

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ЮСУПОВ Ш.А., ХАКИМОВА Л.Р.

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
УРОЛИТИАЗА У ДЕТЕЙ**

МОНОГРАФИЯ

Самарканд – 2024

Составители:

- Юсупов Ш.А.** – заведующий кафедрой детской хирургии № 1 Самаркандского государственного медицинского института, д.м.н., профессор;
- Хакимова Л.Р.** – PhD, старший преподаватель кафедры семейной и превентивной медицины факультета последиplomного образования Самаркандского государственного медицинского университета.

Рецензенты:

- Шамсиев А.М.** – Профессор кафедры детской хирургии № 1 Самаркандского государственного медицинского университета, д.м.н.
- Сатаев В.У.** – Декан хирургического факультета Казанской государственной медицинской академии-филиала РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Монография рассмотрена на заседании ЦУМС Самаркандского государственного медицинского университета

от «_____» _____ 2024 года. Протокол № _____.

Монография рассмотрена и утверждена на Учёном совете Самаркандского государственного медицинского университета

от «_____» _____ 2024 год. Протокол № _____.

Секретарь Учёного совета _____ У.У. Очиллов

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
§1.1. Распространенность мочекаменной болезни у детей (мировая статистика).....	13
§1.2. Факторы риска и патогенетические механизмы развития мочекаменной болезни.....	18
§1.3. Роль клинико-диагностических и иммуногенетических методов исследования в диагностировании мочекаменной болезни	25
Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
§2.1. Общая характеристика обследованных детей.....	32
§2.2. Методы обследования.....	37
§2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	40
Глава III. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ УРОЛИТИАЗА У ДЕТЕЙ	41
§3.1. Эпидемиологические исследования распространения мочекаменной болезни у детей в Самаркандской области Республики Узбекистан.....	41
§3.1.1. Геоэкономическая характеристика Узбекистана.....	42
§3.1.2. Геоэкономическая характеристика Самаркандской области.....	45
§ 3.2. Демографические показатели по Самаркандской области.....	51
§ 3.3. Эпидемиологический анализ общей заболеваемости детей (1-14 лет) и подростков (15-17 лет) по Республике Узбекистан регионально и в Самаркандской области.....	54
§ 3.4. Клинико-эпидемиологический анализ результатов исследования детей с мочекаменной болезнью.....	58
§ 3.5. Региональные факторы риска и ранние предикторы развития мочекаменной болезни у детей.....	67
Глава IV. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ	71
§ 4.1. Клинико-эпидемиологическая оценка заболеваемости уролитиазом детей в Самаркандской области.....	71
§4.2. Клинико-биохимические показатели уролитиаза у детей в разрезе регионов.....	84
§ 4.3. Изучение генотипических особенностей и полиморфизма генов у детей с мочекаменной болезнью.....	89
§4.3.1. Иммуногенетическое исследование полиморфизма генов	

рецептора витамина D, интерлейкина-1 β , интерлейкина-18.....	90
§ 4.4. Разработка алгоритма ранней диагностики мочекаменной болезни у детей с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	141
ПРИЛОЖЕНИЯ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. На сегодняшний день мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой не только медицинскую, но и серьёзную социально-экономическую и демографическую проблему. Заболевание в настоящее время выявляется у детей раннего возраста и даже у новорождённых. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...заболевания мочевыделительной системы (МВС) являются второй по частоте патологией детского возраста. В последнее десятилетие частота заболеваний МВС у детей увеличилась в 2,5-3 раза и составляет от 20,6 до 106,0 на 1000 детского населения в зависимости от региона. Изменение характера питания, а также физической активности детей ведёт к изменению метаболического статуса организма и факторы предрасположенности к уролитуазу реализуются уже в детском возрасте...»¹.

В мировом масштабе особое внимание уделяется научным исследованиям по изучению этиологии, факторов риска, механизмов развития, диагностики и дифференциальной диагностики, течения детских болезней, в частности мочекаменной болезни, а также эффективных методов лечения и профилактики. В связи с этим, проведение научных исследований по ранней диагностике, своевременному выявлению факторов риска уролитуаза у детей, характеристике анамнестических и данных особенностей клинического течения, показателей лабораторных, инструментальных и иммуногенетических методов исследования, а также совершенствование комплекса профилактических мероприятий по ранней диагностике МКБ в амбулаторно-поликлинических учреждениях имеет немаловажное значение. Кроме того, одним из наиболее актуальных вопросов научных исследований по данной проблеме является изучение генетических маркёров предрасположенности к развитию уролитуаза, которые позволят выделить

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail>

группы риска и будут способствовать открытию возможностей для применения алгоритмов ранней диагностики, а также для персонифицированного ведения пациентов.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности на раннюю диагностику патологий мочевыделительной системы, совершенствование методов лечения и профилактики заболевания с достижением определённых результатов. В связи с этим определены важные задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путём формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации...»². Исходя из этого, для реализации указанных задач важно своевременно выявлять факторы риска распространения уролитиаза среди населения и осуществлять мероприятия, направленные на предупреждение осложнений, а также последующее повышение спектра медико-социальной помощи, снижение инвалидности и улучшение качества жизни.

Результаты исследований, проведённых к настоящему времени в мировом масштабе, показали, что проблема возникновения дисметаболических нефропатий, относящихся к группам риска развития МКБ у детей вызывает большой интерес. Многие авторы в своих работах отмечают значимость и распространённость МКБ в экологически неблагоприятных регионах и указывают влияние эндогенных факторов на развитие уролитиаза (Вощула В.И. и соавт., 2018). При этом во многих работах определяется полигенно наследуемая мембранопатия, как один из

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

факторов развития дисметаболической нефропатии, связанных с экологически неблагоприятными внешними факторами среды (Carmen Inés R.C. and all., 2020).

Многочисленные исследования показали, что выявление уролитов у детей характеризуется быстрым развитием осложнений и риском рецидивирования в течение ближайших лет (Kusumi K. and all., 2015). В связи с этим, поиск способов прогнозирования возникновения уролитиаза, основанный на выявлении иммуногенетических маркёров имеет определенные перспективы, он позволит выявлять предрасположенность к возникновению заболевания в любом возрасте, практически с рождения, т.к. генотип не имеет особенности изменяться в течение жизни. Особенно важным это становится, когда проводить раннюю диагностику возможно при отсутствии каких-либо клинико-биохимических проявлений (Аляев Ю.Г., 2019).

Заслуживают внимания исследования ученых Узбекистана Шамсиева А.М. (2021), Юсупова Ш.А. (2021), Шамансуровой Э.А. (2020) и др. по изучению тонких механизмов патофизиологии заболевания, анализа распространенности и региональных особенностей МКБ с выявлением эндогенных и экзогенных факторов риска, широкого применения клинико-лабораторных методов, оценки состава конкрементов, дифференцированного подхода к изучению роли инфекции на фоне уростаза при МКБ для улучшения диагностики и повышения эффективности результатов лечения и профилактики уролитиаза у детей. Однако, информации об этиологии данного заболевания и его связи с изучением аспектов иммуногенетических изменений, возникающих при этой патологии у детей, ограничены.

С учётом накопленного опыта и множества научно-практических исследований изучения уролитиаза с позиций развития иммуногенетических методов исследования с определением маркёров, позволяющих прогнозировать риск развития заболевания, могут быть использованы для

ранней диагностики заболевания, обоснования выбора тактики лечения и ведения пациентов, предупреждения перехода первичной формы уролитиаза в рецидивирующую. Это позволит на основании полученных данных составить алгоритм ранней диагностики уролитиаза у детей, что имеет научное и практическое значение в педиатрии.

Цель данной работы оптимизировать алгоритм ранней диагностики мочекаменной болезни у детей в амбулаторно-поликлинических условиях. В соответствии с этим были разработаны следующие задачи:

1. проанализировать роль эндогенных и экзогенных факторов риска в развитии уролитиаза у детей;
2. выявить возрастные особенности клинико-лабораторных данных у обследованных детей для определения ранних симптомов мочекаменной болезни;
3. исследовать патогенетическую значимость иммуногенетической предрасположенности в развитии уролитиаза;
4. разработать алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития мочекаменной болезни у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

В данной монографии дана информация о выявленных эндогенных и экзогенных факторах риска развития МКБ, которые могут быть использованы для ранней диагностики и прогнозирования её развития на основании оценки эпидемиологических аспектов возникновения заболевания у детей; о значимости иммуногенетических факторов в патогенезе развития уролитиаза у детей, являющихся предикторами ее развития на доклинической стадии; о роли иммуногенетического способа прогнозирования МКБ в выявлении предрасположенности к заболеванию с изучением распределения полиморфных маркеров генов рецептора витамина D (VDR), интерлейкина-1 β , интерлейкина-18; о разработанном научно-обоснованном алгоритме ранней диагностики и прогнозирования

возможности возникновения уролитоаза у детей на уровне первичного звена здравоохранения.

Данная работа имеет большое практическое значение, так как выделены основные эндогенные и экзогенные факторы риска развития уролитоаза у детей в Самаркандской области на основе проведенных эпидемиологических исследований. Предложен оптимизированный скрининг выявления МКБ на доклиническом этапе с учетом характерных иммуногенетических параметров, ответственных в патогенезе её развития и оказывающих значимое воздействие на возможность рецидивирования. Разработаны новые подходы к диагностике уролитоаза у детей, что позволило использовать алгоритм для эффективного и раннего выявления МКБ с учетом результатов иммуногенетических исследований.

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении распространённости уролитоаза среди детей, определении эндогенных и экзогенных факторов, а также изучение иммуногенетических факторов (гены рецептора витамина D (VDR) и интерлейкина-1 β), что позволит повысить эффективность раннего выявления заболевания на уровне первичного звена здравоохранения с включением алгоритма диагностики по полученным иммуногенетическим особенностям уролитоаза у детей. Полученные результаты проведенных комплексных изысканий с использованием современных эпидемиологических и иммуногенетических методов исследования позволили выявить новые аспекты патогенетических механизмов развития МКБ у детей.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложенный алгоритм способствует прогнозированию развития уролитоаза у детей и его ранней диагностике на доклиническом этапе заболевания. Разработанный алгоритм может быть рекомендован в практическое здравоохранение для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений.

Выявление эндогенных и экзогенных факторов риска с учетом патогенетических механизмов иммуногенной предрасположенности, разработка программы ранней диагностики уrolитиаза, его прогноза и профилактики позволили предупредить развитие и осложнения заболевания и улучшить качество жизни детей.

Глава I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Распространенность МКБ у детей (мировая статистика)

Эпидемиология МКБ постоянно изучается и находится в поле зрения клиницистов, а также организаторов здравоохранения [59, р.49-50; 95]. Заболеваемость МКБ у детей во всем мире имеет тенденцию к росту, при этом стоит отметить, что патогенетические механизмы и клиническая картина заболевания у детей отличается от взрослых. Что обуславливает особый интерес к этой проблеме и необходимость изучения регионарных эпидемиологических процессов, в том числе по половозрастным категориям, с определением этиологических факторов риска возникновения уролитиаза. В последующем это даст возможность разработать диагностические, лечебно-профилактические мероприятия, основной целью которых является своевременное выявление и снижение заболеваемости [24, с.144-150; 171, р.2300-2305].

За последние годы в докладах общества урологов имеются сообщения по увеличению распространенности больных МКБ в тех странах, где ранее заболеваемость была достаточно низкой – Китай, Лаос, Япония. В связи с этим возникает необходимость проведения исследований и эпидемиологического анализа показателей заболеваемости с поиском факторов риска возникновения уролитиаза. По-всей видимости, это связано не только с эндогенными, но и экзогенными факторами, такими как окружающая среда, нарушение экологической обстановки, изменение климата, со сдвигом в сторону глобального потепления, наличие солей кальция в питьевой воде, избыточное содержание жиров и белков в продуктах питания, высокий уровень урбанизации, активная миграция населения.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что на заболеваемость МКБ оказывают влияния множество различных факторов: расовая принадлежность, географический регион, социально-экономические и бытовые условия, особенности питания и пищевые привычки [139, p.155-161].

Согласно данным литературы, МКБ распространена во всем мире, но имеются страны и регионы, где заболеваемость достигает высоких цифр и является эндемичной – страны среднего и ближнего Востока, Северной Африки, Турции. Основными причинными факторами в этих странах являются жаркий климат, высокий уровень кровнородственных браков, а также имеющиеся генетические и расовые особенности. Отсутствие анализа изученных полноценных эпидемиологических факторов имеется практически в каждой стране, в связи с чем, эти данные имеют значительную разницу, что возможно обусловлено недостатком методологических подходов, а также правильного сбора информации [148, p.639-645].

Показатели заболеваемости и распространенности МКБ, полученные по данным госпитализации и профосмотров населения, являются не корректными, и поэтому эти данные не могут достоверно отражать существующую действительность, поэтому возникает необходимость проведения эпидемиологических популяционных исследований по отработанной методике. Это обстоятельство приводит к несовершенству имеющихся данных по эпидемиологии МКБ, т.к. число больных на уровне популяции за определенный период установить не всегда удаётся.

Для МКБ может быть характерно образование камней с бессимптомным течением заболевания, поэтому длительное время больной/пациент не обращается за медицинской помощью на доклинической стадии и упускает возможность ранней диагностики заболевания.

Согласно исследованиям [45, p. 90-98; 77, p. 4-64], более чем у 30% больных с уролитиазом требуется проведение экстренных оперативных

вмешательств в связи с развитием почечной колики. Но при обследовании этих пациентов ранее камни могли отсутствовать и/или отхождение их больными не отмечалось.

Большинство исследователей [136; 166, р.688–709] отмечают наличие камнеобразования, которое определялось по данным аутопсии, что также указывает на факт бессимптомного течения заболевания у большого числа больных. Это подтверждает необходимость получения достоверных данных о распространенности этого заболевания путем проведения эпидемиологических и популяционных исследований.

Имеющиеся разноречивые данные, ещё раз доказывают наличие интереса к решению проблем эпидемиологии МКБ, и объясняют увеличение исследовательских работ со стороны ученых, которые пытаются подойти к этой проблеме, детально проанализировав различные факторы риска развития этой патологии.

Исследования, проведённые в Узбекистане, несомненно, внесли вклад в изучение данного вопроса. Особенностью этих исследований было то, что они носили единичный характер, и касались, в основном, конкретной диагностической или лечебной тактики [2, с. 13-17]. Проведённый анализ распространённости прелитиаза среди сельского населения Хорезмской области [23, с.60-61] показал, что она составляет в среднем 11,5 % или от 1,9 % до 21,7 % в разных регионах.

Ряд учёных также проводили изучение распространённости урологических заболеваний, в частности мочекаменной болезни, в регионе Приаралья, с учётом того, что этот регион является зоной экологического бедствия. Авторы отмечают необходимость особого внимания к состоянию здоровья населения, диагностике ранних стадий заболевания. И самое главное, большую роль в разработке лечебно-профилактических мероприятий отводят место деятельности амбулаторно-поликлинической службы [2, с. 13-17].

Наряду с этим проведены исследования по улучшению и повышению эффективности результатов диагностики, лечения и профилактики МКБ у детей. Так, А.М. Шамсиев и соавт. (2021) особое внимание уделили изучению тонких механизмов патофизиологии уролитиаза, целенаправленного применения клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Были рассмотрены вопросы этиологии данного заболевания в связи с изучаемыми аспектами иммуногенетических изменений, возникающих при этой патологии, что позволит предупредить возникновение заболевания у детей [34, с.129-132; 35, с.46-48].

Наряду с этим Юсупов Ш.А. (2020) проведен анализ распространенности и региональных особенностей МКБ с выявлением эндогенных и экзогенных факторов риска, дифференцированный подход к изучению роли инфекции на фоне уростаза [182, р.322-328].

Таким образом, МКБ представляет собой повсеместно распространенное в мире заболевание, число случаев которого продолжает стойко увеличиваться. Согласно проведенным исследованиям, большинство учёных считают, что, прежде всего, это связано с изменениями характера питания, экологической ситуации в мире, качеством потребляемой жидкости и пищи [74, р.858-863; 108, р.1581-1585; 109, р.37-46; 187, р.1120-1124]. Одни авторы утверждают, что изменение образа жизни влияет на рост частоты встречаемости МКБ [86, р.1329-1339; 87, р.33-38; 124, р.839-846]. Другие исследователи в своих заключениях настаивают на том, что причиной резкого роста заболеваемости МКБ в различных популяциях являются участвовавшие случаи мутации и полиморфизма определенных генов [60, р. 2754-2758].

Традиционно МКБ считалась болезнью взрослых. Но, в настоящее время появляется всё больше данных о значительном увеличении этой патологии среди детского населения и популяции в целом. В статистических отчётах большинства стран имеются данные о растущем финансовом

бремени МКБ. Как показывают авторы, в экономически развитых странах средние затраты на уход за пациентами с МКБ среди взрослого населения составляют более 10 миллиардов долларов в год [153, p.1305-1312]. Расходы, связанные с оплатой больничных коек с МКБ у детей, также имеют тенденцию к ежегодному увеличению, например, на стационарное лечение в среднем затрачивается более 18 000 000 долларов [107, p.805-810].

Анализ причинных факторов и механизмов, вызывающих риск развития МКБ у детского населения, показал ряд пробелов, несмотря на имеющиеся множество гипотез и теорий (порядка 200) образования мочевых камней [22, с.11-17; 53, p.1151-1156].

В работах таджикских учёных по изучению этиологических факторов риска развития уролитиаза у детей отмечено, что в процессе образования мочевых камней играет немаловажную роль полиэтиологичность уролитогенеза, а также участие как общих (включая влияние географической среды), так и местных (конституциональных) нефрогенных факторов. По их мнению, этим и объясняется развитие болезни у определённого контингента детей в условиях эндемичного региона [22].

Изученные эпидемиологические данные по распространенности МКБ доказывают встречаемость этой патологии на всех континентах, с различным уровнем заболеваемости. Этиологическими причинными факторами при этом являются окружающая среда, определенный химический состав почвы, растений, степень минерализации воды, климатические условия, половозрастные особенности, производственные и бытовые условия. Наиболее значимыми эндогенными факторами являются: патологически-функциональные изменения в почках, инфекции мочевых путей, заболевания ЖКТ, костные повреждения с наличием длительной иммобилизации, гиперфункция паращитовидных желез, генетическая предрасположенность.

Обобщая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что заболеваемость и распространенность МКБ достаточно разнообразна в

различных регионах мира, с наличием неравномерного распределения и широкого диапазона показателей, а лидирующими по заболеваемости остаются страны с высоким уровнем экономического развития и урбанизацией.

Таким образом, уролитиаз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого связано с наличием ряда эндогенных и экзогенных факторов риска.

§1.2. Факторы риска и патогенетические механизмы развития МКБ

Реализация воздействий экзо- и эндогенных факторов, приводящих к изменениям в почках, осуществляется на уровне эпителия нефрона, которые являются основой для формирования камней [27, с. 82-89; 28, с. 28-32]. К эндогенным факторам развития уролитиаза относятся пол и возраст, этническая принадлежность, семейная предрасположенность; к экзогенным – климатические условия, окружающая среда, образ жизни, особенности питания, профессия, уровень образования и т.д. Наиболее важными и определяющими риск развития, распространенность и заболеваемость, частоту рецидивирования МКБ и состав камней являются климат и особенности питания.

Одним из факторов риска развития МКБ является возраст, где пик заболеваемости приходится на 30-60 лет. Как считает большинство исследователей, одним из причинных факторов возрастной зависимости заболевания является выполнение тяжелой трудоемкой работы, приводящей к снижению потребления жидкости и тем самым высокому уровню обезвоживания. Также возрастными причинными факторами являются нездоровый образ жизни, неправильное нерегулярное питание, нарушение сна и отдыха, профессиональный стресс [7, с.11]. Согласно литературным данным наибольшая предрасположенность к уролитиазу во многих странах имеется у мужчин, нежели у женщин, при этом соотношение составляет –

5:1,3 [89, p.2158-2163; 91, p.630-637; 135, p.56-60]. По мнению авторов, это различие может быть связано с пищевыми привычками [157, p.410-415], т.к. мужчины употребляют в больших количествах алкоголь, кофе, мясо в сравнении с женским полом. Гормон тестостерон также может способствовать камнеобразованию, а эстроген, по всей видимости, препятствует этому процессу, благодаря регуляции синтеза 1-25 – дигидроксида витамина D [83, p. 143936; 97, p. 278-289]. Ещё одним фактором, способствующим образованию камней у лиц мужского пола, является анатомическая особенность МВС. Наиболее часто камень у мужчин определяют в мочевом пузыре, с последующей обструкцией мочеиспускательного канала, который в свою очередь увеличивает риск развития доброкачественной гиперплазии простаты [38, p.31-34; 39, p.386-391; 41, p.200-203; 86, p.1329-1339; 123, p.309-314; 157, p.410-415; 169, p.80-85; 181, p.1899-1904].

По мнению ряда авторов [58, p.2301–2311; 167, p.72–81] также немаловажное значение в развитии уролитиаза придаётся изменению пищевых привычек и особенностей питания.

Экономическое развитие и повышение уровня жизни большинства стран, переход на правильное питание и здоровый образ жизни значительно сократили межполовое соотношение заболеваемости МКБ. В исследованиях ученых, проведенных в Индии [80, p.39-46; 97, p.278-289], особое внимание было обращено к образу жизни и питанию: коренные жители питались злаками, овощами с содержанием высокого уровня оксалатов и его предшественников. Вторая группа в исследовании соблюдала приверженность к западному образу жизни, их диетическим предпочтениям, что также способствовало образованию камней из-за высокого содержания в пище белков, липидов, кальция и натрия. По мнению учёных, всё это способствовало резкому росту МКБ во многих азиатских странах [38, p.31-

34; 42, p.51-61; 80, p.39-46; 93, p.175-179; 149, p.73-82; 161, p.92-112; 180, p.104-111].

Основными метаболическими нарушениями, способствующими развитию МКБ, являются гиперурикемия, гиперурикурия, гипероксалурия, гиперкальцийурия, гиперфосфатурия, изменения ацидификации мочи [61, p.1251–1260; 78, p.715–734]. Согласно мнению большинства исследователей [143, p.265–272], метаболические нарушения вызывают почечно-канальцевый ацидоз, который играет большую роль в патогенезе уролитиаза [13, с.80-89]. Его развитие приводит к повышению степени ионизации химических веществ, из которых образуются камни, при этом имеется зависимость от рН, уровня свободных ионов, определяющих степень насыщения мочи. С точки зрения биохимии, растворимость субстанций, приводящих к образованию камней в моче, имеет корреляционную зависимость с показателем рН. В пище предшественниками оксалатов являются глицин, гидроксипролин [142, p.1330–1338]. Повышает риск образования мочекислых камней в почках избыточное употребление мяса [117, p.420], способствуя гиперурикемии и окислению мочи с образованием камней из оксалата кальция [126, p.189-202; 179, p.209-213], что типично для Японии, где сохраняется тенденция к распространенности МКБ из-за наличия пищевых привычек [55, p.393-399]. Кальций в сочетании с гидроксисукусной кислотой и витамином С может метаболизироваться до оксалатов в печени, увеличивая их концентрацию в моче, с последующим образованием оксалатных камней. В некоторых исследованиях [134, p.155–163] показана роль комбинации липидов с кальцием в кишечнике, приводящей к образованию нерастворимых веществ с увеличением всасываемости оксалата. Ещё одним из факторных механизмов, способствующих камнеобразованию, является осаждение кристаллов при соответствующей рН мочи. Камни в мочевыводящих путях могут образовываться при одновременном сочетании основных условий -

концентрации химических ингредиентов и соответствующей рН мочи [88, р.1084–1089]. Эта гипотеза подтверждается высоким уровнем заболеваемости МКБ в Юго-западной и Южной Азии, где рис является основной пищевой культурой, при катаболизме углеводов которого возникает благоприятная среда мочи - кислая, столь необходимая для формирования камней [114, р.211–217; 145, р.687–694].

