatric urology. In: *EAU guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona. Undre EAU Guidelines on Paediatric Urology*© European Association of Urology, 2019.
174. Raheem O.A. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. // *Eur. Urol. Focus*. - 2017.-Т.3.-№1.-P.18-26.
175. Rahman, I.A., IF Nusaly, S Syahrir, H Nusaly, MA Mansyu. Association between metabolic syndrome components and the risk of developing nephrolithiasis: A systematic review and bayesian meta-analysis r // *F1000Res*. - 2021. - №10. - P.104.

176. Rane A, Bradoo A, Rao P, Shivde S, Elhilali M, Anidjar M, et al. Use of a novel reverse thermosensitive polymer to prevent ureteral stone retropulsion during intracorporeal lithotripsy: a randomized, controlled trial. *J Urol* 2020;183(4):1417–1421.
177. Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol*. 2014 Feb;10(1):155-161.
178. Rendina, D., et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. // *J Nephrol*, 2014. 27: p.371.
179. Rizzu P and Baldini A: Three members of the human cystatin gene superfamily, AHSB, HRG and KNG, map within one megabase of genomic DNA at 3q27. *Cytogenet Cell Genet*. 70:26–28. 2015. View Article : Google Scholar
180. Rob S., et al. Ultra-low-dose, low-dose, and standard-dose CT of the kidney, ureters, and bladder: is there a difference? Results from a systematic review of the literature. *Clin Radiol*, 2017. 72: p.11-23.
181. Robertson W.G. A risk factor model of stone-formation. // *Front Biosci* 2003;8:s1330–1338.
182. Robertson W.G. Stone formation in the Middle Eastern Gulf States: a review. // *Arab J. Urol* 2012;10(3):265–272.
183. Rodger F., et al. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. *Urol Int*, 2018. 100: p.375-381.
184. Rodriguez A., Cunha T.D.S., Rodgers A.L. et al. Comparison of supersaturation outputs from different programs and their application in testing correspondence with kidney stone composition. // *J Endourol* 2021;35(5):687–694
185. Rodríguez-Barranco M., Lacasañ M., Aguilar-Garduño K., et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis. // *Science of The Total Environment*, V. 454-455, 1 June 2013, Pages 562-577.

186. Rukin N.J. Trends in Upper Tract Stone Disease in England: Evidence from the Hospital Episodes Statistics Database. // *Urol. Int.* 2017.-T.98.-№4.-P.391-396
187. Rule AD, Lieske JC, Li X, Melton LJ 3rd, Krambeck AE, Bergstralh EJ. ROKS nomogram for predicting a second symptomatic stone episode. *Am Soc Nephrol* 2021;25(12):2878-2886
188. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. // *Pediatr Nephrol.* 2013;28:639-645.
189. Safarinejad M.R. Adult urolithiasis in a population-based study in Iran: prevalence, incidence, and associated risk factors // *Urol Res*, 35 (2007), pp. 73-82
190. Saha J., Brasure M., Nelson V.A., Scheiner S., Forte M.L., Butler M., Nagarkar S., Wilt T.J. Evidence Tables: Renal Colic. In *Treatment for Acute Pain: An Evidence Map* [Internet] 2019 Oct. Agency for Healthcare Research and Quality (US).<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549325/>.
191. Salem S.N., Abu Elezz L.Z. The incidence of renal colic and calculi in Kuwait. An epidemiological study // *J Med Liban*, 22 (1969), pp. 747-755.
192. Sas D.J., Hulsey T.C., Shatat I.F., Orak J.K. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. // *J Pediatr.* 2010;157:132-137.
193. Scales C.D., Tasian G.E., Schwaderer A.L., Goldfarb D.S., Star R.A., Kirkali Z. Urinary stone disease: advancing knowledge, patient care, and population health. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2016) 11:1305-1312.
194. Schwaderer A.L. Comparison of Risk Factors for Pediatric Kidney Stone Formation: The Effects of Sex. *Front Pediatr.* // *Front. Pediatr.* - 2019.-№7.-P.32
195. Scillitani A., Guarnieri V., Battista C. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor//*ClinEndocrino lMetab.*-2007-Vo l. 92-№ 1. -p.277-83.
196. Shokouhi B., Gasemi K., Norizadeh E. Chemical composition and epidemiological risk factors of urolithiasis in Ardabil Iran // *Res J Biol Sci*, 3 (2008), pp. 620-626.

197. Silva G.R., Maciel L.C. Epidemiology of urolithiasis consultations in the paraiba valley // *Rev Col Bras Cir*, 43 (2016), pp. 410-415.
198. Smith-Bindman R., et al. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. // *JAMA Intern Med*, 2015. 175: p.1413-1419.
199. Somani B.K., et al. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. // *World J Urol*, 2017. 35: p.1637-43.
200. Sorokin I., Mamoulakis C., Miyazawa K., Rodgers A., Talati J., Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35(9):1301-1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
201. Sreenevasan G. Urinary stones in Malaysia - its incidence and management // *Med J Malaysia*, 45 (1990), pp. 92-112.
202. Sriboonlue P., Prasongwatana V., Chata K., Tungsanga K. Prevalence of upper urinary tract stone disease in a rural community of north-eastern Thailand // *Br J Urol*, 69 (1992), pp. 240-244.
203. Stamatelou K.K. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. // *Kidney Int.* - 2003.-№63. - P.1817-1823.
204. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B and DialGene C: Gene polymorphism association studies in dialysis: the nutrition-inflammation axis. *Semin Dial.* 18:322–330. 2005. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI
205. Stratton K.L., et al. Implications of ionizing radiation in the pediatric urology patient. // *J Urol*, 2010. 183: p.2137-43.
206. Tae B.S., Balpukov U., Cho S.Y., Jeong C.W. Eleven-year cumulative incidence and estimated lifetime prevalence of urolithiasis in Korea: a national health insurance service-national sample cohort based study // *J Korean Med Sci*, 33 (2018), p. e13, 10.3346/jkms.2018.33.e13.
207. Taguchi K., Cho S.Y., Ng A.C. et al. The urological association of Asia clinical guideline for urinary stone disease. // *Int J Urol* 2019, 26(7):688–709.