Ведущую роль в развитии МКБ играет сниженное потребление жидкости [55, р.393-399]. Немаловажную роль имеет качество питьевой воды, т.к. увеличение содержания фтора, натрия, кальция, магния и фосфатов в ней способствует образованию оксалатных камней [55, р.393-399; 96, р.383-391; 162, р.240-244; 168, р.39-46; 176, р.537-540]. При высоком содержании в питьевой воде фтора, превышающем ПДД, образуются фторсодержащие камни, механизм образования которых тесно связан с задержкой фтора в кишечнике, с усиленным всасыванием оксалатов и образованием фторида кальция [168, р.39-46].

Впервые о причине МКБ при оксалатурии указывается в 1888 году [68, р.64-68]. Закисление мочи из-за низкого показателя рН способствует снижению растворимости мочевой кислоты и цистеина, а защелачивание, при высоких рН, уменьшает метастабильную зону фосфата кальция и струвитов. Одним из главных факторов образования камней у детей считают гиперкальциурию, снижение зоны метастабильности, супер сатурацию мочи фосфатом кальция и его кристаллизацию [125, р.1-6].

Увеличение экскреции оксалатов приводит к образованию нерастворимого фторида кальция в моче, формируя порочный круг в виде окислительного стресса в почечной системе. Из-за избытка натрия происходит дополнительное всасывание кальция в кровь, или ингибция его из мочи в эпителий почечных канальцев, что ещё более усиливает осаждение камней в почках. Значительная роль в образовании камней принадлежит

недостатку микроэлементов, т.к. молибден и кремний играют ключевую роль в удержании кристаллов в растворе.

Одним из не менее значимых факторов развития МКБ является климат или среда обитания: температурный режим, время года, солнечные часы, уровень ультрафиолета, влажность, атмосферное давление, выпадение осадков и их уровень [97, p.278-289]. Эту зависимость и значимость вышеуказанных факторов можно рассмотреть на примере стран с тропическим и субтропическим климатом. В этих регионах распространенность МКБ значительно превышает показатели по сравнению со странами, в которых климат умеренный и холодный. Из-за жаркого и сухого климата, являющегося типичным для Западной Азии, уровень испарения воды из организма усиливается, тем самым, способствуя повышению концентрации мочи, с последующим выпадением кристаллов солей и формированием камней различного происхождения.

Что касается профессиональной деятельности и уровня образования, вопросы их значимости в качестве факторов риска возникновения МКБ остаются спорными [48, p.119-126]. По данным некоторых исследователей, выявлен факт развития уролитиаза среди людей, с изначально высоким уровнем образования, интеллектуалов, основная работа которых связана с малоподвижным образом жизни, т.к. имеются исследования, в которых выявлено, что люди с сидячей работой в офисе более подвержены заболеваемости [93, p.175-179; 167, p.72-81].

Несмотря на это, имеются исследования среди лиц со средним образованием, в которых значимую роль в возникновении патологии играет тяжелый физический труд. Авторы придают большое значение температурному фактору, т.к. имеется большинство профессий, работа которых проводится на открытом воздухе или в цехах при воздействии высоких температур (шахтёры, сталелитейные работники, каменщики, водители). Эти лица имеют в два раза выше риск развития МКБ, в сравнении

с людьми, работающими при нормальных значениях комнатной температуры [80, p.39-46; 149, p.73-82; 169, p.80-85; 180, p.104-111]. Механизмы развития МКБ при воздействии высоких температур связаны, прежде всего, с обезвоживанием и ограниченным доступом к питьевой воде. Длительное пребывание на солнце способствует повышенной выработке витамина D, с последующим нарушением всасывания кальция в кишечнике и развитием камней различной структуры.

Наследуемость МКБ составляет 52-56%, наличие моногенных мутаций определяют среди 2% взрослого и 10% детского населения [66; 121, p.151-162], что указывает на значительную роль генетических факторов у детей и влияния факторов внешней среды у взрослых. В настоящее время существует множество генов, которые вовлекаются в патогенез уролитиаза. В формировании камней в почечных канальцах участвуют не менее 17 генов. Также существует большое число генов, ответственных за всасывание кальция в кишечнике, внутриклеточный обмен оксалатов, пуринов и др.

Ещё одними из причинных факторов риска МКБ у детей являются аномалии развития МВС, обструкция, стаз мочи, инфекция микроорганизмами, расщепляющими мочевины [44, p.2203-2209].

На сегодняшний день, несмотря на большое число имеющихся теорий патогенеза, нельзя должным образом объяснить процесс камнеобразования в почках, т.к. он достаточно разнообразен и сложен. Главным из путей формирования камней считается чрезмерный рост интерстициальной апатитовой бляшки. Она образуется в базальных мембранах ветвей петли Генле в виде мелких частиц, окрашенных в чёрный цвет, которая не сопровождается реакцией ткани, либо повреждением клеток. Эти частицы представлены микросферами, расположенными послойно, из чередующихся кристаллов апатита и органической матрицы, которые сливаясь, образуют синцитий, где островки кристаллов плавают в органической составляющей и легко мигрируют, не пересекая анатомических образований к

субуротелиальному пространству, в котором их можно обнаружить снаружи, в виде белого налета. Внутри микросфер, бляшек, остеопантин локализуется вдоль границы кристалл-матрица, а третья тяжелая цепь ингибитора – интеральфатрипсина, находится в матрице [69, p.1503–1511; 70, p.145–154]. Этот процесс характерен для идиопатических камнеобразований оксалата кальция, без каких-либо заболеваний, исключение составляет семейная (идиопатическая) кальциурия. Бляшки можно обнаружить у больных при первичном гиперпаратиреозе, илеостоме и резекции тонкой кишки.

Второй путь литогенеза – отложение кристаллов в почечных канальцах. Они появляются в виде удлиненных желтоватых возвышений под уротелием, их легко различить от интерстициального налёта, локализующегося ниже уротелия, при котором происходит обширное и очаговое повреждение, а эти отложения заменяют эпителиальные клетки с образованием интерстициального фиброза. Полный патогенез этих процессов остаётся предметом исследования.

Третий путь образования камней - кристаллизация свободного раствора, при цистинурии образуется большое число камней, массивных по размеру, заполняющих почечную лоханку, т.к. цистеин плохо растворим и выделяется в больших количествах, перенасыщая мочу, при этом камни свободно находятся в почечной лоханке и никогда не прикрепляются. В отличие от апатитовых, цистеиновые пробки не могут закрепить камни, из-за подвижности и скольжения.

Исходя из механизмов формирования камней, одни вещества вызывают метаболические нарушения в организме, увеличивая концентрацию камнеобразующих составляющих в моче (щавелевая и мочева кислота, кальций, фосфаты), а другие оказывают непосредственное воздействие на почечный эпителий, вызывая «местные» изменения в них. Длительный прием цитратных препаратов, содержащих лимонную кислоту и её соли, может приводить к оксалатурии, а недостаток в пище витамина А может косвенно

способствовать развитию фосфатурии, с образованием фосфатных камней [63, p.1173-1184].

При присоединении инфекции кислая реакция мочи переходит в щелочную, при которой фосфаты выпадают в аморфный и кристаллический осадки, а на фоне воспаления и увеличения уромукоида в моче может активироваться процесс фосфатного камнеобразования. Определена возможность развития лекарственного гипервитаминоза С, являющегося фактором риска оксалатного камнеобразования.

Немаловажную роль в регуляции обмена кальция и фосфатов в организме играет витамин D и его метаболиты – D₂, D₃. Длительный гипервитаминоз D (6 месяцев – 2 года) приводит к необратимым изменениям в почках, за счет перегрузки и нарушения транспорта кальция и фосфатов развивается нефрокальциноз, при котором отложение солей происходит в корковом веществе и тубулярном аппарате почки. У некоторых пациентов наблюдается кальциноз почечных сосочков, образуются чашечные камни с развитием МКБ и образованием фосфатно-кальциевых камней.

§1.3. Роль клинико-диагностических и иммуногенетических методов исследования в диагностировании мочекаменной болезни

При стандартном обследовании на начальных этапах диагностики уролитиаза осуществляется подробный сбор анамнеза и физикальное исследование. При камнях в мочеточнике, характерными являются боль в пояснице, рвота, иногда повышение температуры тела, а также бессимптомное течение [82, p.401].

Лабораторная диагностика. При диагностике МКБ проводятся общий анализ мочи и крови, биохимические исследования мочи и крови с определением креатинина, мочевой кислоты, кальция, натрия, калия, фосфора. Для определения функции почек пользуются пробой Зимницкого. При планировании оперативного вмешательства – коагулограмма. В случаях

высокого риска рецидивирования МКБ назначают тщательное обследование, со специфической оценкой метаболизма, с учетом состава камней.

Самым простым способом постановки точного диагноза считают анализ отошедшего конкремента с использованием аналитического метода, определяющего минеральный состав камня. Учитывая то, что дети с МКБ имеют высокий риск повторного камнеобразования, для них рекомендуются стандартные диагностические методы.

Инструментальные методы исследования. Среди диагностических методов МКБ одним из важных является метод визуализации. Выбор методов исследования зависит от клинической ситуации, при этом он может быть различным у пациентов с подозрениями на камни мочеточника или почки. В качестве первичной диагностики рекомендуется УЗИ, не откладывая устранение болевого синдрома и другие неотложные мероприятия до проведения процедуры визуализации. УЗИ является безопасным, воспроизводимым и недорогостоящим методом, с помощью которого можно выявить камни в чашечно-лоханочной системе, лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах, а также диагностировать расширение верхних мочевых путей (ВМП). Согласно литературным данным [62, p.958; 140, p.371], при мочеточниковых камнях чувствительность УЗИ составляет 45%, а специфичность – 94%, при почечных – 45% и 88% соответственно [122, p.1557-1565]. Недостаток УЗИ проявляется в невозможности обнаружения камней у более 40% детей с МКБ [64, p.352-363; 131, p.583-591], а также неполной информации о функциональной активности почек.

При планировании компьютерной томографии (КТ) без контраста, обзорная урография, с помощью которой можно дифференцировать рентгеннегативные и рентгенконтрастные камни, не показана [175, p.582-594]. Полученные при КТ обследовании данные можно использовать при проведении динамического наблюдения и мониторинга. При обращении

пациентов с единственной почкой и наличием жалоб на высокую температуру тела, при сомнительном диагнозе МКБ прямым показанием является немедленное проведение методов визуализации.

К стандартным методам диагностики при почечной колике относится проведение КТ без контрастирования. Этот метод сменил экскреторную урографию, т.к. более информативен и позволяет при отсутствии камня проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, вызывающими боли в животе. К тому же при применении современных КТ аппаратов необходимость седации и анестезии практически отпадает. С помощью КТ можно диагностировать рентгеннегативные камни, содержащие мочевую кислоту и ксантин, но камни, образованные препаратом индинавиром при данном способе не визуализируются [79, p.268-273]. Этот метод позволяет четко определить плотность камней, их размеры, структуру, расстояние от камня до кожи, анатомические особенности, т.е. те параметры, которые оказывают непосредственное влияние на выбор метода лечения [46, p.565-570; 111, p.205-212; 174, p.1341-1351]. Необходимо отметить, что эта методика имеет свои недостатки – невозможность судить о функции почек и анатомии ВМП, а также её проведение связано с высокодозной нагрузкой и облучением. Лучевую нагрузку можно снизить при использовании низкодозной КТ [158, p.1413-1419]. Среди данного метода визуализации наиболее щадящей у детей является спиральная КТ без контраста, но при этом невозможно диагностировать около 5% камней. Согласно результатам проспективных исследований чувствительность низкодозной КТ при диагностике МКБ составляет - 96,6%, а специфичность – 94,9% [144, p.375-381].

Применение цветной доплерографии позволяет провести сравнительную оценку мочеточникового выброса, оценить резистивный индекс дуговых артерий обеих почек с определением степени их обструкции [141, p.11-23].

Чувствительность и специфичность обзорной урографии составляет – 44-77% и 80-88% соответственно [122, p.1557-1565]. Обзорная урография, как метод визуализации, позволяет выявить камни, определить их рентгенконтрастность, с последующим наблюдением в динамике. Экскреторная урография также является информативной, но недостаток заключается в необходимости введения контрастного препарата [63, p.1173-1184].

Магнитно-резонансная урография не рекомендована при диагностике МКБ, но позволяет получить подробную информацию об анатомии ЧЛС, локализации обструкции или стеноза мочеточника, морфологии и почечной паренхиме.

Таким образом, при подозрении на МКБ УЗИ является предпочтительным диагностическим методом выбора у детей. В случае, если по ультрасонографическому методу исследования необходимой информации получить не удастся, рекомендовано выполнение обзорной урографии или низкодозной КТ [116, p.2791-2803].

Современная урология обладает значительным арсеналом методов избавления большинства больных от камней почек и мочевыводящих путей. Однако удаление камня, не означает избавления от мочекаменной болезни. Именно поэтому проблемы метафилактики (профилактики рецидива) МКБ являются крайне актуальными. Лечение большинства состояний, при которых образуются камни в мочевыводящих органах, в настоящее время основано преимущественно на симптомах, а не на причинах. В связи с этим, актуальным представляется изучение распределения генотипов полиморфных маркеров генов рецептора витамина D (VDR), интерлейкина-1 β , интерлейкина-18 у детей при МКБ [188, p.107-114].

Большое значение в диагностике МКБ имеет выявление степени участия генетических факторов. Согласно имеющимся литературным данным [177, p.1-7], на возникновение, свойственных уролитиазу обменных

нарушений, существенное влияние оказывает наследственная предрасположенность в сочетании со средовыми факторами [94, p.263]. Полное понимание причинных факторов иммуногенетических изменений при МКБ, с идентификацией мутантных генов и их продуктов будет способствовать разработке рациональных протоколов ранней диагностики, лечения и профилактики уролитиаза.

Развитие МКБ генетически обусловлено структурными и функциональными особенностями обмена, нейрогуморальной регуляции, местными факторами. В проведенных эпидемиологических и клинических исследованиях зарубежные ученые [56, p.234] предполагают существование определённых генов, ответственных за возникновение МКБ, одним из которых, изучаемых в настоящее время, является ген VDR (рецептор витамина D) [119, p.913908]. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующими в развитии уролитиаза, считают Bsm I, Fok I, Taq I. Так, имеются данные, демонстрирующие значимость наличия генотипа ApaIAA, определяющего чувствительность к витамину D, в развитии кальциевых камней в органах мочевого выделения [112, p.249-255]. Сообщается также о большей частоте встречаемости у больных уролитиазом генов HLA B13, B22 и B35 по сравнению со здоровыми лицами [29, p.114-116]. Имеются также данные, что при всех метаболических нарушениях отмечался очень высокий уровень активного продукта витамина D, 1,25-дигидроксивитамина D, увеличивающие всасываемость кальция через желудочно-кишечный тракт, снижая синтез и секрецию паратиреоидного гормона. Эти изменения в гомеостазе кальция приводят к гиперкальциурии с последующим образованием камней в почках [90, p.193].

Несмотря на множество популяционных иммуногенетических исследований, эти маркеры, играющие большую роль в развитии МКБ у детей, все еще недостаточно изучены. Возможность прогнозирования возникновения МКБ, основанная на выявлении иммуногенетических

маркеров, имеет определенные перспективы. Знание о возможной предрасположенности к развитию МКБ, которую можно определить с использованием иммуногенетических маркёров на раннем доклиническом этапе, позволит провести своевременную профилактику заболевания.

Определение генетического вклада в уролитиаз затруднено, из-за его многофакторной природы. Это подтверждается при образовании камней, полностью или частично состоящих из оксалата кальция. Достаточно много параметров, которые вносят вклад в кристаллизацию кальция оксалата в почках или мочевом тракте, например, высокая мочевиная концентрация оксалата кальция и промоторов кристаллизации (ураты) и низкая концентрация ингибиторов кристаллизации (цитрат, уромодулин (МСК 191845), остеопонтин (МСК 166490) и нефрокальцин). Большинство из этих изменений детерминировано генетически или определяется факторами внешней среды [119, p.913908]. Состояние здоровья родителей, течение беременности и постнатального периода также требуют внимания, т.к. они оказывают влияние на рост распространенности аномалий строения МВС у детей.

Выводы по главе

Таким образом, МКБ у детей является полиэтиологическим заболеванием, на формирование которого оказывают влияние различные факторы: экзогенные и эндогенные. В качестве экзогенных факторов риска развития заболевания выделены такие как, нарушения экологической обстановки, увеличение концентрации солей кальция, а также тяжёлых металлов в питьевой воде, низкое ее качество, употребление избыточного количества растительной и белковой пищи, высокий уровень урбанизации, активная миграция населения, изменения климата, со сдвигом в сторону глобального потепления. Также немаловажное значение в патогенезе развития МКБ играют эндогенные факторы: аномалии развития органов

мочевыделительной системы, заболевания обмена веществ, генетическая предрасположенность.

Для диагностики уролитиаза у детей используется комплекс клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Иммуногенетический метод исследования имеет определённое превосходство среди других методов исследования, т.к. имеет возможность диагностировать уролитиаз на доклинической стадии, в то время как другие диагностические методы работают при наличии в мочевыделительных путях уролитов.

Недостаточная изученность генетических факторов риска развития МКБ у детей диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная исследовательская работа проведена 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.

Исследования проведены в Самаркандской области с целью изучения эпидемиологических особенностей регионов по распространённости МКБ у детей. Проанализированы поисковые данные по характеристике географических, эпидемиологодемографических особенностей, играющих определенную роль в качестве причинных факторов риска развития и распространённости уролитиаза в этой области.

В главах приводятся описательные эпидемиологические, медико-географические особенности, с их значимостью и вкладом в распространённость МКБ и территориальную свойственность.

§2.1. Общая характеристика обследованных детей

Изучение распространённости уролитиаза у детей проведено по данным обращаемости в Специализированную детскую хирургическую клинику Самаркандского государственного медицинского университета (главный врач – профессор Ж.А. Шамсиев) в период с 2012 по 2019 годы. Работа проводилась в два этапа.

На первом этапе для изучения распространённости уролитиаза, а также определения факторов риска проведен анамнестический анализ и клинко-лабораторное обследование 652 детей с МКБ в возрасте от 1 до 17 лет: из них 439 (67,3%) мальчиков и 213 (32,7%) девочек ($\chi^2=2104$; $p<0,001$). При этом 99 (15,2%) детей входили в группу городского, а 553 (84,8%) - сельского населения; 75 (17,1%) мальчиков относились к группе городского населения,

364 (82,9%) – сельского; 34 (15,96%) девочек относились к группе городского населения, а 179 (84,04%) - сельского ($\chi^2=0,01$; $p>0,05$). Общая длительность пребывания больных в стационаре колебалась от 2 до 28 дней ($13,59\pm 0,11$). Рост детей составил от 69 до 170 см ($122,3\pm 0,3$), масса тела - от 8,5 до 71 кг ($26,01\pm 0,1$).

Изучение распределения наших больных с МКБ в разрезе областей Республики Узбекистан отображено в таблице 2.1 (n=652).

Таблица 2.1

Распределение больных с МКБ в разрезе областей (по обращаемости)

Область, район, город	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего
Бухарская область									
Бухарский р-н	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Каракульский р-н	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Ромитанский р-н	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Джизакская область									
Арнасайский р-н	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Бахмальский р-н	4	1	2	2	1	2	1	-	13
Галляаральский р-н	-	-	-	1	-	1	1	1	4
Джизакский р-н	-	-	1	2	1	-	-	-	4
г. Джизак	-	-	1	2	-	-	-	-	3
Зарбдорский р-н	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Фаришский р-н	1	1	-	1	1	-	-	1	5
Кашкадарьинская область									
Дехканабадский р-н	-	-	-	3	1	-	-	-	4
Гузарский р-н	1	-	-	-	-	1	-	-	2
Каршинский р-н	1	-	1	1	-	1		1	5
г. Карши	1	-	-	1	4	2	2		10
Касбийский р-н	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Китабский р-н	1	1	-	2	-	1	1		6
Касанский р-н	1	-	-	-	2	-	-	1	4
Миришкорский р-н	-	-	-	2	1	-	-	-	3
Муборакский р-н	-	1	-	1	-	-	-	-	2
Нишонский р-н	1	-	1	-	2	-	-	-	4
Чирокчинский р-н	4	4	2	4	4	1	8	4	31
Шахрисабзский р-н	-	2	1	2	6	-	1	-	12
г. Шахрисабз	-	1	-	1	1	-	1	-	4
Яккабагский р-н	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Навоийская область									
Зарафшанский р-н	-	-	-	-	-	-	1	-	1

Кармананский р-н	1	1	-	2	-	-	1	-	5
Кизилтеппинский р-н					1	-	1	1	3
Навбахорский р-н	-	1	-	-	-	-	-	-	1
г. Навои	-	-	-	3	3	-	-	-	6
Нуратинский р-н	-	-	1	1	2	1	-	1	6
Конимехский р-н	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Хатырчинский р-н	1	-	-	-	1	1	1	-	4
Самаркандская область									
Булунгурский р-н	2	2	2	1	-	-	2	1	10
Джамбайский р-н	-	1	1	2	1	1	-	-	6
Иштиханский р-н	4	1	2	5	1	1	9	-	23
Каттакурганский р-н	1	6	3	3	3	1	10	2	29
г. Каттакурган	2	-	-	-	3	2	3	1	11
Кушрабатский р-н	2	-	1	2	2	3	1	1	12
Нарпайский р-н	1	3	2	2	3	4	8	1	24
Нурабадский р-н	4	4	2	8	5	1	6	-	30
Ақдарьинский р-н	1	-	2	-	1	2	-	-	6
Пайарыкский р-н	1	-	3	3	4	-		1	12
Пастдаргомский р-н	5	1	10	8	6	2	12	6	50
Пахтачинский р-н	1	-	-	2	4	2	6	-	15
Самаркандский р-н	2	3	2	8	5	2	4	2	28
г. Самарканд	-	4	6	14	9	8	23	6	70
Тайлякский р-н	3	2	1	4	3	1	7	-	21
Ургутский р-н	18	12	19	25	17	12	24	6	133
г. Ургут	-	-	1	1	-	-	-	-	2
Сурхандарьинская область									
Байсунский р-н	-	-	-	-	-	1	-	1	2
Денавский р-н	-	-	1	1	-	-	-	-	2
Джаркурганский р-н	-	1	1	-	-	-	-	-	2
Кумкурганский р-н	-	1	-	-	1	-	-	-	2
Музрабатский р-н	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Сариосийский р-н	-	-	1	2	1	1	-	-	5
г. Термез	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Узунский р-н	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Ташкентская область									
г. Ташкент	-	-	-	-	1	-	1	-	2
Республика Каракалпакстан									
г. Нукус	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Панджикентский р-н	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Всего	65	54	71	122	105	58	138	39	652

По половозрастной структуре распределение пациентов с МКБ отображено в таблицах 2.2 и 2.3.

Таблица 2.2

Распределение пациентов по полу за исследуемый период

Пол	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего	
									абс.	%
мальчики	47	35	58	81	72	38	82	26	439	67,3
девочки	18	19	13	41	33	20	56	13	213	32,7
Всего	65	54	71	122	105	58	138	39	652	100,0

Таблица 2.3

Распределение больных по возрасту за исследуемый период

Возраст	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего	
									абс.	%
1-11 мес	1	-	2	5	3	2	4	1	18	3,0
1 г - 4 г	13	15	17	38	23	16	38	10	170	26,0
5 л - 9 л	20	18	28	48	54	26	59	18	271	42,0
10 л -14 л	20	12	17	17	17	10	18	7	118	18,0
15 л -17 л	11	9	7	14	8	4	19	3	75	12,0
Всего	65	54	71	122	105	58	138	39	652	100,0

Контингент исследованных разделен по месту проживания, отношению к городскому или сельскому жителям (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Распределение детей с уролитиазом по месту проживания

Место проживания	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего	
									абс.	%
Город	1	5	8	22	19	11	27	6	99	15,2
Район	64	49	63	100	86	47	111	33	553	84,8
Всего	65	54	71	122	105	58	138	39	652	100,0

С помощью анкетного опросника (приложение 1) изучены социально-гигиенические факторы риска с внесением данных объективного осмотра, результатов УЗИ, клинико-биохимических анализов.

На втором этапе исследования для выполнения поставленных задач по изучению иммуногенетической предрасположенности к развитию МКБ у

детей проведено клиническое обследование 200 детей, которые были распределены на две группы.

Первую (основную) группу составили 100 больных с уролитиазом, проходивших комплексное обследование (клиническое, гематологическое, биохимическое, бактериологическое, иммуногенетическое, ультразвуковое, рентгенологическое) и лечение. *Вторую (контрольную) группу* составили 100 детей, не имеющих МКБ и госпитализированных для небольших плановых оперативных вмешательств (циркумцизио, грыжесечение) в Специализированную детскую хирургическую клинику Самаркандского государственного медицинского университета.

Для решения поставленных задач была разработана карта обследования больного, на основании которой проводилось изучение особенностей течения и диагностики МКБ у детей разного возраста. Соответственно плану обследования проведены необходимые лабораторные и инструментальные исследования с последующей регистрацией полученных данных в журналах, с составлением электронной базы в Excel. На основании собранного материала проведено выявление характера течения уролитиаза по качественному и количественному составу кристаллов лабораторно-диагностическими исследованиями мочевого осадка; определение частоты осложнений и рецидивов камнеобразования у детей с МКБ разных возрастных групп.

В таблице 2.5 представлены данные о распределении больных по возрасту согласно классификации ВОЗ (2021 г.).

Из таблицы 2.5 видно, что среди больных большинство детей с МКБ были школьного возраста, чаще 5-9 лет – 45 (45%). Это связано с тем, что именно в этом возрасте чаще всего проявляются метаболические нарушения, связанные с переходом детей на общее питание, нарушение питьевого режима и т.д., а в младшей группе питание остаётся относительно рациональным и метаболические изменения проявляются в меньшей степени.

Таблица 2.5

**Распределение детей с МКБ и без уролитиаза в зависимости от
возрастной градации ВОЗ (2021)**

Возраст	Контрольная группа (n = 100)		Основная группа (n = 100)		Всего (n = 200)	
	абс	%	абс	%	абс	%
1-11 мес	-	-	1	1	1	1
1 г - 4 г	31	31	26	26	57	57
5 л - 9 л	18	18	45	45	63	63
10 л -14 л	33	33	21	21	54	54
15 л -17 л	18	18	7	7	25	25

Таблица 2.6 отражает распределение обследованных обеих групп в зависимости от половой принадлежности.

Таблица 2.6

Распределение больных в зависимости от половой принадлежности

Показатель	Контрольная группа (n = 100)		Основная группа (n = 100)		Всего (n = 200)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
девочки	3	3,0	32	32,0	35	17,5
мальчики	97	97,0	68	68,0	165	82,5

Из данных, представленных в таблице 2.6 видно, что по половому распределению в основной группе МКБ чаще встречается среди мальчиков – 68 (68,0%) детей, чем среди девочек 32 (32,0%).

§ 2.2. Методы обследования детей с мочекаменной болезнью

Согласно поставленным задачам, нами проведён общепринятый перечень клинических исследований, который в первую очередь включал в себя анализ жалоб больных, подробный семейный, наследственный и акушерский анамнез, оценку условий жизни, перенесённых и сопутствующих заболеваний, данные объективного осмотра. Кроме того, всем больным

проведены клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования.

Лабораторные методы исследования выполнены в отделении клинико-лабораторной диагностики Специализированной детской хирургической клинике СамГМУ. Всем 200 пациентам проведены общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови (определение уровня кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина, остаточного азота, мочевины и общего белка), бактериологическое исследование мочи по стандартной методике.

Лабораторные исследования крови и мочи проводились по стандартной методике, которые описаны в руководстве И.Е. Тареевой (2000). О функциональной концентрационной способности почки судили по пробе Зимницкого со сбором суточной мочи. Также определялось количество форменных элементов мочевого осадка по методу Каковского-Аддиса.

Биохимические показатели крови (остаточный азот, мочевины, креатинин, общий белок, кальций, фосфат неорганический) исследовали на анализаторе Merilyzer AutoQuant 100i (Индия) согласно методическим указаниям по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований.

Бактериологическое исследование мочи. Микробиологическое 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.

Инструментальные методы исследования: проведены ультразвуковая сонография (УЗС), обзорная и экскреторная урография.

Ультразвуковая сонография (УЗС) органов брюшинного пространства выполнялась всем 200 пациентам на аппаратах АЛОКА-500-

SSD (Япония) и SIEMENSE SONOLINE SI-450 (Голландия) с использованием линейных датчиков 3,5; 5,5 и 7,5 МГц, в режиме реального времени.

Рентгенологические исследования проведены 100 больным с уролитиазом на аппарате EDR 750B с рентгентелевизионной установкой (производства Венгрия). Наряду с обзорной и экскреторной урографией (ОУ, ЭУ) по показаниям проводилась антеградная урография, инфузионная экскреторная урография. Все рентгенологические исследования проводились по общепринятым методикам.

Компьютерная томография (КТ) выполнялась на аппарате General electronics 2 all. Model HI Speed (США) пациентам с МКБ лишь в тех случаях, когда традиционные рентгенологические исследования были недостаточно информативными (12 больных с множественным или многоместным уролитиазом).

Иммуногенетическое исследование генов. Исследования проводились в лаборатории геномики Института Биоорганической химии (ИБОХ) Академии Наук Республики Узбекистан (АН РУз).

Сбор образцов крови пациентов проводился всем 200 пациентам обеих групп. Отбор производился при согласии пробандов. Венозная кровь в количестве 1мл была отобрана в 0,5мл раствора цитрата натрия и хранилась при температуре -20°C .

Выделение ДНК. Материалом для ДНК служила венозная кровь из локтевой вены в объеме 1 мл. Для сбора, хранения и транспортировки крови использовались вакутейнеры или одноразовые пластиковые пробирки с антикоагулянтом (консервантом) объемом 0,5 мл. Кровь для дальнейшей обработки хранилась при температуре не менее $+4^{\circ}\text{C}$.

Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва, Россия). Данный набор реагентов основан на использовании лизирующего

реагента с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для лизиса клеток, солюбилизации клеточного дербиса, а также для денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на NucleoS™ - сорбенте. ДНК, элюированная из сорбента ЭкстаГеном Е™ или чистой водой, напрямую использовалась для дальнейшего проведения анализа. Выделение ДНК проводилось по стандартному протоколу выделения ДНК с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (приложение 2).

§2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Полученные при исследовании данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2021, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчётом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Категориальные признаки оценивали непараметрическим критерием хи-квадрат (χ^2).

Данные о распространенности МКБ получены из статистических отчетов Госкомстата Республики Узбекистан и официального сайта: [//http://www.stat.uz](http://www.stat.uz).

Глава III. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ УРОЛИТИАЗА У ДЕТЕЙ

§3.1. Эпидемиологические исследования распространения мочекаменной болезни у детей в Самаркандской области Республики Узбекистан

Эпидемиологическое изучение предполагает в своей основе изучение и поиск закономерностей развития и распространенности какой-либо патологии, в данном случае уролитиаза в определённой местности, регионе или стране, с учётом имеющихся особенностей. Аналитическая эпидемиология изучает наличие взаимосвязи возникновения заболевания с какими-либо имеющимися факторами риска, с возможностью последующего их учёта и проведения соответствующих профилактических и метафилактических мероприятий. Значимыми факторами в развитии МКБ считаются возрастные и половые аспекты, социальный статус (род занятий, семья благополучная или проблемная), климат и времена года, особенности питания и пищевые привычки, употребление питьевой воды (источники водоснабжения, количественные и качественные характеристики воды), наличие генетических факторов предрасположенности к развитию МКБ и многие другие, которые выявляются при одномоментно проводимых эпидемиологических исследованиях. При этом чётко выделить какой-либо один фактор, определяющий возникновение МКБ достаточно сложно, т.к. причинные факторы представляют собой достаточно сложный взаимосвязанный комплекс.

Значительные проблемы возникновения заболеваний имеют связь как с эндогенными факторами, т.е. процессами, непосредственно происходящими в организме, так и экзогенными – окружающая среда, условия проживания и быта, социальный статус, генетически детерминированные составляющие и др. Таким образом, четкое представление причинно-патологических, патогенетических звеньев заболевания, знания механизмов воздействия факторов внешней среды, оценка адаптационных возможностей,

индивидуальный подход позволят раскрыть перспективы и возможности оценки факторов риска, их удельный вес для последующих перспективных разработок эффективных лечебно-профилактических мероприятий, которые имеют непосредственное значение для определённого региона, в настоящей работе – Самаркандской области и её районов.

§ 3.1.1. Геоэкономическая характеристика Узбекистана

Оценка и эпидемиологическое изучение региональных особенностей включает в себя этапность проведения медико-географических исследований:

на первом этапе – характеристика региона с географическим положением, экономическими составляющими и современным состоянием на сегодняшний день;

на втором этапе – проведение аналитической оценки медико-географических составляющих факторов риска с оценкой здоровья населения, возникновения и распространённости основных патологических состояний – заболеваний;

на третьем этапе – проведение медико-санитарной оценки и поиска причинных факторов риска развития МКБ, с целью раннего выявления уролитиаза у детей, и разработки алгоритма с последующей персонифицированной маршрутизацией пациентов.

Узбекистан - это государство, расположенное в центральной части Средней Азии, площадь территории составляет - 448 924 км². Население, по оценке государственного комитета по статистике на 1 декабря 2022 года, составляет - 36 006 008 человек, которое в сравнении с предыдущим годом увеличилось на 2,1%. Так, количество женщин увеличилось на 346,6 тыс. человек (2,0%), а мужчин на 365,7 тыс. (2,1%) соответственно, следует отметить, что около половины из них - проживает в сельской местности.

Число родившихся в Республике Узбекистан в 2021 году возросло на 63,4 тыс. человек или, по сравнению с 2020 годом, на 7,5%; количество умерших сократилось на 1,1 тыс. человек, что в сравнении с 2020 годом снизилось на 0,6%.

Количество зарегистрированных браков увеличилось на 8,3 тыс. человек или, по сравнению с 2020 годом, на 2,8%; а число разводов возросло на 11,0 тыс. человек, или на 39,0%, значит, увеличилось число семей с одним родителем, что также может явиться одним из факторов риска развития заболевания [<https://www.unfpa.org/data/world-population-dashboard>].

Страна разделена на 14 административных единиц: 12 областей (вилоятов), одну автономную республику (Каракалпакстан, на северо-западе страны) и один административный город, столицу Ташкент.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, согласно официальной статистике, составляет - 70,7 лет для мужчин и - 75,5 лет для женщин. Однако, по оценкам Всемирного банка эти показатели ниже - для мужчин ожидаемая продолжительность жизни при рождении составляет - 64,8 лет, а для женщин ожидаемая продолжительность жизни составляет - 71,5 лет. Это расхождение вызвано рядом факторов, в частности, занижением данных о младенческой смертности, а также различиями в определениях, методике и источниках (оценки Всемирного банка основаны на данных опросов).

По состоянию на 1 января 2022 года численность населения Республики составила 78,6 человек на км², необходимо отметить, что это на 1,6 человек больше, в сравнении с аналогичным периодом 2021 года (77,0 человек на км², на начало 2021 года). Особую ситуацию стоит отметить по регионам республики. Так, в разрезе регионов наибольшая плотность населения определяется в г. Ташкенте, что составляет 8035,1 человек; в Андижанской области - 756,6; Ферганской области - 576,4; Наманганской области - 394,0; Самаркандской области - 240,4. Наиболее низкие показатели

зафиксированы в Кашкадарьинской - 119,3; Джизакской - 68,1; Навоийской - 9,3; Бухарской областях - 49,1 и Республике Каракалпакстан - 11,7.

То есть, если анализировать ситуацию Самарканд после Ферганской, Наманганской, Андижанской долины, стоит на 2-м месте по плотности населения, что также является одним из неблагоприятных факторов развития различных патологий.

По всей Республике зарегистрировано 905,2 тыс. родившихся детей, при этом коэффициент рождаемости составил $25,9^{0/000}$ (на 1000 населения), что по сравнению с периодом 2020 года увеличилось на $1,3^{0/000}$ (за 2020 год - $24,6^{0/000}$).

За этот же период анализ числа умерших показал, что оно составило 174,5 тыс. по стране, коэффициент смертности на 1000 населения составил $5,0^{0/000}$, за январь-декабрь 2020 года он составлял $5,1^{0/000}$.

После г. Ташкента, регионально Самаркандская область также лидирует по числу умерших, что также говорит о наличии факторов риска развития заболеваний различного генеза, что требует эпидемиологического изучения и контроля. Число умерших составило по Самаркандской области – 18,9 тыс. человек.

Этапное изучение с точки зрения эпидемиологии обязательно должно учитывать географические особенности региона, это раздел, который относится к описательной эпидемиологии. Так, территория Узбекистана является одной из равнинных стран Центральной Азии, так как 4/5 её площади представлена равнинами, а на крайнем востоке – горами. Главными водными бассейнами страны являются центральноазиатские реки: Амударья и Сырдарья. Территориально можно разделить Узбекистан на 3 части: горные и предгорные местности, полупустыни и пустыни, предгорные равнины, общая площадь которых составляет не более 25% от общей, в которой живёт основное население и функционируют крупные промышленные города с развитой инфраструктурой – г. Ташкент, г.

Самарканд, г. Бухара, г. Фергана и др. более мелкие. 2/3 территории Узбекистана представлены полупустынями и пустынями – центральная часть занята пустыней Кызылкум, с междуречьем рек Амударьи и Сырдарьи. Это также имеет определённое значение в плане развития и распространённости различных заболеваний, т.к. климатические условия на этой территории достаточно сложные – сухой и жаркий климат летом, холодный – зимой. По климатическим особенностям территория Узбекистана имеет жаркий, сухой, резко континентальный климат, т.е. быстрая смена горячего воздуха холодным, с резкими перепадами температуры. Это связано с отсутствием океанов и других водоёмов, которые бы оказывали воздействие на климатические особенности территории Узбекистана. Так, колебания среднегодовой температуры составляют в от $+9^{\circ}\text{C}$ – на севере, до $+16^{\circ}\text{C}$ – на юге, температура почвы достигает $+60^{\circ}\text{C}$ и выше, а в пустынной зоне – до $+80^{\circ}\text{C}$, влажность воздуха низкая – в среднем снижается до 20-30%. Годовое поступление энергии солнца в среднем составляет – 100-200 тыс.кал. на 1 см^2 горизонтальной площади, что в 2-3 раза больше, чем в Москве, Санкт-Петербурге и Крыме. Имеющиеся региональные географические и климатические условия и особенности, с различными характеристиками природно-климатических зон должны учитываться при эпидемиологических исследованиях.

§ 3.1.2. Геоэкономическая характеристика Самаркандской области

Город Самарканд расположен в сердцевине Центральной зоны Узбекистана, в узле исторических путей и современных железнодорожных, автомобильных и воздушных связей. Занимая выгодное экономико-географическое положение, он интенсивно развивался, формируясь как центр всего региона – бассейна реки Зарафшан.

Самаркандская область расположена в средней части бассейна р. Зарафшан, водосборный бассейн Зарафшана в пределах Самаркандской

области – это большая по размерам тектоническая впадина с окружающими её горными массивами, в оси которой заложена речная долина, на север тянутся отроги Туркестанского хребта, южная часть которого продолжается к западу Зарафшанским хребтом [21].

В настоящем исследовании, которое посвящено изучению эпидемиологических особенностей МКБ, следует отметить, что особое значение в развитии этого заболевания, играет нарушение в системе геоэкологического биоценоза и водных ресурсов.

Исходя из поставленных задач проведено изучение аналитических отчётов, которые занимаются анализом и исследованиями природных ресурсов, геоэкономики, климатических и водных источников. Так, согласно данным аналитических отчётов в настоящее время состояние природных ресурсов Самаркандской области подвержено воздействиям различных факторов, оказывающих непосредственную роль на формирование заболеваний: химический состав и свойства почв, климатические особенности, наличие крупных промышленных объектов, водные ресурсы. Климатические особенности области создают фон, определяющий баланс тепла и влаги, влияющих на формирование почв, растительности и химического состава природных источников воды. Климат – резко континентальный, среднегодовая температура воздуха – $12,9^{\circ}\text{C}$ – 14°C . Наиболее холодный месяц – январь, с минимальной температурой до минус 9°C , самый жаркий месяц, июль – температура – $40-42^{\circ}\text{C}$, количество осадков в год – не более 204-414 мм, состав почвы гидрокарбонатно-сульфатный, почва слабозасоленная.

Анализ гидрохимического режима реки Зарафшан в зоне формирования талых вод зависит от качества поступающей воды в реку, подземных и поверхностных вод [1].

Река Зарафшан на территории Узбекистана пересекает Самаркандскую, Навоийскую и Бухарскую области (рис. 3.1). Так как, некоторые районы

соседних областей (Касан, Мубарек, Джизак) также используют воды р. Зарафшан, следует упомянуть границы областей, через которые протекает р. Зарафшан. Самаркандская область находится в бассейне р. Зарафшан, в центральной части Узбекистана. На севере имеет границы с Нуратинским районом Навоийской области; на северо-западе – с Хатырчинском и Кармананским районами Навоийской области; на западе граничит с Кызылтеппинским районом Навоийской области; на юге имеет границы с Кашкадарьинской областью, в частности с Касанским, Мубарекским, Китабским и Чиракчинским районами; на востоке с районом Пенджикент Согдийской области Республики Таджикистан; в северо-восточных имеет границы с Джизакской областью (Бахмалский, Галляаральский и Фаришский районы).



Рисунок 3.1. Карта бассейна р. Зарафшан

Река Зарафшан берет начало в Таджикистане от ледника Зарафшан, у слияния горы Коксу на пересечении хребтов Туркестан и Зарафшан, на высоте около 2800 м. Длина реки составляет более 870 км. Самое большое водопотребление приходится на июль (250–690 м³/с), низкое – март (28–60 м³/с) [96, р.17-26]. Для эффективного использования вод р. Зарафшан был построен ряд гидроузлов и такие водохранилища как Каттакурганское и

Куйимазарское [1]. Зарафшан связан с р. Кашкадарья через канал Эски Анхор и через канал Искитюятартар – с рекой Санзар.

Анализ данных о качестве подземных вод, проведенный Институтом гидрогеологии в регионах Самарканда, Навоий и Бухары для бассейна реки Зарафшан, выявил, что в Самаркандской области минерализация подземных вод колеблется от 0,118 до 1,032 г/л, т.е. вода подходит для снабжения населения региона питьевой водой. В Навоийской области качество подземных вод не подходит для питья из-за высокой минерализации; самая высокая соленость воды наблюдается у хвостохранилища ГМЗ-1 (гидрометаллургический завод) и осадочного слоя АО «Навоиазот», где соленость воды достигает 4 ПДК (предельно допустимой концентрации); соленость подземных вод достигает 4,2 ПДК на территории Бухарской области. Химический состав воды в основном сульфатно-хлоридный, что не подходит для питьевого водоснабжения по показателям общей минерализации и жесткости [104, р.17-26].

В Самаркандской области использование речной воды для орошения в течение одного года составляет 2,4-2,5 км³. По данным Министерства водных ресурсов и сельского хозяйства, объем коллекторно-дренажных и сточных сбросов в 2002 г. составил 1,23 км³; в 2003 году - 1,46 км³; а в 2004г. - 1,50 км³. [104, р.17-26]. Это говорит о ежегодном увеличении сброса сточных вод и их загрязнении, при этом основные потребители этих ресурсов – люди. Как известно, сточные воды промышленности (отходы и т. д.), которые предназначены для закачки в подземные пласты, обычно содержат растворенные минеральные вещества и соли, органические соединения, механические примеси и патогенные организмы (бактерии).

Оценка качества поверхностных вод показала, что при аналитическом обзоре полученных данных использование воды р. Зарафшан необходимо проследить в динамике загрязнения, так как это сказывается на качестве

воды в реке [85, p.2988-95]. Динамика загрязнения воды по руслу р. Зарафшан нефтепродуктами показана на рисунке 3.2.