208. Taguchi K., Yasui T., Milliner D.S., Hoppe B., Chi T. Genetic risk factors for idiopathic urolithiasis: a systematic review of the literature and causal network analysis. // *Eur Urol Focus*. 2017; 3(1):72–81.
209. Talati J., Tiselius H.G., Albala D.M., Ye Z. (Eds.), *Urolithiasis: basic science and clinical practice, vol 1: epidemiology*, Springer London, London (2012), pp. 39-46.
210. Tanthanuch M., Apiwatgaroon A., Pripatnanont C. Urinary tract calculi in southern Thailand // *J Med Assoc Thai*, 88 (2005), pp. 80-85.
211. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease/ <https://doi.org/10.1111/iju.13957>.
212. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M, et al. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2021;40(4):362-371
213. Turk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. 2015. available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf
214. Türk C., Neisius A., Petrik A., et al. EAU Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology* 2020; 87.
215. VanDervoort K., Wiesen J., Frank R., Vento S., Crosby V., Chandra M., Trachtman H. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. // *J Urol*. 2017;177:2300-2305.
216. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T. et al. Genetics and calcium nephrolithiasis//*Kidney International*.- 2011-Vol. 80-p. 587-593.
217. Watts RWE. Idiopathic urinary stone disease: possible polygenic aetiological factors. *QJM*. 2005;98(4):241-6
218. White W.M., et al. Predictive value of current imaging modalities for the detection of urolithiasis during pregnancy: a multicenter, longitudinal study. // *J Urol*, 2013. 189: p.931-36.
219. WHO: Global Database on Body Mass Index [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

220. Wimpissinger F., et al. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. // J Urol, 2020. 178: p.1341-1351.
221. Xiang H., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of low-dose computed tomography of the kidneys, ureters and bladder for urolithiasis // J Med Imaging Radiat Oncol, 2017. 61: p.582-94.
222. Yanagawa M., Kawamura J., Onishi T., Soga N., Kameda K., Sriboonlue P., et al. Incidence of urolithiasis in northeast Thailand // Int J Urol, 4 (1997), pp. 537-540.
223. Yang L., Wu L., Fan Y., Ma J. Associations among four polymorphisms (BsmI, FokI, TaqI and ApaI) of vitamin D receptor gene and end-stage renal disease: a meta-analysis. // Arch Med Res. 2015 Jan;46(1):1-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.017.
224. Yang Y. Major geogenic factors controlling geographical clustering of urolithiasis in China. // Sci.Total Environ 2016. -№ 571.-P.1164-1171.
225. Yasui T., Iguchi M., Suzuki S., Kohri K. Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005 // Urology, 71 (2018), pp. 209-213.
226. Yoshida O., Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study // Urol Int, 45 (1990), pp. 104-111.
227. Yoshida O., Terai A., Ohkawa T., Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995 // Kidney Int, 56 (1999), pp. 1899-1904
228. Yusupov S. A., Anvarova N. D. Modern view on the problem of prevention of urolithiasis in children //Thematics Journal of Education. – 2022. – Т. 7. – №. 3.
229. Yusupov Sh.A., Khakimova L.R. // Characteristic features of the clinical picture of calculous pyelonephritis in childhood depending on age groups // Электронный журнал «Биомедицины и практики». Том 7, № 2, 2022 г, стр. 322-328. DOI Journal 10/26739/2181-9300.
230. Yusupov Sh.A., Khakimova L.R. Characteristic features of the clinical picture of calculous pyelonephritis in childhood depending on age groups // Journal of Biomedicine and Practice. 2022, vol. 7, issue 2, pp. 322-328.

231. Yusupov Sh.A., Pulotov P.A./ Characteristic features of the clinical picture of calculous pyelonephritis in childhood depending on age groups.// Журнал «Биомедицина и практика». 2022, Том 7, № 2 322-329.
232. Yusupov S.A., Shamsiev A.M., Pulotov P.A./ The Role of Risk Factors in the prevalence of Urolithiasis in Children (Literature Review)/ American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(3): 281-285. (14.00.00; №2).
233. Zeng J.A Retrospective Study of Kidney Stone Recurrence in Adults. // J. Clin. Med. Res. - 2019. - T.11.-№3.-P.208-212.
234. Zeng Q., He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants // Urolithiasis, 41 (2013), pp. 91-93.
235. Zhang W. Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: a population-based case-control study in urban Shanghai. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. - 2020. - T.31. - №10.- P.1120-1124.
236. Zhou T.B., Jiang Z.P., Li A.H., Ju L. Association of vitamin D receptor BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the nephrolithiasis susceptibility // J Recept Signal Transduct Res. 2015 Apr;35(2):107-114. doi: 10.3109/10799893.2014.936459.