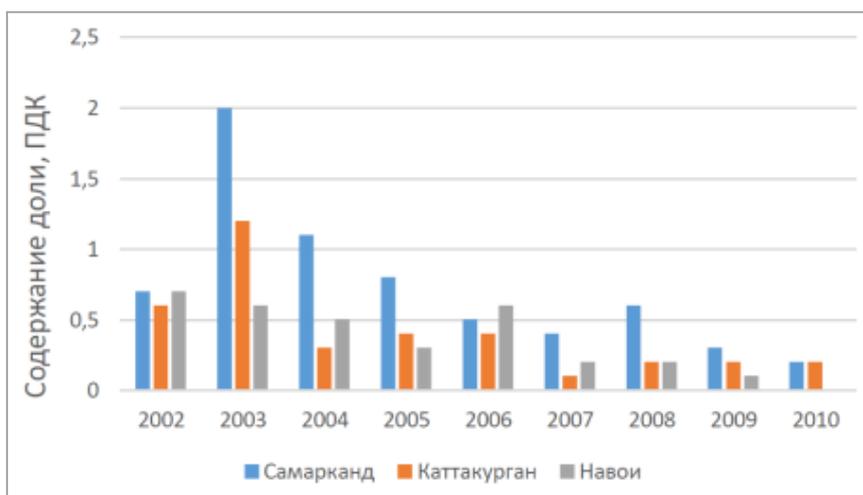


Рисунок 3.2. Динамика загрязнения воды по руслу р. Зарафшан

Как видно из рисунка 3.2 и согласно проведённому анализу отчётности по Самаркандской области уровень загрязнения нефтью воды р. Зарафшан был ранее, в 2003-2004 гг. значительно выше, но к настоящему времени определена динамика снижения. Тем не менее, уровень фенола в пробах, отобранных ниже города Самарканд, остается в 1,2-2 раза выше, чем ПДК. В целом загрязнение речной воды нефтепродуктами относительно стабильное и регулярное, но иногда может значительно возрастать.

За последние двенадцать лет ситуация изменилась, но не в лучшую сторону. Так, качество поверхностных вод в зоне Каттакурганского водохранилища не соответствует требованиям, так как имеются загрязнения со стороны Анзобского горно-обогатительного комбината, сбрасывающего в Зарафшан стоки, содержащие соединения сурьмы и ртути (фоновое содержание сурьмы составляет 0,4-0,02 мг/кг) [30, с.109, 112, 114; 33, с.25-30]. Попадание сурьмы в продукты питания, а также в водные ресурсы может приводить к различным патологическим состояниям со стороны здоровья, особенно у детей.

Факторы окружающей среды, такие как наличие солей тяжёлых металлов в сточных водах в высокой ПДК, могут оказывать пренатальное

влияние на заболеваемость и тяжесть МКБ, т.к. они обуславливают развитие иммунных аномалий, дефицита цинка, развитие диабета у матери на фоне повышенных стрессов, токсинов и возраста родителей. В настоящее время имеется высокий уровень доказательств, подтверждающих связь между многими факторами окружающей среды, воздействующими пренатально, и учащением развития МКБ.

Токсичные металлы входят в число вероятных факторов окружающей среды, которые могут способствовать развитию МКБ как внутриутробно, так и постнатально. Эта вероятность, по-видимому, увеличивается из-за общемировой тенденции к индустриализации и, как следствие, увеличения воздействия токсичных металлов на человека. Существуют множество источников токсичных металлов в различных районах в зависимости от видов производственной деятельности. Основными источниками поступления токсичных металлов являются воздух, почва, растения, вода и осадок сточных вод. Кроме того, как показали изученные данные литературы, материалы, связанные с первоисточниками, могут быть также загрязнены токсичными металлами [146, p.562-577].

В многочисленных отчётах отмечается техногенное загрязнение природных ресурсов нефтепродуктами, являющимися канцерогенными и способствующими возникновению мутаций в организме, с последующим развитием патологических состояний в организме, в том числе и МКБ.

Это подтверждается исследованиями, проведенными сотрудниками ГидроИНГЕО, согласно отчетам, которых в воде р. Зарафшан г. Самарканда содержание фенола составляет 0,6 ПДК, нефтепродуктов – 1,0 ПДК, хрома – 1,5 ПДК, меди – 2,0 ПДК, азота нитратного – 2,5 ПДК [104, p.17-26].

Таким образом, анализ отчётов, проведённых специалистами по изучению природных и водных источников [9; 18, с.38-49], показывает наличие вредных веществ и примесей в подземных и поверхностных водах,

которые связаны с деятельностью человека, работой различных предприятий химической, лесо- и нефтеперерабатывающей промышленности.

Изменения климата и водообеспеченности, социально-экономические аспекты оказывают значительное воздействие на общее состояние здоровья населения. Глобальное экологическое падение уровня Аральского моря, осолонение его вод привели к росту амплитуды годовых колебаний температуры воды и сдвигу температурного режима, которые способствовали снижению качества среды проживания и ухудшения социально-экономических условий [31, с.79-111].

Так, на состояние здоровья населения в первую очередь значительное влияние оказывает использование питьевой воды с избыточным содержанием солей, присутствием ядохимикатов; пыльные бури, которые год из года становятся обычным явлением. Такие климатические изменения привели к различным демографическим процессам и повлияли на состояние здоровья населения, что впоследствии послужило причиной роста миграции населения в более достойные условия труда и быта.

§ 3.2. Демографические показатели по Самаркандской области

Население Самаркандской области по данным Госкомстата на 2022 год составляет 4 033 300 человек, из них: городское - 1483,1; сельское - 2548,2 тыс. человек; плотность населения - 240,3 чел/км². Данные статистики за последние 10 лет выявили, что население имело тенденцию к увеличению. Начиная с 2013 г. оно составляло 3 380 900 с преобладанием сельского населения и возрастающей плотностью, которая составила – 201,6 чел./км². Площадь территории Самаркандской области составляет 16 770 км². Область состоит из 14 районов (туманов) и 4 городов областного подчинения. Крупнейшие города: Самарканд, Акташ, Джума, Каттакурган, Ургут. В структуре баланса территории значительную долю – 51,8% всей площади составляют внеселитебные территории, занятые внешним транспортом,

археологическим заповедником Афросиаб, промышленными предприятиями, спецтерриториями и т.д. Селитебные территории занимают площадь 42,57%.

Жилищное строительство и дальнейшее градостроительное развитие города требуют увеличения площади города на 4841 га. В Самарканде расположены крупные промышленные предприятия машиностроительной, химической и легкой промышленности, а также предприятия строительных материалов и конструкций. Ряд предприятий являются единственными в республике. В городе значительное количество совместных с зарубежными партнерами предприятий, таких как «УзБАТ». «СамАвто», «Самарканд-Прага», «Самарканд-Калифорния», томатный завод «Челе-Балтимор», «Сингапур-Самарканд» и др.

Анализ современного состояния окружающей среды, представленный в работе, показывает, что экологическая ситуация на территории города характеризуется как напряженная, что объясняется как природными, так и антропогенными факторами. К природным условиям, способствующим возникновению неблагоприятной ситуации, относятся: различные инженерно-геологические процессы (эрозии, овраги, оползни, отвалы, суффозия, разрушение берегов, увеличение посадочности грунтов); высокий уровень залегания грунтовых вод, подтопление, заболачивание и засоление территории; засушливость, застойные явления в жизнедеятельном слое атмосферы.

К антропогенным факторам относятся: низкий уровень санитарной очистки города, отсутствие оборудованной городской мусорной свалки; застраивание оврагов, подрезка склонов, увеличение нагрузки на склоны (вибрация и т.д.); неурегулированный поверхностный сток, недостаточный охват населения централизованной канализацией (63%), отсутствие водоохраных зон коллекторов и каналов, высокий уровень загрязнения поверхностных вод, плохое состояние водозаборов и отсутствие санитарно-защитных зон, низкий уровень озеленения (3 м²/чел.).

Источниками загрязнения атмосферного воздуха являются промышленные и коммунально-бытовые объекты, автотранспорт, аэропорт. Большая часть предприятий находится в западной и северной частях города, многие из них не имеют санитарно-защитной зоны, окружены жилой застройкой и находятся рядом с памятниками архитектуры. Большую проблему представляет Самаркандский аэропорт, который занимает территорию в 225 га, примыкающую непосредственно к селитебной части города с нарушением градостроительных норм, создавая при этом дискомфортные условия для проживания населения. Высокий уровень загрязнения воздуха формируется также передвижными источниками. Воздействие на атмосферный воздух усугубляется за счет выбросов транзитных потоков автомашин, которые составляют 92,5% от суммарного количества выбросов загрязняющих веществ в атмосферу.

Для обеспечения безопасной и чистой окружающей среды города и снижения уровня антропогенных нагрузок необходимо провести инженерно-технические, градостроительные и природоохранные мероприятия. К таковым относятся: защита территории от опасных экзогенных процессов (расчистка и реконструкция русел водотоков, водоотводов, дренажно-оросительных систем, террасирование и укрепление оползнеопасных участков и оврагов и т.д.); организация водоохраных зон рек и каналов; санитарная очистка территории, реконструкция дорожно-транспортной системы города, перераспределение транспортных потоков, перепрофилирование или вынос за пределы города 33 промышленных и автотранспортных объектов, оказывающих негативное воздействие на здоровье населения. Снижение уровня загрязнения воздуха прогнозируется в результате реконструкции транспортной системы и градостроительных мероприятий, включающих закрытие, с перепрофилированием промышленных, автотранспортных и базоскладских объектов на территории 172,5 га, расположенных в густонаселенных районах и вблизи памятников

архитектуры. Снижение уровня загрязнения поверхностных вод предусматривается за счет закрытия промышленных объектов, сбрасывающих неочищенные стоки (кожзавод, кожсырьевой завод ПО «Алпамыш» и др.) и строительства очистных сооружений. Для снижения уровня грунтовых вод проектируется вертикальный и горизонтальный дренажи.

Социально-экономические и экологические условия, такие как наличие собственного жилья, занятость населения, уровень здравоохранения, качество воды и так далее, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), влияют на формирование здоровья населения.

Согласно данным ВОЗ, четверть всех имеющихся болезней развивается в результате воздействий окружающей среды. ВОЗ выделяет основные заболевания, появление которых связано с бедствующей экологией и неблагоприятным климатом: это заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), крови, желудочно-кишечного (ЖКТ) и мочевыделительного тракта (МВТ), эндокринной системы (ЭС), иммунологические. Проведён анализ эпидемиологической обстановки г. Самарканда и его областных центров, который показал имеющиеся эколого-эпидемиологические проблемы, оказывающие влияние на развитие МКБ. В соответствии с этим определены возможные пути их преодоления, которые носят рекомендательный характер и обоснованы на данных многочисленных литературных источников, а также имеющихся исследований, проведённых ранее, с целью поиска причинных факторов риска развития МКБ, особенно у детей.

§ 3.3. Эпидемиологический анализ общей заболеваемости детей (1 - 14 лет) и подростков (15 - 17 лет) по Республике Узбекистан регионально и в Самаркандской области

По данным Госкомстата Республики Узбекистан общая численность населения Самаркандской области (на 1 июля 2022 года) составляла 4069,3

тыс. человек, из них: женщины – 2021,4 тыс. человек и мужчины – 2047,9 тыс. человек. В городской местности проживало - 1496,9 тыс. человек, а в сельской - 2572,4 тыс. человек. Число родившихся составило 49,9 тыс. человек; число умерших - 8,9 тыс. человек; число заключённых браков за этот период - 11,5 тыс. человек и при этом разводов - 2,6 тыс. человек. Что касается проблемы движения населения (миграции) – общее число выбывших составило 4,7 тыс. человек, прибывших - 7,6 тыс. человек.

Анализ данных статистики среди детского населения показал, что заболеваемость детей в возрасте от 1 года до 14 лет по Республике Узбекистан за период с 2015 по 2020 составила в 2015 г. – 5376,1; 2016 г. – 5647,0; 2017 г. – 5478,2; 2018 г. – 5105,6; 2019 г. – 5030,9; 2020 г. – 4767,8 тыс. случаев. По основным классам заболеваний лидирующие места занимали болезни органов дыхания, болезни органов пищеварения, крови, кроветворных органов, травмы, отравления, инфекционные и паразитарные заболевания, эндокринная патология, болезни мочеполовой системы.

Согласно последним данным статистики заболеваемость детей (1-14 лет) с патологией мочеполовой системы составила в 2015 г. – 186,3; 2016 г. – 194,1; 2017 г. - 186,5; 2018 г. - 175,6; 2019 г. – 175,8; 2020 г. – 172,4 тыс. случаев; показатель заболеваемости на 100 тыс. детей: 2015 г. – 2104,0; 2016 г. – 2142,5; 2017 г. – 2015,6; 2018 г. - 1853,7, 2019 г. – 1805,8, 2020 г. – 1720,0 (рис. 3.3).

В Самаркандской области заболеваемость детей (1-14 лет) на период с 2015 по 2020 гг. составила: 2015 г. – 539,7; 2016 г. – 556,4; 2017 г. – 479,2; 2018 г. – 495,7; 2019 г. – 530,5; 2020 г. – 439,3 тыс. случаев. В динамике общее число заболеваний за период с 2015 по 2020 гг. несколько снизилось. На 100 тыс. детей эти показатели составили: 2015 г. – 51015; 2016 г. – 51335,4; 2017 г. – 43208,8; 2018 г. – 43491,3; 2019 г. – 45125,7; 2020 г. – 36301,3. Заболеваемость подростков в возрасте 15-17 лет в Республике Узбекистан за период с 2015 по 2020 гг. составила в 2015 г. – 1378,9; 2016 г. –

1469,8; 2017 г. – 1329,9; 2018 г. – 1247,8; 2019 г. – 1836,9; 2020 г. – 1637,9 тыс. случаев. На 100 тыс. подростков показатели заболеваемости составили: в 2015 г. – 85499,5; 2016 г. – 94315,6; 2017 г. – 86526,7; 2018 г. – 81799,1; 2019 г. – 119816,1; 2020 г. – 105697,9.

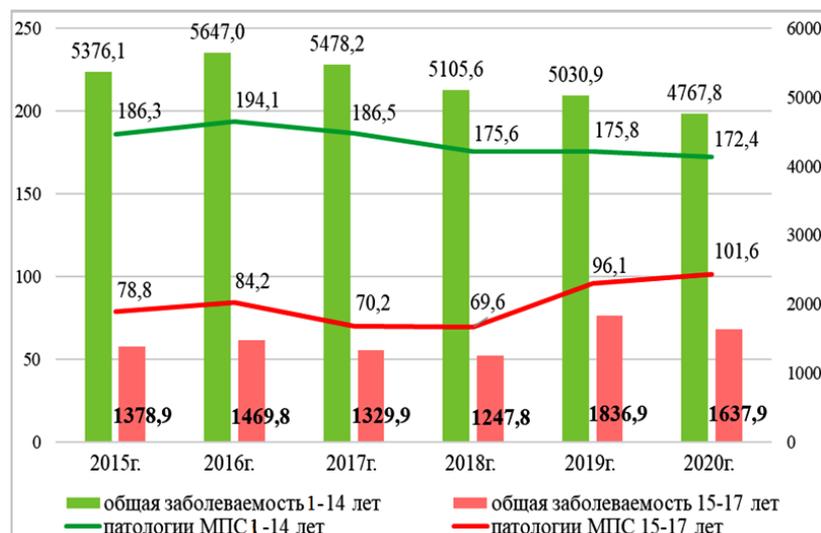


Рисунок 3.3. Общая заболеваемость детей и подростков в сравнении с болезнями мочеполовой системы в Республике Узбекистан (тыс. случаев)

Согласно данным статистики заболеваемость подростков (15-17 лет) с патологией мочеполовой системы в Республике Узбекистан составила: 2015 г. – 78,8; 2016 г. – 84,2; 2017 г.- 70,2; 2018 г. – 69,6; 2019 г. –96,1; 2020 г. – 101,6 тыс. случаев; показатель заболеваемости на 100 тыс. подростков: 2015 г. – 4887,7; 2016 г. – 5400,2; 2017 г. – 4564,6; 2018 г. – 4563,4; 2019 г. – 6268,3, 2020 г. – 6557,6.

По Самаркандской области заболеваемость подростков (15-17 лет) на период с 2015 по 2020 гг. составила: 2015 г. – 170,9; 2016 г. – 177,3; 2017 г. – 132,4; 2018 г.– 134,0; 2019 г. – 116,9; 2020 г. – 135,5 тыс. случаев. Заболеваемость на 100 тыс. подростков за эти периоды составила: 2015 г. – 90030,5; 2016 г. – 96408,5; 2017 г. – 72172,1; 2018 г. – 73297,8; 2019 г. – 63742,5; 2020 г. – 73558,5 (рис. 3.4).

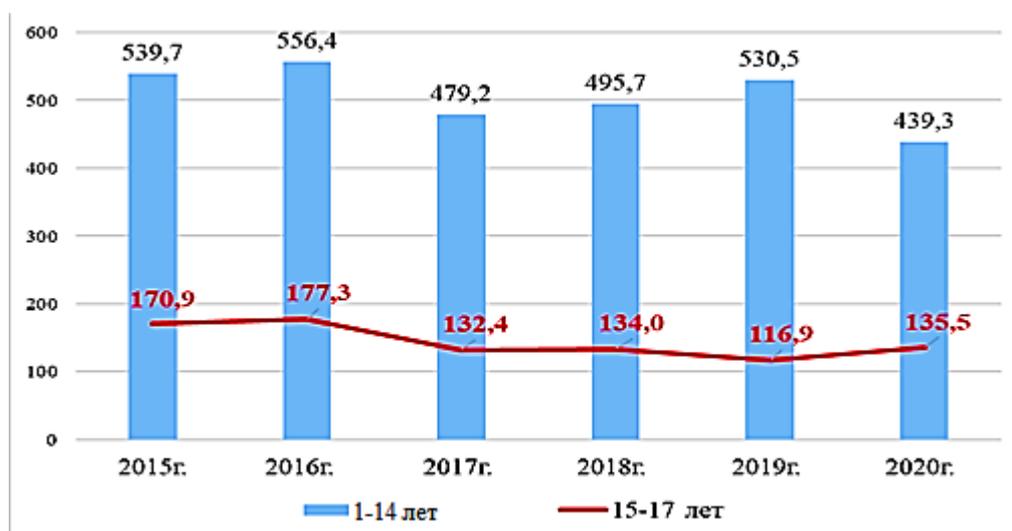


Рисунок 3.4. Заболеваемость детей и подростков в Самаркандской области (тыс. случаев)

В целом по Республике Узбекистан заболеваемость населения в 2020 год по структуре была следующей: на I-ом месте – заболеваемость органов дыхания (29,8%), на II-м – болезни органов пищеварения (13,9%), на III-ем – травмы и отравления (6,8%), на IV-ом – заболевания мочеполовой системы.

Как видно, из проведенного анализа проблема заболеваемости среди детей и подростков как в Республике Узбекистан, так и в отдельно взятой Самаркандской области, в том числе и болезни мочеполовой системы, является актуальной и требует проведения широкомасштабных эпидемиологических исследований с целью рассмотрения ее в популяции.

Анализ заболеваемости за последний 2020 г. по регионам детей в возрасте от 1 года до 14 лет показал значительную вариабельность показателей. Так, в целом по Республике Узбекистан показатели заболеваемости имеют тенденцию к снижению, при этом высокими они остаются в г. Ташкенте, Андижанской, Ферганской, Ташкентской, Кашкадарьинской, Самаркандской областях и РК.

Наблюдения за показателями заболеваемости в динамике по годам, позволяют отметить как их увеличение, так и уменьшение в разные периоды исследования. Что указывает на имеющиеся региональные особенности

определённых факторов риска, наблюдаемые в каждой области, в том числе и по заболеваемости МКБ, которые имеют непосредственную связь с климатическими, медико-географическими особенностями территории и регионов Республики Узбекистан.

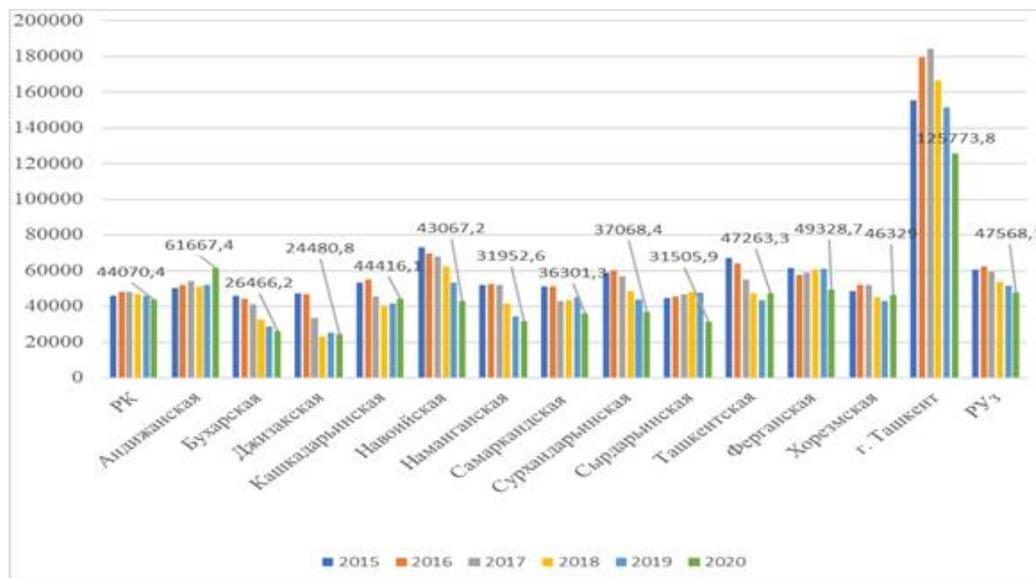


Рисунок 3.5. Динамика показателя заболеваемости за 2015-2020 гг. среди детского населения Республики Узбекистан и в разрезе регионов

Самаркандская область нуждается в особом внимании в плане рассмотрения имеющихся антропогенных проблем, для возможности принятия управленческих решений со стороны подведомственных организаций и министерства здравоохранения, с целью решения вопросов профилактики и метафилактики уролитиаза, а также проблем сложившейся экологической обстановки, загрязнения водных и земельных ресурсов, транспортных магистралей и др.

§ 3.4. Клинико-эпидемиологический анализ результатов исследования детей с мочекаменной болезнью

Для представления ситуации о распространённости МКБ у детей в Самаркандской области был проведён анализ данных по обращаемости за период с 2012-2019 гг. в Самаркандскую специализированную детскую хирургическую клинику СамГМУ. Исследовательская группа составила 652

пациента. Анализ сроков пребывания пациентов в стационаре показал, что общая длительность пребывания колебалась от 2 до 28 дней (в среднем $13,59 \pm 0,11$ дней). Изученные антропометрические данные показали, что рост пациентов составил от 69 до 170 см (средний рост $122,3 \pm 0,3$ см), а масса тела - от 8,5 до 71 кг (средний вес $26,01 \pm 0,1$ кг). ИМТ у наблюдаемых нами пациентов колебался от 15,3 до 46,1 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($27,22 \pm 0,10$ $\text{кг}/\text{м}^2$). Данный показатель у мальчиков составил 22,3-42,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($27,08 \pm 0,11$ $\text{кг}/\text{м}^2$), у девочек 25,8 – 45,8 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($27,49 \pm 0,19$ $\text{кг}/\text{м}^2$).

Для проведения эпидемиологических исследований пациенты были распределены по региону и месту проживания - городской и сельский житель, половозрастной структуре, клинической форме, локализации уролитиаза.

Анализ распределения обратившихся в данное учреждение детей с уролитиазом ($n=652$) в разрезе областей показало, что наибольшее число поступивших было из Самаркандской области – 73,92% ($n=482$). Несколько меньше из Кашкадарьинской – 13,65% ($n=89$), далее следовали пациенты из Джизакской – 4,75% ($n=31$), Навоийской – 4,14% ($n=27$) и Сурхандарьинской областей – 3,07% ($n=20$) (рис. 3.6).

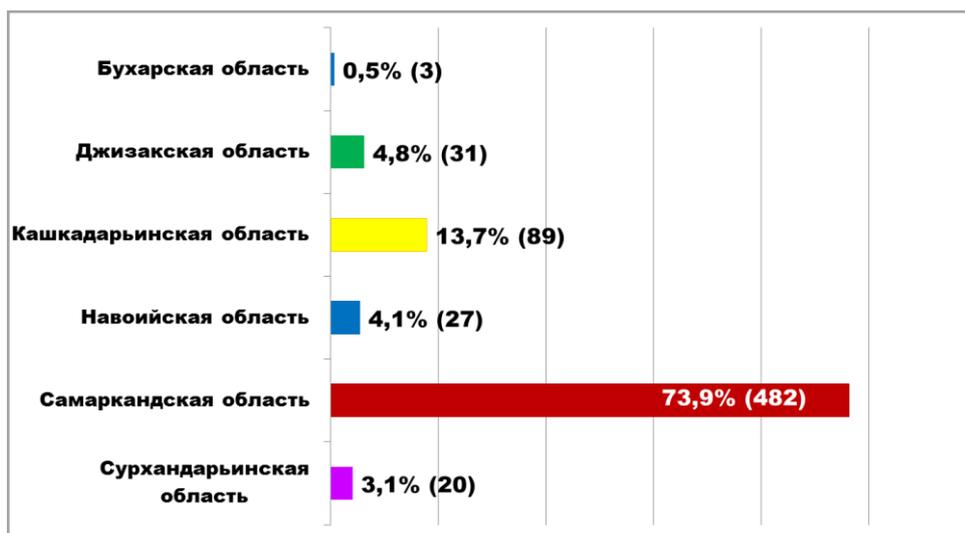


Рисунок 3.6. Распределение пациентов с мочекаменной болезнью по областям Республики (по обращаемости)

По половой принадлежности распределение пациентов с МКБ было следующим: больше всего было мальчиков 67,33% (n=439), а девочек 32,67% (n=213), соотношение М/Д составило – 2,1:1,0 (рис. 3.7).



Рисунок 3.7. Распределение пациентов по полу

По возрастам в группы исследования включены дети в возрасте от 1 года до 17 лет (n=652). Наименьшее число детей с МКБ были в группе в возрасте до 1 года - 2,8% (n=18); больше всего детей было в возрасте от 1 года до 9 лет: 1-4 г. - 26,1% (n=170); 5-9 лет – 41,5% (n=271); 10-14 лет – 18,1% (n=118); 15-17 лет – 11,5% (n=75). Это указывает на раннее развитие процессов камнеобразования в мочевыделительной системе (МВС) у детей, что также обусловлено определёнными эпидемиологическими факторами риска (рис. 3.8).

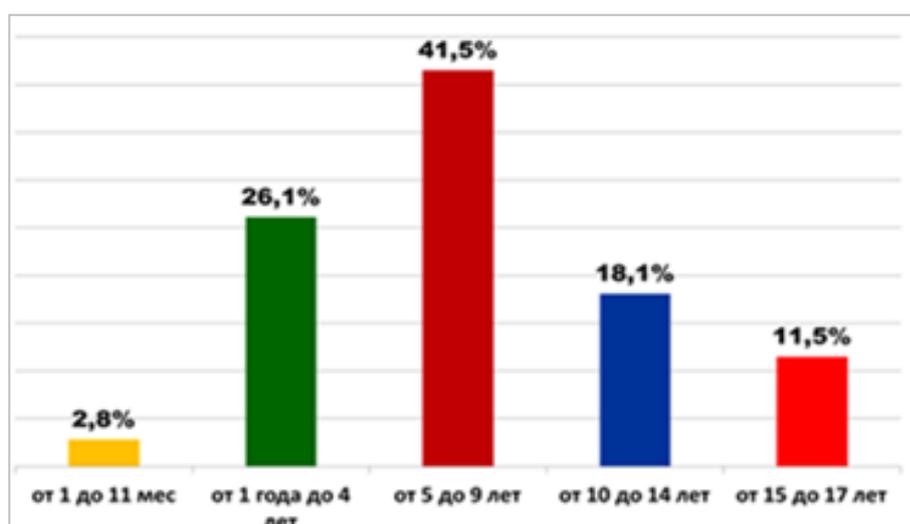


Рисунок 3.8. Распределение пациентов по возрасту

Далее было изучено место проживания отобранного контингента для исследования с разделением по отношению к городскому или сельскому населению (рис. 3.9). Как видно из диаграммы, большая часть госпитализированных была из сельской местности – n=553 (84,82%), жители города - n=99 (15,18%).

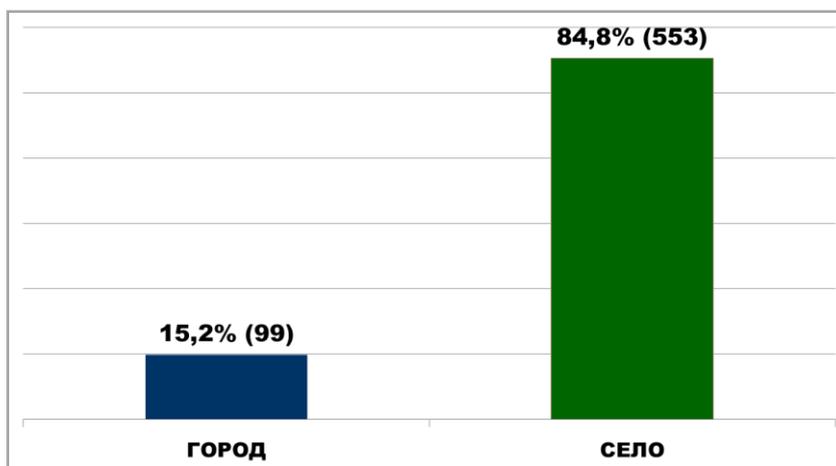


Рисунок 3.9. Распределение пациентов по месту проживания – город/село

Как видно из диаграммы (рис. 3.10) по распространённости МКБ непосредственно в Самаркандской области наибольшее число обратившихся было по Ургутскому (28,01%), г. Самарканду (14,52%), Пастдаргомскому (10,37%), Нурабадскому (6,22%) и Каттакурганскому (6,02%) районам.

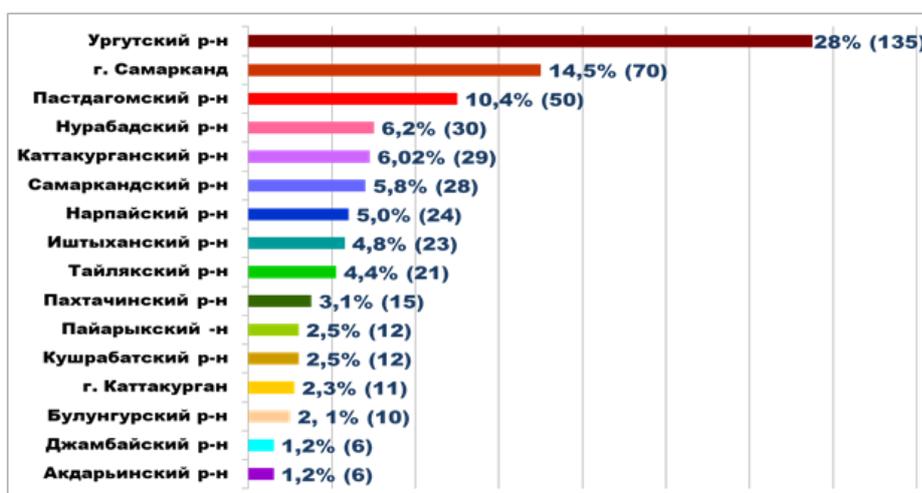


Рисунок 3.10. Распределение пациентов по районам проживания в Самаркандской области

Учитывая, что наибольшее число обратившихся с диагнозом МКБ по локации и территориально, отмечалось в Ургутском и Пастдаргомском районах, а также в г. Самарканде было принято решение по проведению в них эпидемиологических исследований.

По результатам исследований мочекаменную болезнь диагностировали у 3,5% жителей Ургутского района, 4,5% - г. Самарканда и 2,7% - в Пастдаргомском районе, что составляет 35, 45, 27 случаев на 1000 населения соответственно. По половому признаку преобладали мальчики, их соотношение было 2,1:1,0, т.е. распространённость уролитиаза в 2 раза выше у мальчиков в сравнении с девочками. Среди детей г. Самарканда это соотношение составило - 1,8:1,2; Пастдаргомского района – 2,1:1,5. В целом дети с МКБ в 2-х районах и г. Самарканде составили 39,11% (n=255).

С целью изучения показателя распространённости уролитиаза учитывались такие признаки заболевания, как камни почек/мочеточников; наличие конгломератов солей в почках; кристаллы солей в осадке мочи; анамнестические данные, которые могут указывать на МКБ; оперативные вмешательства в анамнезе или самопроизвольное отхождение камней. Для определения причинных факторов риска и распространённости признаков уролитиаза проведены региональные эпидемиологические исследования на основе сбора информации с помощью анкетного опросника. В нём изучены социально-гигиенические факторы, данные объективного осмотра, результатов УЗИ, клинико-биохимических анализов, с проведением их сравнительной оценки.

С целью изучения причинных факторов риска развития МКБ у детей проведено обследование жителей вышеуказанных районов, в которых выявлена более высокая распространённость заболевания по Самаркандской области. Изучены объёмы жидкости и виды употребляемых напитков.

Как видно из рисунка 3.11, определено, что объём потребляемой жидкости у большинства пациентов изучаемых районов и г. Самарканда

составил меньше 1 литра в сутки, при этом в основном это был у 12,6% - чай, молоко, а 87,4% обследованных употребляли воду, преимущественно водопроводную, в кипячёном или сыром виде.

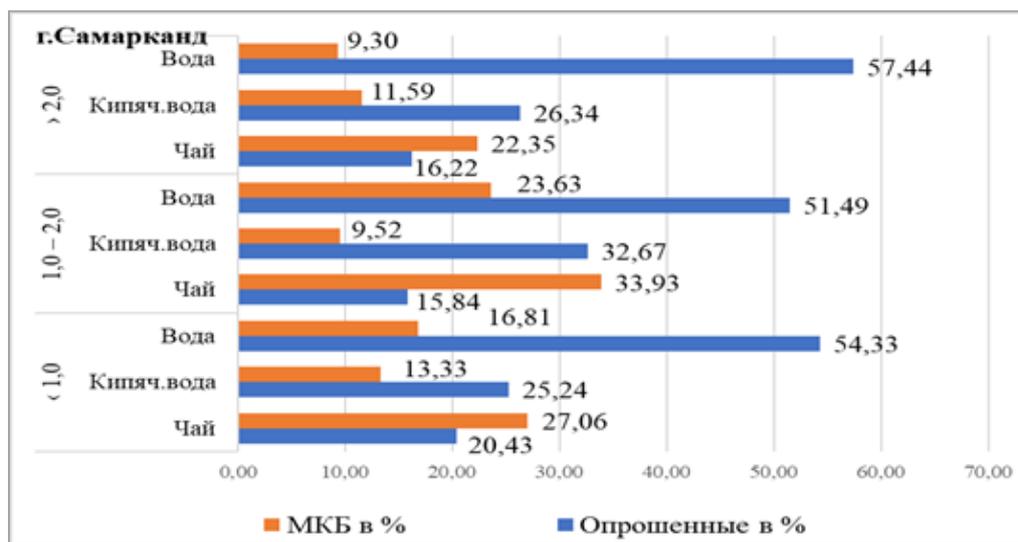


Рисунок 3.11. Изучение объёмов потребляемой жидкости, её видов и возникновения МКБ у опрошенных в г. Самарканде

В г. Самарканде больше всего употребляют водопроводную воду, что по объёмам составляет: меньше 1 литра – 54,3%; 1,0-2,0 л. – 51,5%; больше 2,0 л. – 57,4%; кипяченую воду употребляли: 25,3% - менее 1 л., 32,7% - 1,0-2,0 л.; 26,3% - более 2,0 л.; чай – 20,4%; 15,8%; 16,2%, соответственно вышеуказанным объёмам.

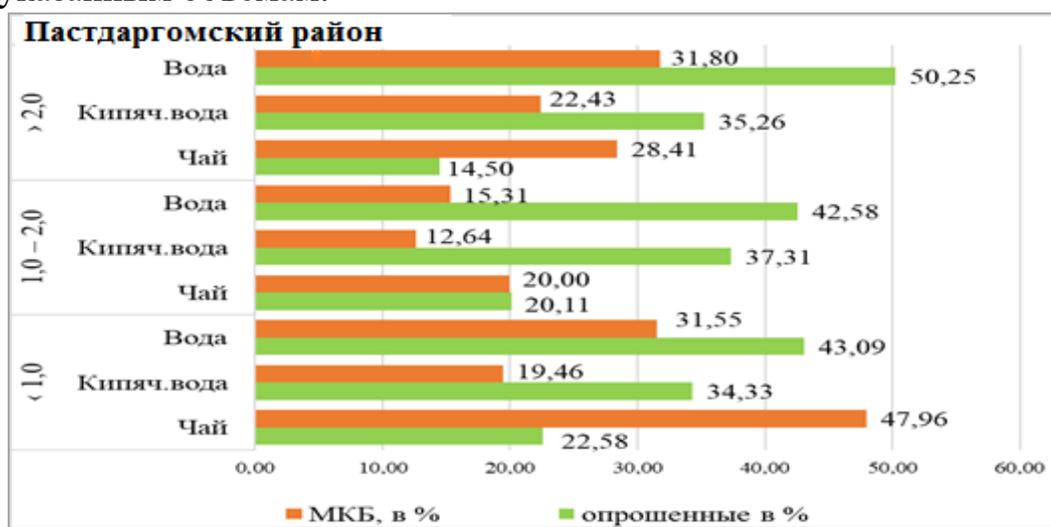


Рисунок 3.12. Изучение объёмов потребляемой жидкости, её видов и возникновения МКБ у опрошенных в Пастдаргомском районе

В Пастдаргомском районе по объему потребляемой воды ситуация выглядит так: меньше 1,0 л. – 43,1%; 1,0-2,0 л. – 42,6%; больше 2,0 л. – 50,3%; кипяченая вода – 34,3% (1.0 л.); 37,3% (1,0-2,0 л.); 35,3% (больше 2,0 л.); чай – 22,6%; 20,1%; 14,5% соответственно (рис. 3.12).

В Ургутском районе наиболее эндемичном по заболеваемости МКБ, население больше всего употребляло природную воду, при этом в объеме менее 1,0 л. – 59,8%; 1,0-2,0 л. – 28,3%; более 2,0 л. – 51,7%; кипяченую воду – 20,9%; 23,4%; 13,2%; чай – 19,2%; 48,2%; 35,1%, соответственно в объемах 1,0 л.; 1,0-2,0 л. и более 2,0 л. (рис.3.13).

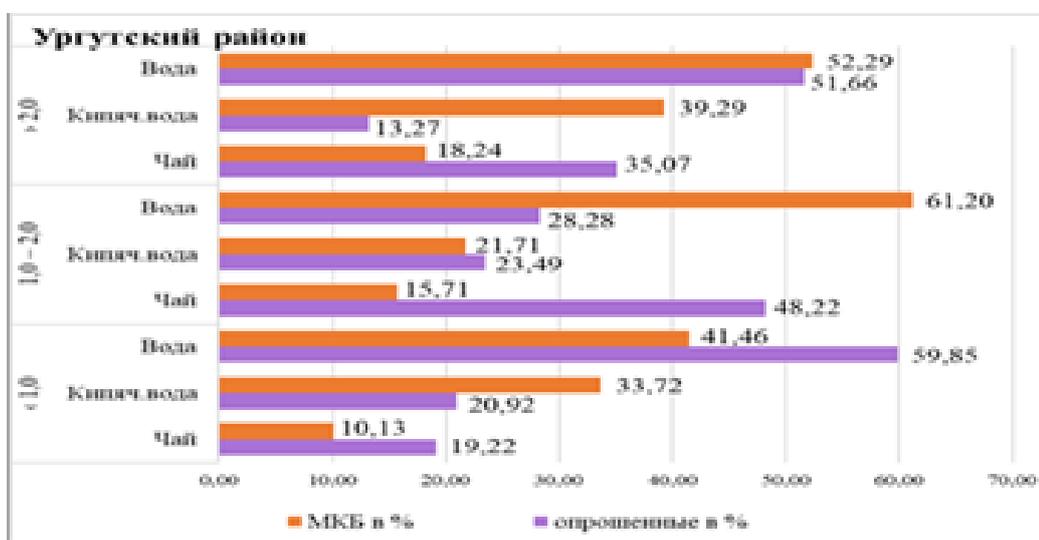


Рисунок 3.13. Изучение объёмов потребляемой жидкости, её видов и возникновения МКБ у опрошенных в Ургутском районе

Анализ проведенных исследований среди населения Самаркандской области и 3-х эндемичных районов по распространенности МКБ показал наличие таких факторов риска развития заболевания, как употребление малых <1,0 л. объемов жидкостей, а также преимущественное предпочтение в употреблении природной воды и её кипячении. Учитывая наличие в воде, которую используют жители Самаркандской области, различных примесей, можно предположить их длительный кумулятивный эффект. Наличие различных веществ в составе воды, её повышенная солёность, высокие дозы, превышающие ПДК солей, тяжелых металлов, ртути, кадмия,

промышленных отходов нефтеперерабатывающих заводов, а также имеющиеся коррозионные изменения со стороны почвы, представляют серьёзную проблему, которую необходимо решать в глобальных масштабах, не только, при уже возникшем заболевании, но и отсутствии изменений со стороны здоровья населения. Особенно важным это становится при нарушениях здоровья детей и подростков – будущего потенциала нашей Республики.

По данным литературы к 2080 г. численность населения, страдающего от дефицита воды, возрастет на 16–44 млн. человек. Снижение водотоков в летние периоды составит вплоть до 80%, что приведет к недостатку пресной воды и увеличению риска ее загрязнения.

Состояние морских прибрежных вод также находится под угрозой, что создает риск инфекции во время морских купаний и при потреблении морепродуктов. Доступ к безопасному спорту и санитарии, которая и так отличается неравномерностью в регионе, может еще более ухудшиться. В Центральной Азии около 70% всего населения имеют доступ к централизованному водоснабжению, однако в сельской местности – лишь 25%. Эта проблема, в частности, является одним из факторов смертности, связанной с диареей, – 13 500 случаев смерти среди детей каждый год. Даже в странах, где обеспечивается подача воды в достаточном количестве, она не всегда соответствует стандартам ВОЗ по своим микробиологическим и химическим характеристикам.

Обеспечение безопасности воды имеет ключевое значение в адаптации к изменению климата. Внедрение международных инструментов, таких как «Протокол по проблемам воды и здоровья», будет способствовать улучшению доступа к безопасной питьевой воде и санитарии и соответствующему снижению бремени болезней и смертности. Необходимые меры включают эпиднадзор за болезнями и своевременное выявление вспышек, вакцинацию, снабжение безопасной питьевой водой. Многие

структуры, обеспечивающие водоснабжение в Регионе, уже используют рекомендуемые ВОЗ планы безопасности воды, которые обеспечивают поступление безопасной питьевой воды от водоисточника до конечного потребителя.

Как видно из представленных диаграмм, оценки данных полученных при опросах у большинства пациентов исследуемых районов диагностирована МКБ. Преимущественно у большинства респондентов заболевание начиналось в детском возрасте, согласно полученным данным, среди жителей эндемичных районов, употребляющих одни и те же напитки, но в разных объёмах имелись зависимости как от объемов употребляемой жидкости, так и её вида. У каждого из представителей района определены преимущества в употребляемых жидкостях. К примеру, там, где количество употребления было менее 1 л.; либо в больших объёмах, но из природной воды, без кипячения. Именно в этих районах отмечено статистически достоверное увеличение количества заболевших, что возможно объясняется воздействием таких факторов риска, упомянутых ранее, как загрязнение подземных вод, выполняющих основную функцию питания живых существ, считаясь защищенным хранилищем качественной воды.

Из-за её быстрой доступности и нормальной защиты от микробного загрязнения она используется в качестве глобальных ключевых источников для приема внутрь, в сельскохозяйственных и промышленных целях во многих странах [132, p.7898; 129, p.13706]. Но, разнообразные факторы загрязнения, такие как изменение климата, избыточный забор подземных вод, характеристики поверхностных вод, подземные геохимические реакции, геологическое расположение, характерные осадки и деятельность человека являются основными важными факторами, прямо или косвенно влияющими на их количество и качество [105, p.736495]. В сообщениях ряда учёных, имеются данные, что подземные воды могут быть заражены патогенными вирусами, проникающими через трещины водоносных горизонтов [106,

р.236-244], которые попадая в организм могут вызывать различные заболевания, в том числе и воспалительные заболевания МВС, являющиеся одними из факторов возникновения МКБ. Факторы загрязнения подземных вод оказывают серьезное влияние на здоровье человека, из-за их ядовитости, стойкости и канцерогенного риска в окружающей среде [127, р.449-453; 138, р.104]. Употребление небезопасной воды может способствовать развитию различных заболеваний, связанных с водой, которые поражают миллионы людей - диарея, холера, брюшной тиф и паразитарные заболевания [102, р.522]. Установлено, что употребление соленой воды может также приводить к риску развития серьёзных патологий МВС, а также гипертонии, кожных заболеваний, бесплодия и др.

§ 3.5. Региональные факторы риска и ранние предикторы развития мочекаменной болезни у детей

Эпидемиологическое изучение развития МКБ предполагает изучение показателей распространенности камней почек и мочевых путей для определения причинных факторов начальных стадий камнеобразования (прелитиаза). Критериями для определения признаков прелитиаза являются проведение УЗИ, где визуально определяются конгломераты солей в полости чашечно-лоханочной системы, а также наличие кристаллурии (оксалурия, уратурия, смешанная кристаллурия и т.д.), определяемая при проведении микроскопии осадков мочи.

У детей наиболее часто встречаются нарушения обмена Са и оксалатов (предшественником является щавелевая кислота и витамин С), которая проявляется в виде повышения экскреции этих солей – гипероксалатурия. В формировании данного вида кристаллурии большую роль играет состав питания. Повышение экскреции с мочой уратов или мочевой кислоты – гиперуратурия является эндотелиальным «ядом» и приводит к снижению уровня урокиназы в моче с угнетением почечных процессов фибринолиза.

При гиперфосфатурии образование солей фосфатов натрия и калия происходит редко. Они формируются при любой реакции мочи и характеризуются тем, что эти соли хорошо растворимы. Повышенная экскреция солей фосфатов, наряду с алиментарным фактором, усугубляется наслоением инфекции мочевыводящих путей, вызванной микроорганизмом *Proteus mirabilis*, который вырабатывает уреазу и значительно влияет на реакцию мочи путём её ощелачивания.

Изменения в анализах мочи характеризуются небольшой лейкоцитурией (10-15 п/зрения) при отсутствии бактериурии, микрогематурией (до 5-7 п/зрения), следовой протеинурией, которые могут иметь транзиторный характер. Более постоянный характер ности обнаружение в общем анализе мочи солей оксалатов, уратов или фосфатов различной степени выраженности. Функции почек при прелитиазе остаются сохранными. При отсутствии адекватной терапии заболевание может прогрессировать с формированием признаков мочекаменной болезни.

Согласно данным, полученным в исследуемых группах, признаки прелитиаза топографически выявлялись только лишь в почке, как в почке так и в осадке мочи, либо только в осадке мочи. В диагностике признаков прелитиаза были использованы УЗС почек и микроскопия осадка мочи, при выявлении признаков прелитиаза и обнаружения КС в осадке мочи проводилось определение их минеральной принадлежности по типу кристаллов – кристаллы оксалата кальция, фосфата кальция, мочевой кислоты и трипельфосфатов.

Как показал клинично-лабораторный анализ, признаки прелитиаза определялись у 477 ($23,0 \pm 0,6$) жителей или 230 на 1000 населения Самаркандской области; в Ургутском районе – 214 ($24,7 \pm 0,8$), 247 на 1000 населения; в Пастдаргомском районе – 106 ($18,3 \pm 1,6$) или 183 на 1000 населения; в г. Самарканде – 157 ($19,7 \pm 1,1$) или 197 на 1000 населения.

Следует отметить, что показатель в Ургутском районе оказался достоверным ($p < 0,001$).

По топографическому расположению признаков прелитиаза обследованные жители были разделены на три группы: первая – КГС в почках; вторая – КГС+КС в осадке мочи; третья – только КС в осадке мочи (рис.3.14).

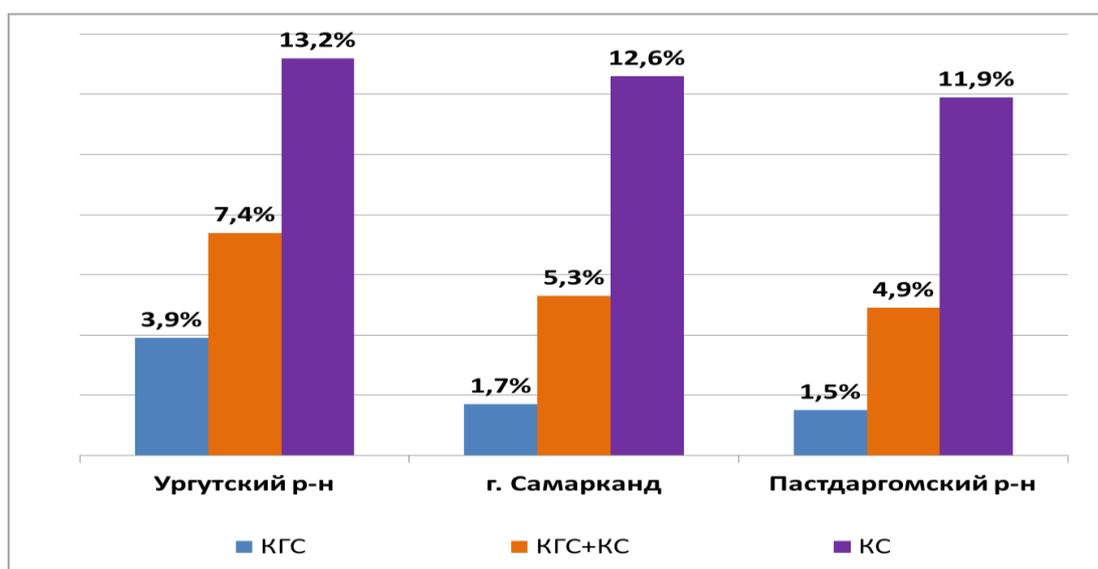


Рисунок 3.14. Распространенность признаков прелитиаза среди населения исследуемых районах

Анализ полученных данных показал, что КГС определялся у большинства жителей Ургутского района – 3,9; меньше всего в Пастдаргомском районе – 1,5; средние значения определялись у жителей г. Самарканда – 1,7. Доля жителей у которых обнаружена КГС составила – 32 ($2,4 \pm 0,2$). Сочетание КГС+КС выявлено у 155 ($5,9 \pm 0,4$), т.е. 59 на 1000 жителей исследуемых территорий, так в Ургутском районе это сочетание признаков определено у 57 ($7,4 \pm 0,6$), т.е. 74 на 1000 жителей; в г. Самарканде – 51 ($5,3 \pm 0,6$), 53 на 1000 жителей и Пастдаргомском – 47 ($4,9 \pm 0,7$), 49 на 1000 жителей ($p < 0,05$). Наиболее часто определены признаки уролитиаза по типу КС у 290 ($12,5 \pm 0,4$) пациентов, в среднем 125 на 1000 населения; при распределении по районам в Ургутском – 145 ($13,2 \pm 0,6$); в г. Самарканде - 95 ($12,6 \pm 0,8$); Пастдаргомском – 50 ($11,9 \pm 0,6$) ($p > 0,05$).

Подводя итог полученным данным можно сделать заключение, что в Ургутском районе распространенность прелитиаза достоверно выше в сравнении с г. Самарканд и Пастдаргомским районом. Анализ полученных данных показывает, что прелитиаз наиболее часто проявляется признаками КС в остатке мочи, реже КГС в чашечно-лоханочной системе, ещё меньше при сочетании этих двух признаков.

Необходимо указать, что данная тенденция сохраняется во всех эндемичных районах по развитию МКБ в Самаркандской области. Наиболее распространенным по заболеваемости МКБ является Ургутский район, г. Самарканд, это по всей видимости связано с факторами риска его развития, о которых упоминалось ранее в предыдущих подглавах при проведении эпидемиологической и географо-экономической характеристик эндемичных районов Самаркандской области.

Выводы по главе

На основании полученных результатов по изучению эпидемиологических особенностей распространённости МКБ в Самаркандской области, можно констатировать, что территориальные особенности, урбанизация, наличие крупных промышленных объектов, большое количество выбросов, как в атмосферу, так и в источники подземных вод, являются биоэкологическими факторами в развитии уролитиаза.

Анализ данных, полученных в ходе исследования, показывает, что прелитиаз наиболее часто проявляется признаками КС в остатке мочи, реже КГС в чашечно-лоханочной системе, ещё меньше при сочетании этих двух признаков. Необходимо указать, что данная тенденция сохраняется во всех эндемичных районах по развитию МКБ в Самаркандской области, которыми как показали изучения являются Ургутский район и г. Самарканд.

Глава IV. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

§ 4.1. Клинико-эпидемиологическая оценка заболеваемости уролитиазом детей в Самаркандской области

В процессе эпидемиологической оценки заболеваемостью МКБ в разрезе районов Самаркандской области 200 пациентов были разделены на 2 группы: основная группа - 100 больных детей с диагнозом МКБ; контрольная группа - 100 детей не имеющих уролтиаза. На следующем этапе проведён анализ качественного и количественного состава кристаллов путём лабораторно-диагностического исследования мочевого осадка. Затем проанализированы характер течения уролитиаза у детей разных возрастных групп.

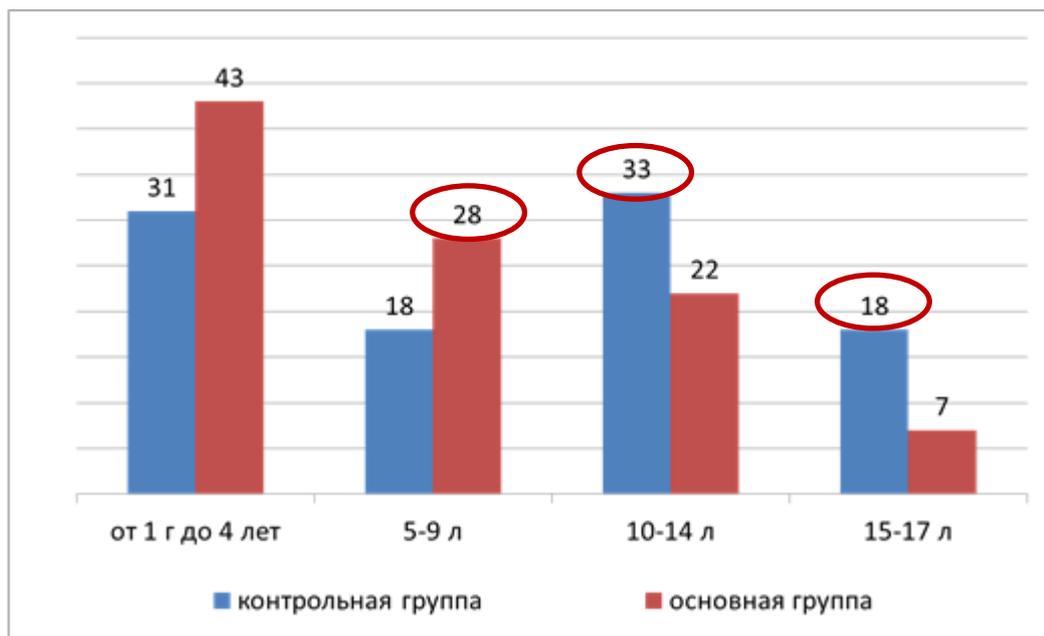


Рисунок 4.1. Распределение пациентов в зависимости от возраста

Распределение пациентов обеих исследовательских групп по возрасту представлено на рисунке 4.1. Анализ выявления частоты заболеваемости МКБ в основной группе в зависимости от возраста показал, что среди детей с диагностированным уролитиазом в более чем половине наблюдений

преобладали пациенты школьного возраста – $n=57$ (57%). Это связано с тем, что именно в этом возрасте чаще всего проявляются метаболические нарушения, связанные с переходом детей на общее питание, несоблюдение питьевого режима, активизация метаболических процессов, обусловленная пиком гормональной активности. Поскольку в младшей возрастной группе питание остаётся относительно рациональным, то и метаболические изменения проявляются в меньшей степени.

Наряду с этим в развитии уролитиаза у детей имеет место также активация наследственной предрасположенности и воздействие имеющихся факторов риска.

Согласно данным, полученным при анализе по половому распределению больных МКБ, мальчики составили – 67,2% детей, девочки – 32,8%, их соотношение по полу – 2,1:1,0, что обусловлено анатомическими особенностями мочеполовой системы у лиц мужского пола (рис. 4.2).

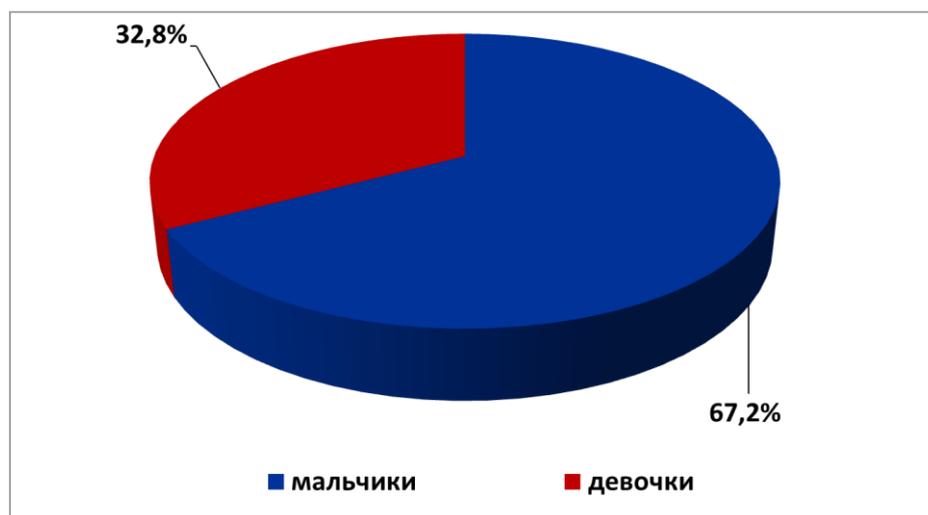


Рисунок 4.2. Распределение детей с МКБ по полу

Проанализировав полученные результаты анкетирования пациентов с МКБ ($n=100$) при помощи опросников выявлено, что в трети случаев - 33% обнаружение уролитиаза у детей школьного возраста отмечалось при проведении профилактического осмотра, несколько реже при диспансеризации детей - у 10%, тогда как у 24% пациентов заболевание

диагностировалось в связи с первично выявляемыми нарушениями в анализах мочи и проведении последующего углубленного обследования.

Стоит отметить, что клинические проявления МКБ, такие как боль, дизурия, гематурия, повышение температуры тела, определялись только лишь у 7% детей, в остальных же случаях диагноз уролитиаза выявлялся при обращении и проведении ультразвуковых и клинико-биохимических исследований или был случайной находкой –26% (рис.4.3).

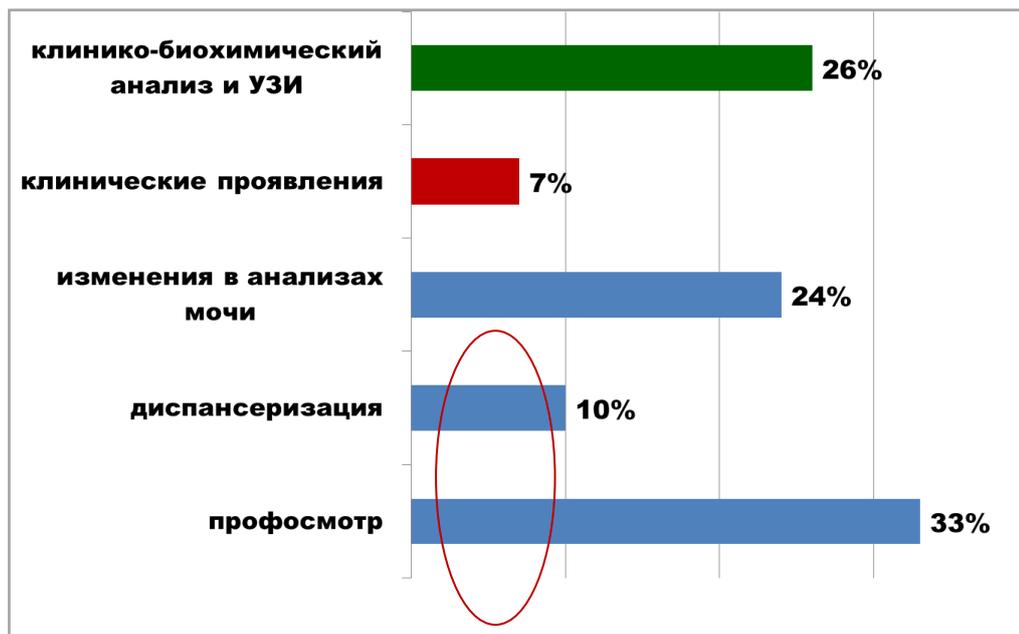


Рисунок 4.3. Выявляемость мочекаменной болезни согласно опроснику

Согласно данным литературы (Пулатов А.Т., 1990; Юсупов Ш.А., 2022) наиболее значимыми показателями у детей с МКБ являются следующие основные симптомы болезни: боль, лейкоцитурия, протеинурия, гематурия, бактериурия, лейкоцитоз крови, дизурия, ускорение СОЭ, периодическое повышение температуры тела, плохой аппетит, частота встречаемости которых была изучена нами в основной группе пациентов. Все симптомы болезни по значимости и специфичности были разделены на две группы: основные (боль, лейкоцитурия, протеинурия, гематурия, бактериурия, дизурия) и дополнительные (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, температурная реакция, плохой аппетит) (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Частота регистрации (ЧР) основных и дополнительных симптомов мочекаменной болезни у детей с учётом возраста

Клинические признаки болезни	Возрастные группы				
	Всего (n=100)	Ранний возраст, 1-4 года (n=35)	Старший возраст, 5-9 лет (n=36)	Подростки младшего возраста, 10-14 лет (n=22)	Подростки старшего возраста, 15-17 лет (n=7)
	ЧР, %	ЧР, %	ЧР, %	ЧР, %	ЧР, %
Основные симптомы					
Боль	89,0	77,2	94,4	90,9	100,0
Лейкоцитурия	85,0	80,0	91,6	86,3	85,7
Протеинурия	73,0	42,8	97,2	81,8	71,4
Гематурия	48,0	60,0	27,7	59,0	57,1
Бактериурия	43,0	54,2	33,3	22,7	100,0
Дизурия	27,0	42,8	16,6	18,1	28,5
Дополнительные симптомы					
Ускорение СОЭ	43,0	42,8	33,3	59,0	42,8
Плохой аппетит	39,0	60,0	25,0	36,3	14,2
Лейкоцитоз крови	35,0	51,4	22,2	31,8	28,5
Повышение температуры тела	29,0	34,2	30,5	22,7	14,2

Результаты исследования, приведённые в таблице 4.1, показывают частотную характеристику основных и дополнительных симптомов мочекаменной болезни у детей с учётом возраста. Можно заметить, что на всю группу больных детей наиболее частым симптомом была боль (89,0%). Однако с учётом возрастных групп диагностическая ценность данного показателя меняется. Так, у детей раннего возраста (от 1 года до 4 лет) этот показатель стоит на 2-м месте, а в группе подростков старшего возраста (15-17 лет) – на первом.

До 5-ти летнего возраста (77,2%) частыми и характерными клиническими признаками заболевания являлись приступы (1-2 раза в месяц) беспокойного плача вследствие болевых ощущений в животе, обычно связанных с отхождением мелких конкрементов с сопровождением макрогематурии. Несколько реже родители отмечали плохой аппетит –

60,0%. В 34,2% наблюдений МКБ сопровождалась подъемами температуры тела до субфебрильной на фоне «относительного» соматического благополучия.

Родители обращали внимание на болевой синдром в основном у детей, начиная с 5-ти летнего возраста (94,4%), когда ребенок мог четко озвучить свои жалобы на болевые ощущения, связанные с отхождением камней или песка. В возрастной группе детей старше 7 лет усиление боли было обусловлено смещением конкрементов, увеличивающимся при активной физической нагрузке, вплоть до возникновения почечной колики – 7,0%. Почечная колика сопровождалась приступообразными болями в пояснице с иррадиацией по ходу мочеточника и половых органов, с тошнотой, рвотой и повышением температуры тела. В большинстве случаев боли имели волнообразный характер.

Второй признак – лейкоцитурия. В общей возрастной группе она встречалась в 85,0% случаев. В старшей возрастной группе лейкоцитурия встречается чаще, чем в младшей. В группе детей старше 5 лет отмечалась от незначительной (до 40 лейкоцитов) до выраженной лейкоцитурии (более 100 в поле зрения), что свидетельствует о длительном течении мочекаменной болезни.

Третий признак – протеинурия. Она выявлялась у 73,0% больных. Во всех возрастных группах протеинурия имела близкие значения, но в средней возрастной группе она стоит на первом месте.

Если в целом на группу больных гематурия составила 48,0%, у детей раннего возраста данный показатель был значительно выше (60,0%), что, по-видимому, связано с самой высокой выявляемостью гематурии у детей данной возрастной группы. С возрастом частота гематурии возрастает, так как гематурия, как макро- (более 200 эритроцитов п/зрения), так и микрогематурия (не более 20 эритроцитов зрения) связана с размерами уrolита. На пятом месте стоит бактериурия. Её частота обнаружения зависит

от возраста больных. Так у детей раннего и старшего подросткового возраста бактериурия выявляется чаще (54,2% - 100,0%), чем у детей старшего возраста и подростков младшего возраста. Чем старше возраст ребёнка, тем дизурические явления имеют тенденцию к снижению, и выявляется у 2/3 детей раннего возраста, 1/4 старшего и младшего подросткового возраста и 1/3 части больных – старшего подросткового возраста.

Следовательно, частотный анализ основных признаков мочекаменной болезни показывает значительные различия в зависимости от возраста пациентов. Например, у детей старших возрастных групп на первом месте стоит боль, в то время как у детей раннего возраста она стоит на четвёртом месте. Напротив, гематурия и дизурия стоят на первом месте у детей раннего возраста.

Из дополнительных симптомов болезни в целом на всю группу чаще всего наблюдалось ускорение СОЭ (43,0%). У подростков младшего возраста она находилась на первом месте, у детей раннего и старшего подросткового возраста – на втором месте и у детей старшего возраста – на третьем.

Плохой аппетит отмечался примерно у равных количеств обследованных детей, за исключением детей раннего возраста. Этот признак стоит на первом месте (60, %).

Повышенное количество лейкоцитов крови наиболее часто выявлялось у детей раннего возраста (51,4%) и младшего подросткового возраста (31,8%), занимая первое и второе место соответственно.

Повышение температуры тела по своей информативности в целом по группе составило 29,0%. У детей раннего возраста – 34,2%, у детей старшего возраста – 30,5% и у подростков младшего и старшего возраста – 22,7% и 14,2% соответственно.

Следовательно, дополнительные симптомы выявлялись с разной частотой в зависимости от возрастных групп. Наиболее высокие проценты

указанных симптомов мы отметили у детей раннего возраста, когда они регистрировались у половины и больше больных. А у детей в возрасте от 5 до 17 лет эти симптомы выявляются значительно реже – примерно у 1/3 пациентов.

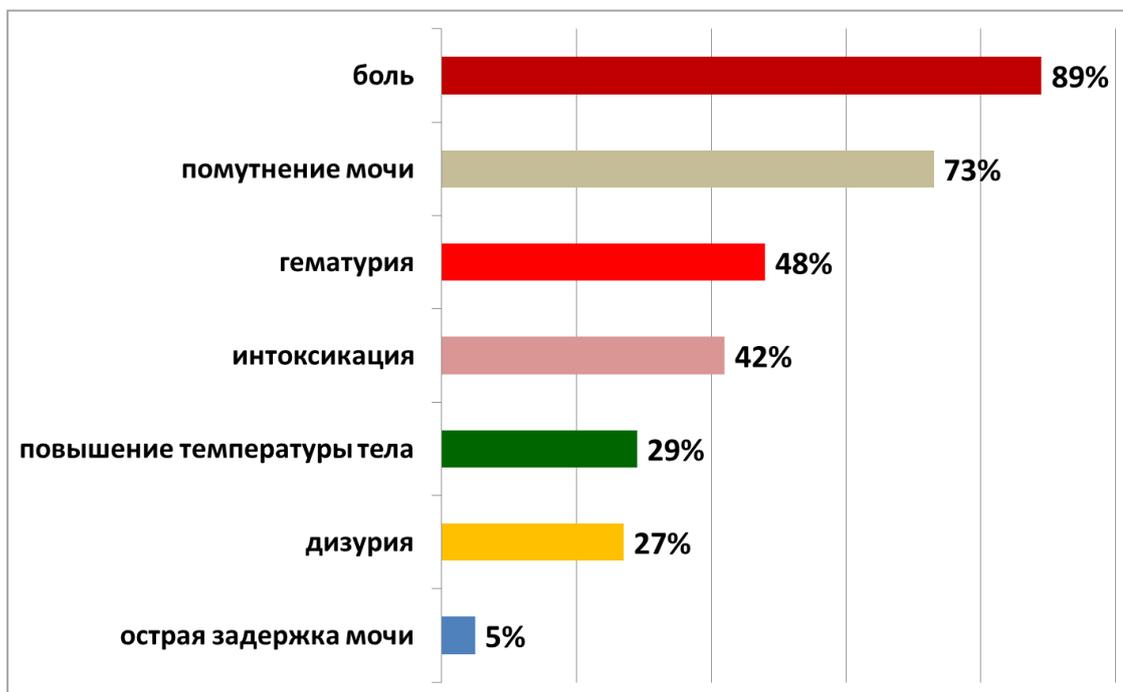


Рисунок 4.4. Клинические проявления МКБ у детей (n=100)

Суммируя результаты анамнестического опроса и клинического обследования, следует отметить, что боль является наиболее частым симптомом МКБ - 89,0 %. Результаты исследования, приведённые на рисунке 4.4, представляют наиболее встречаемые по частоте клинические симптомы болезни. Хорошо видно, что не менее редко встречаемый признак уролитиаза – помутнение мочи, которое в группе больных детей встречается у 73,0%. И в меньшей степени отмечались гематурия (48,0%), признаки интоксикации (42,0%), дизурия (27,0%), которые у 29,0% детей сопровождалась повышением температуры тела. Вследствие обтурации мочевыводящих путей у 5,0% пациентов отмечалась острая задержка мочи.

При бактериологическом исследовании мочи из общего числа штаммов моноинфекция высеяна у 49,0% пациентов, из них у 30,0% кишечная палочка, у 9,0% – протей, у 4,0% – синегнойная палочка, у 6% -

эпидермальный и золотистый стафилококки. У 9% обследованных выявлена микробная ассоциации, наиболее часто отмечена ассоциация кишечная палочка + протей (5%); несколько реже - кишечная палочка + синегнойная палочка (2%) или синегнойная палочка + протей (2%) (рис. 4.5). Высеянные штаммы оказались наиболее чувствительными к бета-лактамам: амоксициллин с клавуланатом (100%), цефалексином (95%), ампициллином и сульбактаном (91%) – с низкой чувствительностью только к ампициллину (33%) – и 3-го и 4-го поколения цефалоспоринов имели 85% и 87%.

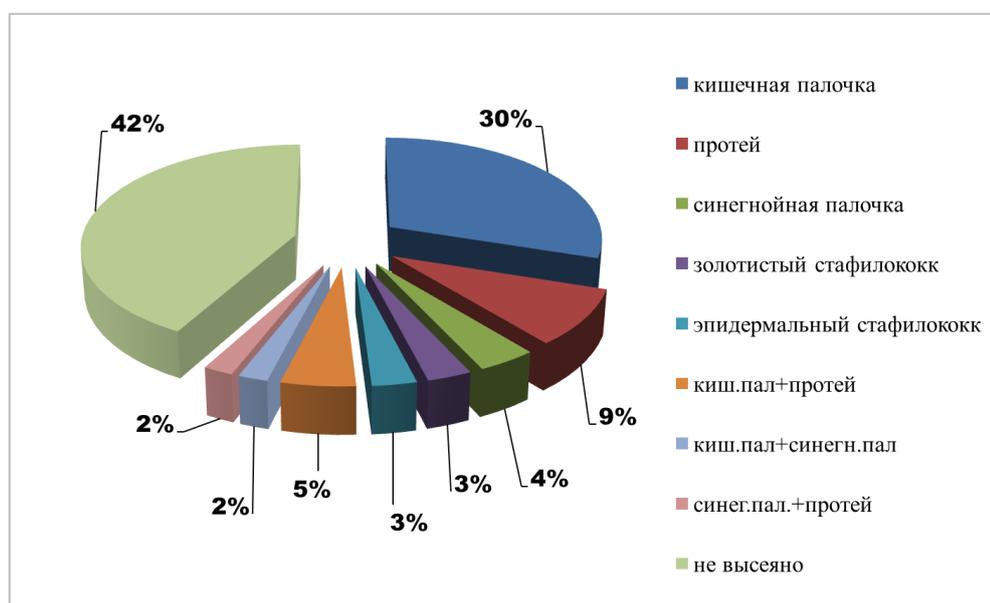


Рисунок 4.5. Бактериологическое исследование мочи у детей с мочекаменной болезнью

Проведённый анализ историй болезни (n=100) пациентов с МКБ, проходивших обследование и лечение за период с 2012-2014 гг. в Самаркандской специализированной детской хирургической клинике СамГМУ, показал, что оперативные вмешательства произведены у 87,0% детей; у 11,0% пациентов отмечалось самопроизвольное отхождение конкрементов, а 2,0% отказались от операции по семейным обстоятельствам. Извлечённые во время оперативного вмешательства камни изучались по

составу и природе возникновения. В зависимости от состава камней у большинства больных они были простыми – 73,6%, у 26,4% - сложными. Разделение их по химическому составу показало, что преимущественно преобладали оксалатные камни - 80,4%, тогда как на долю других камней пришлось 19,6%, из них: уратные (6,5%); цистиновые (2,2%); инфекционные (2,2%); смешанные (8,7%).

Топографическая характеристика конкрементов показала преобладание их локализации в верхних отделах мочевыделительного тракта: камни почек у 43 пациентов (справа – 21, слева - 13, с обеих сторон - 9). Камни мочеточников выявлены у 12 пациентов (верхней трети мочеточника – 1, средней трети мочеточника – 1, нижней трети мочеточника – 10); камни мочевого пузыря – 9 пациентов (1 из них рецидивирующий камень мочевого пузыря); камень высячей части уретры у 4 пациентов; многоместный уролитиаз у 10 пациентов. Сочетание уролитиаза с аномалиями развития мочевыделительной системы было выявлено у 22 детей.

С помощью разработанного анкетного опросника в основной группе проведен углубленный анализ по оценке анамнеза жизни детей и их родителей с учетом течения беременности у матери, наличия хронических заболеваний родителей, а также ретроспективных биохимических анализов крови и мочи с изучением статуса камнеобразующих веществ.

В ходе нашего исследования основная группа детей с МКБ была разделена на две подгруппы: *в подгруппу А* включены 39 (39,0%) детей, родителям которых установлен диагноз МКБ; *в подгруппу Б* – 61 (61,0%) пациент с МКБ, у родителей которых отсутствовали клиничко-лабораторные и инструментальные признаки уролитиаза. Контрольную группу составили 100 (100,0%) детей с родителями, у которых уролитиаз был исключен анамнестическими и клиничко-лабораторными исследованиями.

Согласно поставленным задачам было проведено подробное изучение анамнестических данных с анкетированием родителей и изучением

социально-бытовых условий, характера выполняемой работы, состояния здоровья родителей, наличия наследственных факторов риска развития МКБ, перинатального анамнеза, сопутствующих хронических заболеваний и др.

В соответствии с полученными данными анкетного опросника следует отметить, что 17,0% семей подгрупп А и Б проживали в экологически неблагоприятных условиях, на территории выявлялась наибольшее число техногенных предприятий, заводов, промышленных объектов, выбросы которых превышали ПДК, что оказывало влияние на формирование аномалий мочевыделительной системы, способствующих развитию уролитиаза.

У 10,3% родительниц подгруппы А определялась работа, связанная с вредными производствами (с химическими реактивами), на полевых работах; порядка 5,1% родителей имели вредные привычки, у 10,3% сидячий образ жизни.

Анкетирование по вопросам наличия хронических заболеваний у родителей определило их среди отцов в 16 (41,0%) случаев, у матерей – 24 (61,5%). Анализ вышеуказанных заболеваний среди родителей показал преобладание среди матерей заболеваний дыхательной системы у 4 (10,3%), желудочно-кишечного тракта – 3 (7,7%); половых органов – 2 (5,1%); нервной системы – 9 (23,1%); эндокринной системы – 3 (7,7%), сердечно-сосудистой системы – 3 (7,7%). Тогда как среди мужского контингента родителей наиболее часто определялись хронические заболевания дыхательной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем.

Наследственная отягощённость по МКБ у родителей выявила её наличие у: отцов – 19 (48,7%), матерей – 24 (61,5%), при этом у 7 (17,9%) пар уролитиаз определялся у обоих родителей. У 3 (7,7%) родителей в подгруппе А выполнены операции по поводу МКБ, для других характерным являлось наличие мелких конкрементов в почках, у 5 (12,8%) родителей отмечается

постоянное отхождение мелких конкрементов с развитием хронического пиелонефрита (ХП).

Анализ течения беременности в подгруппе А указывал на осложненную беременность с преэклампсией различной степени у 76,9% матерей; у 71,8% – беременность протекала на фоне анемии; многоводие, угроза прерывания – у 25,6%, в 59,0% – отмечались отеки и артериальная гипертензия. В подгруппе Б данные анамнестические параметры выявлялись соответственно в 70,5%, 59,0%, 18,0% и 16,4% случаях. В контрольной группе осложнения при беременности были достоверно ниже (рис.4.5).

Просчет критерия χ^2 Пирсона показал прямую корреляционную зависимость наличия хронических заболеваний, осложнённого течения беременности у матерей с развитием МКБ у детей подгрупп А и Б ($\chi^2=10,12$; $p=0,0013$).

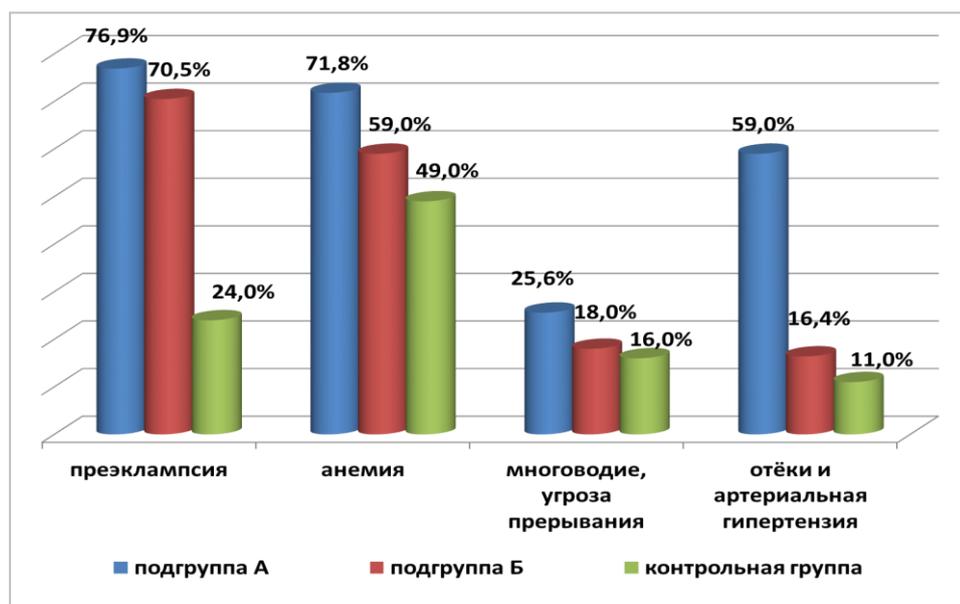


Рисунок 4.5. Анализ течения беременности у матерей

Поскольку некоторые лекарственные средства, такие как противовирусные и антибактериальные препараты, витамины и БАДы могут оказывать влияние на формирование уролитоаза, проведено изучение применения их женщинами при патологическом течении беременности. Изучение частоты возникновения МКБ и взаимосвязи заболевания с приемом

лекарственных средств со стороны матерей в период беременности показало наличие прямой зависимости между использованием противовирусных, антибактериальных, витаминов, БАДов и гипотензивных, при этом $\chi^2=10,13$, $p=0,024$ (рис.4.6).

Таким образом, анализ частоты возникновения мочекаменной болезни и взаимосвязи заболевания с приемом лекарственных средств со стороны матери в период беременности в подгруппе А показал наличие прямой зависимости между использованием противовирусных и антибактериальных, гипотензивных препаратов, а также витаминов и БАДов. В подгруппе Б анализ частоты встречаемости мочекаменной болезни у детей в зависимости от использования лекарственных средств выявил связь только с применением витаминов и БАДов.

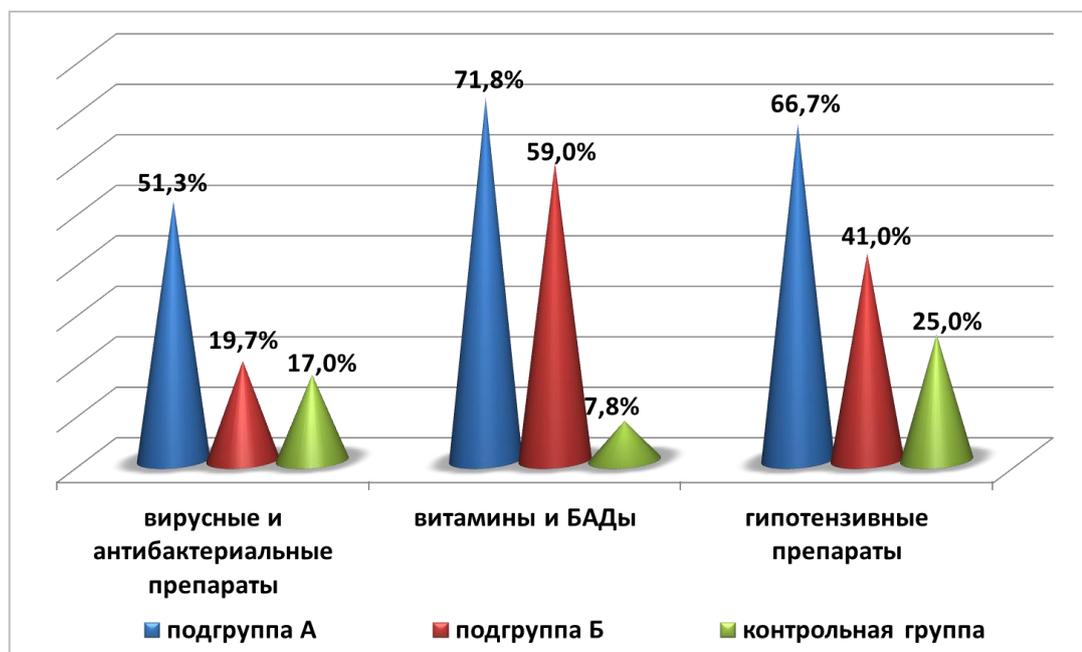


Рисунок 4.6. Частота развития уrolитиаза в зависимости от применения лекарственных средств матерями во время беременности

Как известно, в развитии уrolитиаза большое значение придают такому фактору риска как нерациональное питание. Изучение этого фактора показало, что в подгруппе А большинство детей и их родители отдавали предпочтение растительной – 46,3% и белковой – 34,4% пище, тогда как

употребление молочной и смешанной пищи составляло 16,1% и 3,2% соответственно. В подгруппе Б отдавалось предпочтение растительной и белковой пище – 47,5% и 33,2%, молочной – 15,5% и в меньшей степени смешанной – 3,8%. В контрольной же группе превалировала смешанная – 61,0% пища, несколько реже смешанная с предпочтением молочной (27,0%) или белковой (12,0%) пищи (рис. 4.7).

Таким образом, в подгруппах А и Б преобладало растительное и белковое питание. Тогда как в контрольной группе родители отдавали предпочтение в питании детей в большей степени смешанной пище. У детей данной группы при оценке суточного рациона в питании было определено, что оно было регулярным, полноценным и сбалансированным. Можно утверждать, что большой риск в формировании уролитиаза у детей представляет нерациональное и несбалансированное питание с преобладанием растительной и белковой пищи. А употребление разнообразной пищи значительно снижает риски развития данной патологии.

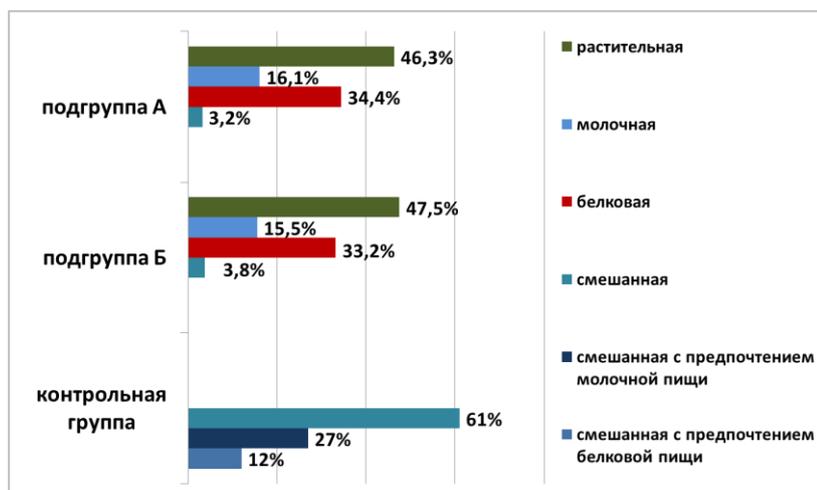


Рисунок 4.7. Сравнительная характеристика особенностей питания в группах наблюдения

Изучение питьевого режима показало, что более половины опрошенных в подгруппах А и Б – 52,0% не имели информации о качестве потребляемой жидкости. В большинстве своем – более 63% из них использовали природную воду, остальные 37% - воду из источников

централизованного водоснабжения. При этом дети, употребляющие воду из природных водоёмов, имели значительную тенденцию и большую частоту развития уролитиаза. Просчет критерия Пирсона выявил прямую корреляционную зависимость между качеством употребляемой воды и развитием МКБ у детей ($\chi^2=2,74$; $p=0,022$).

При анализе питьевого режима выявлено, что риски развития уролитиаза увеличивались при снижении объемов употребляемой жидкости менее 1-1,5 литров в сутки.

§4.2. Клинико-биохимические показатели уролитиаза у детей в разрезе регионов

С целью определения функциональной активности почек в группах исследования изучались результаты биохимических показателей мочи на наличие оксалатов, мочевой кислоты, кальция, фосфора. Распределение кристаллурий по частоте их выявляемости в разрезе регионов представлено на рисунке 4.8, из которого следует, что дисметаболические нарушения встречались чаще у пациентов Ургутского района и г. Самарканда, нежели в Пастдаргомском районе.

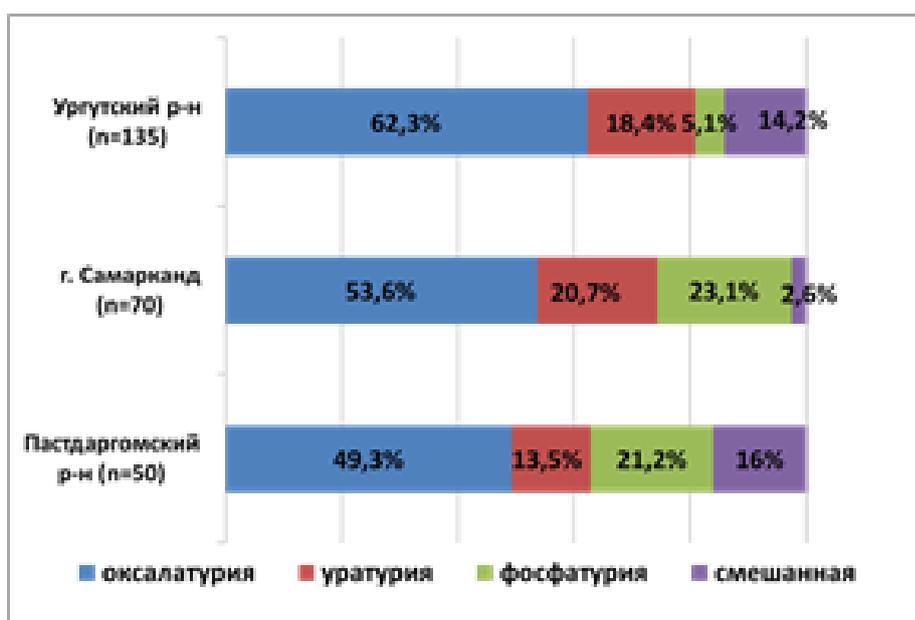


Рисунок 4.8. Частотные характеристики кристаллурий в исследуемых группах в разрезе регионов

У пациентов из Ургутского района и г. Самарканда определялось достоверное увеличение экскреции оксалатов в сравнении с данными, полученными у обследованных из Пастдаргомского района. Тогда как концентрация фосфора в моче была значительно выше у детей г. Самарканда и Пастдаргомского района в сравнении с детьми из Ургутского района. По содержанию мочевой кислоты в моче во всех исследуемых районах наблюдения достоверных различий не определялось, тем не менее, средние значения этого показателя у пациентов из Ургутского района и г. Самарканда были выше, в сравнении с пациентами из Пастдаргомского района. Эти данные свидетельствуют о воздействии на функциональный аппарат и активность МВС уровней экскреции оксалатов, фосфора, мочевой кислоты как экзогенных факторов риска развития МКБ, так и эндогенных (наследственных), преобладающих в Ургутском районе и г. Самарканде.

Таким образом, статистический анализ полученных данных, позволил выявить наличие связей между частотой метаболических нарушений и развитием уролитиаза, а также местом проживания. Распространенность прелитиаза, а также МКБ среди детей Ургутского района встречалась чаще, нежели в Пастдаргомском районе и г. Самарканде ($75,3 \pm 2,13$ против $66,82 \pm 3,32$ и $52,30 \pm 4,91$ соответственно).

Изучение анализа мочи у детей с уролитиазом в подгруппе А (n=39) определило наличие следующих фактов: белок в моче определен у – 4 (10,3%) (0,3г/л); у части пациентов определялась мочева инфекция, характерными были бактериурия – 8 (20,5%) и лейкоцитурия – 6 (15,4%), в связи, с чем больным проводилась антибактериальная терапия (рис. 4.9). У большинства пациентов определялась кристаллурия – 24 (61,5%), в основном оксалаты, фосфаты и мочевая кислота.

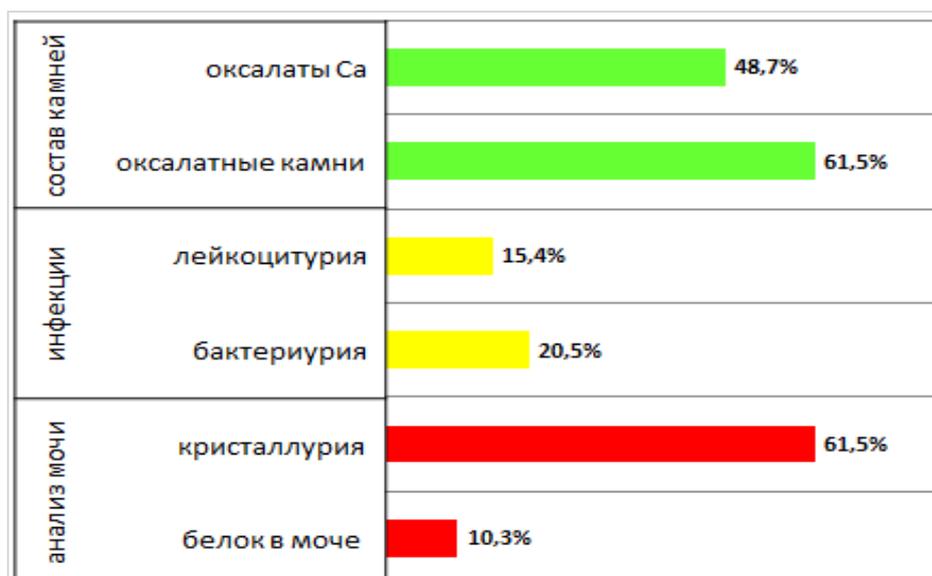


Рисунок 4.9. Клинико-биохимические показатели (анализ мочи)

Изучение рН мочи в до- и послеоперационном периодах показало, что она зависит от числа уреазпродуцирующих бактерий, увеличение которых способствует повышению активности инфекционно-воспалительного процесса, что является дополнительным фактором в патогенезе камнеобразования и рецидивирования уролитиаза.

Изучение анализа мочи и состава камней определило наличие следующих фактов: по составу камней преобладали оксалатные камни – 61,3%, среди которых в основном оксалаты Са – 48,7%.

Проведенный анализ обменных процессов как в крови, так и в моче среди пациентов с уролитиазом выявил наиболее частые нарушения обмена, связанные с гиперфосфатемией – 36 (92,3%), гиперкальциурия и гиперурикурия встречались соответственно в 32 (82,1%) и 26 (66,7%) случаях. Гиперкальцемию определялась у 19 (48,7%) детей, гипокальцемию у 1 (2,6%), повышение уровня мочевой кислоты - гиперурикемия определена у 14 (35,9%), гиперфосфатурия и гипоурикурия по 5,1% наблюдений. Гипофосфатемия, гипокальциурия, гипофосфатурия с нарушением экскреции оксалатов определялись у 2,6% пациентов. Характерной особенностью обменных процессов у детей с МКБ было сочетанное нарушение двух видов обмена веществ (рис. 4.10).

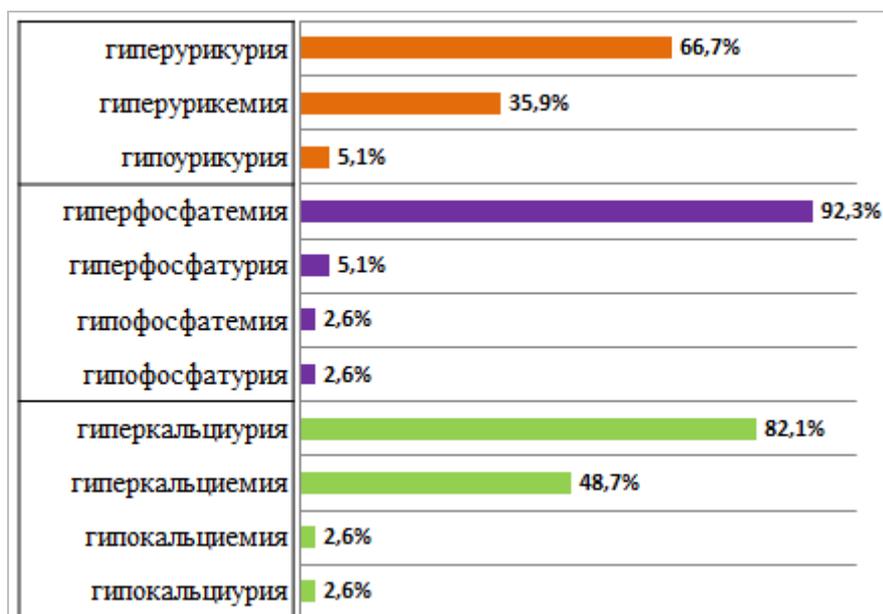


Рисунок 4.10. Обменные процессы камнеобразующих веществ у детей с уролитиазом

Из анкет-опросников родителей было определено, что четверть (28,2%) детей были рождены раньше срока гестации ($34 \pm 1,2$ недели), что соответственно отразилось и на массе ребенка, средний вес детей при рождении составил от 2000 до 2500 гр. Можно предположить, что данный фактор имеет немаловажное значение в патогенезе развития метаболических расстройств у пациентов детского возраста.

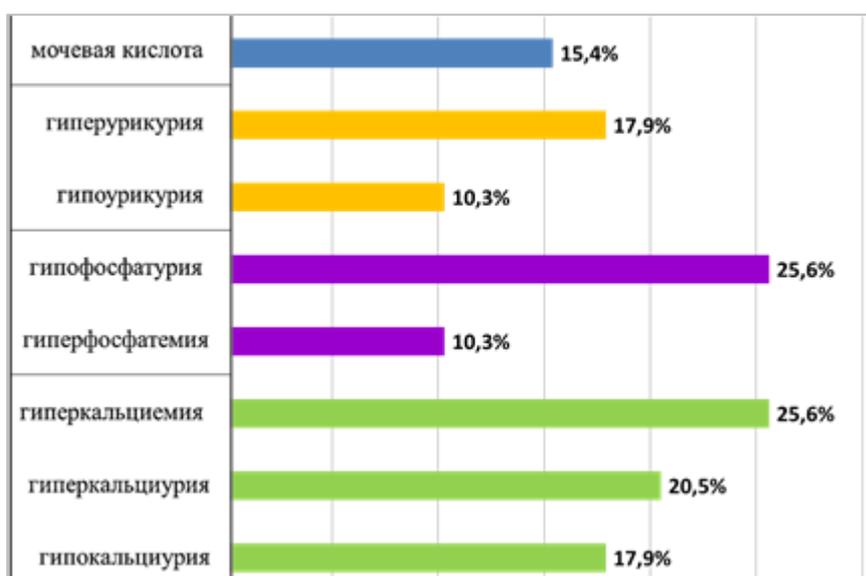


Рисунок 4.11. Обменные процессы камнеобразующих веществ у родителей в подгруппе А

При анализе нарушений метаболизма у родителей в подгруппе А определялись гиперкальциемия и гипофосфатурия – 25,6%, чуть меньше – 20,5% гиперкальциурия, гипокальциурия и гиперурикурия составляли по 17,9%, высокие уровни мочевой кислоты в крови определялись у 15,4%, гиперфосфатемия и гипоурикурия определялись одинаково часто у 10,3%. Это указывает на наследственную предрасположенность по развитию метаболических изменений у детей с мочекаменной болезнью (рис. 4.11).

Таким образом, у детей с уролитиазом в подгруппах А и Б наличие каких-либо врождённых аномалий МВС выявлено в 22% случаев. Тогда как у детей без врождённых аномалий МВС (78%) развитие уролитиаза было обусловлено обменными нарушениями, выявляемыми также у 39% родителей респондентов. Это позволяет сделать вывод, что при наличии врождённых аномалий МВС ведущим фактором литогенеза являются нарушения уродинамики верхних мочевыводящих путей, а у больных с первичными камнями ведущим фактором является наследственный, что позволяет рекомендовать проведение иммуногенетических исследований с изучением экспрессии генов VDR, IL-1 β , IL-18.

В заключении можно определить, что развитие уролитиаза у детей имеет территориальную вариабельность, связанную с окружающей средой, а также основными факторами риска, оказывающими воздействие на формирование прелитиаза и уролитиаза – геоантропотехногенные факторы, т.е. эндемическое распространение связано с факторами окружающей среды, составом питьевой воды, климатическими условиями, географическим расположением, а также наличием техногенных объектов, загрязняющих как землю, почву, воду, так и атмосферу.

Таким образом, пусковым механизмом, способствующим формированию МКБ у детей, являются неблагоприятные факторы окружающей среды, экзогенные факторы, наследственность, непосредственно оказывающие влияние на стабильность клеточных мембран,

процессы биохимических биогеоценозов, снижающих антиокислительную активность, гормональную нестабильность с развитием эндогенной токсемии.

§ 4.3. Изучение генотипических особенностей и полиморфизма генов у детей с мочекаменной болезнью

В настоящее время развитие иммуногенетических исследований даёт возможность поиска генетических маркёров, способствующих и принимающих непосредственное участие в качестве факторов риска камнеобразования, с последующим развитием уролитиаза. Полное понимание иммуногенетических причин этих состояний, включая идентификацию мутантных генов, могут способствовать ранней диагностике и профилактике уролитиаза, а также внедрению более рациональных протоколов лечения.

Результаты исследования и данные литературы показали, что на возникновение свойственных уролитиазу обменных нарушений, существенное влияние оказывает наследственная предрасположенность в сочетании со средовыми факторами. Проведённые исследования показывают наличие возможной взаимосвязи повышения риска развития МКБ с полиморфизмами гена рецептора витамина D (VDR) [4, с.56-60; 150, р.277-83; 167, р.587-593]. Рецептор витамина D (VDR) имеется в большинстве клеток организма. Он участвует в регуляции кальциевого гомостаза, а так же в почечной регуляции уровня цитрата [65, р.4937-40; 90, р.447-54; 104, р.249-55]. Многочисленные исследования, проведенные на экспериментальных моделях животных, показывают, что увеличение экспрессии VDR в тканях – является генетически детерминированным, результатом которого является увеличение $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ зависимого мембранного транспорта кальция, с последующим развитием идиопатической гиперкальциурии [90, р.447-54].

Рецептор витамина D кодируется геном VDR, для которого характерен

генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [162, p.87]. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующими в развитии заболеваний, были Bsm I, Fok I, Taq I [84, p.s75; 162, p.87].

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – цитокин с широким диапазоном биологических и физиологических эффектов, включая генерацию лихорадки, синтез простагландинов, активацию Т-лимфоцитов и продукцию IL-2. Гены семейства IL-1 локализованы на 2-й хромосоме. При изучении структуры генов было выяснено, что число и распределение экзонов свидетельствует о поразительной консервативности их структурной организации. Ген IL-1 β содержит 22 экзона, 20 из которых альтернативные (т.е. имеют структурные варианты) и 9 интронов, из которых альтернативных 8. Равновесие между продукцией, экспрессией и ингибированием синтеза белков семейства IL-1 играет одну из ключевых ролей в развитии, регуляции и исходе воспалительного процесса. До выявления ассоциаций повышенной выработки IL-1 β с определёнными аллелями было известно, что некоторые люди производят более высокие уровни IL-1 β . Причём склонность к более высокой выработке этого цитокина сохраняется и в более поздних измерениях, а также имеет тенденцию передаваться по наследству.

§4.3.1. Иммуногенетическое исследование полиморфизма генов рецептора витамина D, интерлейкина-1 β , интерлейкина-18

С целью исследования полиморфизма генов VDR, Интерлейкина-1 β (IL-1 β), Интерлейкина-18 (IL-18) геномную ДНК выделяли из цельной крови пациентов основной группы (n=100) и контрольной группы (n=100) по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Принцип действия данного набора основан на использовании лизирующего агента с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для разрушения клеток,

солюбилизации клеточного дроба, а также денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК сорбировали на сорбенте NucleoS™, затем отмывали от солей и белков спиртовым раствором. ДНК, элюированная из сорбента Экстра-Геном™ напрямую использовалась для дальнейшего анализа. Дизайн праймеров для полиморфизмов генов VDR, Интерлейкина-1β (IL-1 β), Интерлейкина-18 (IL-18). Был произведен дизайн праймеров и подбор рестриктаз для полиморфизмов генов VDR, Интерлейкина-1β (IL-1 β), Интерлейкина-18 (IL-18) на основе их нуклеотидных последовательностей (рис.4.12). Биоинформатический поиск нуклеотидных последовательностей данных генов проводился в геномной базе данных «Ensemble Genome Browser».

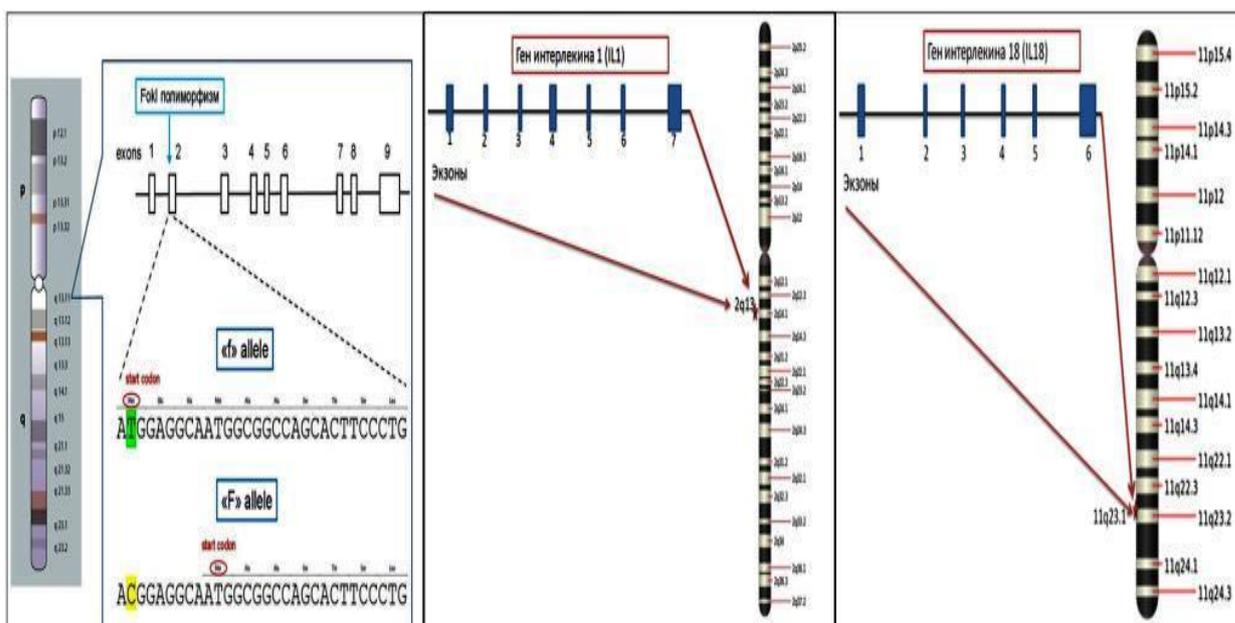


Рисунок 4.12. Fok-I полиморфизма гена VDR (Vitamin D receptor), генов интерлейкина-1β (IL-1 β) и интерлейкина-18 (IL-18)

Таблица 4.2

Хромосомная локализация и структура исследуемых генов

Ген и полиморфизм	Название праймеров	Нуклеотидная последовательность	Рестриктазы
Vitamin D receptor Fok-I polymorphism	Pr_VDR_F	AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT	Fok I
	Pr_VDR_R	ATGGAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC	
Interleukin-1β (IL-1 β)	Pr_IL-1_F	TGGCATTGATCTGGTTCATC	Ama87I

promoter region (-511) polymorphism	Pr_IL-1_R	GTTTAGGAATCTTCCCACTT	
IL-18 +105A/C polymorphism	Pr_IL-18_F	TGTTTATTGTAGAAAACCTGGAATT	Taq I
	Pr_IL-18_R	CCTCTACAGTCAGAATCAGT	
	Pr_OPN_R	GTTGTCAATTTAGTGGAGGGAAGT <u>A</u>	

Визуализация и фотодокументация результатов ПЦР – ПДРФ.
Полученные рестрикционные продукты разделяли методом электрофореза в 8% полиакриламидном геле, в последующем окрашивали бромистым этидием и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора «WiseDoc WGD-30» (DAIHAN, Корея). Интерпретацию генотипов полиморфизмов генов VDR, IL-1 β , IL-18 проводили на основании различных картин бэндов на электрофореграмме (рис. 4.13 и 4.14).

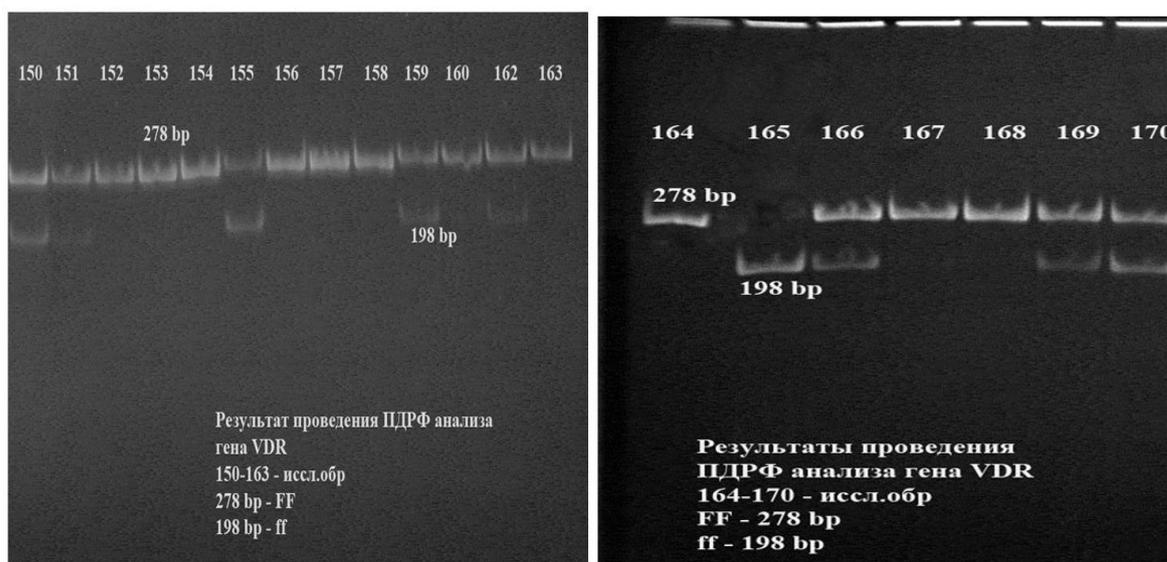


Рисунок 4.13. ПДРФ-анализ FokI полиморфизма гена VDR

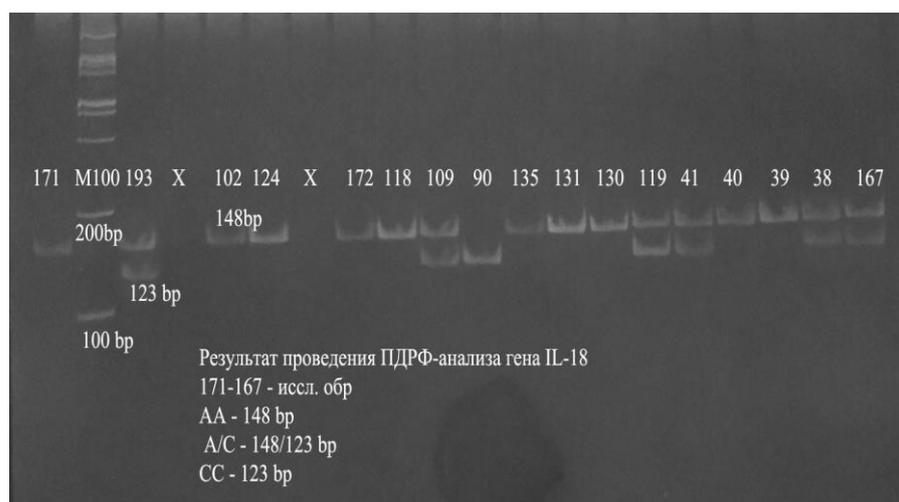


Рисунок 4.14. ПДРФ-анализ гена IL-18

Результаты изучения полиморфизма гена VDR в группах исследования. Полиморфизм гена VDR был изучен в 2-х исследуемых группах (n=200), где распределение пациентов по полу и возрасту было равноценным. Изучение полиморфизма гена VDR показало его распространенность у пациентов обеих групп (рис. 4.15).

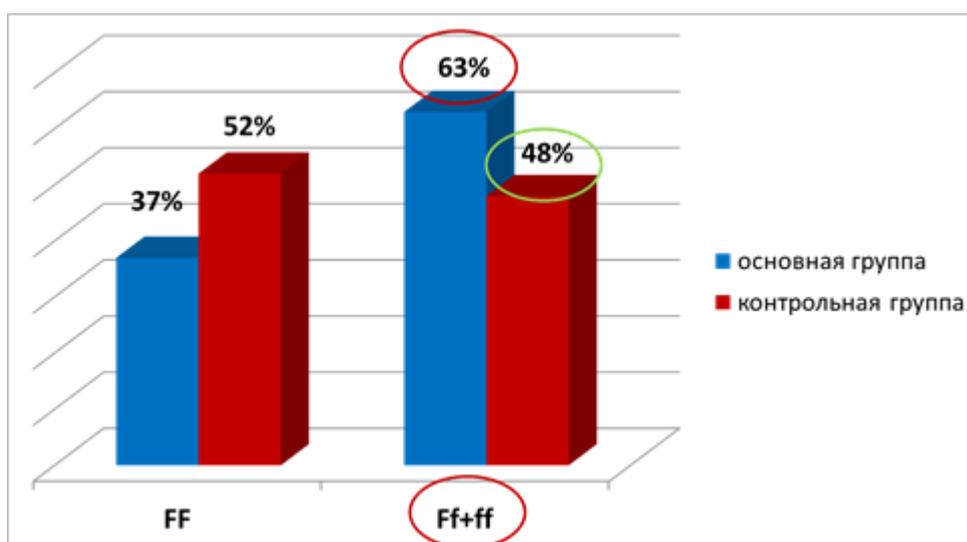


Рисунок 4.15. Полиморфизм гена VDR в основной и контрольной группах

Результаты иммуногенетического тестирования показали следующее распределение генотипов полиморфного маркера FokI гена VDR: в основной группе носителями FF-генотипа являлись 37 (37,0%), Ff-генотипа - 57 (57,0%), ff-генотипа - 6 (6,0%) детей, тогда как в контрольной группе

носителями FF-генотипа были 52 (52,0%), Ff-генотипа – 41 (41,0%), ff-генотипа – 7 (7,0%) детей. Таким образом, частота аллеля F в основной группе составила – 65,0% и аллеля f – 35,0%, а в контрольной группе – 73,0% и 27,0% соответственно.

В исследуемых группах была выявлена достоверно значимая ассоциация генотипа F/f+f/f VDR (Fok1), которая в основной группе встречалась в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=4,55$; $p=0,05$; $df=1$). Но при этом в контрольной группе частота встречаемости генотипа F/f+f/f составляла 48,0%, что свидетельствует о частоте встречаемости исследуемых аллельных вариантов также и у детей без уролитолиза, тем самым влияя на формирование предрасположенности заболевания в этой группе (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Распределение ассоциации гена VDR с развитием МКБ по доминантной модели наследования (тест χ^2 , $df=1$)

Генотипы	Основная группа, n=100	Контрольная группа, n=100	$\chi^2_{эмп}$	$\chi^2_{кр}$	P
Генотип F/F	37	52	4,6	3,84	0,05
Генотип F/f+f/f	63	48			

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2)

Таким образом, сравнительный анализ распределения частот генотипов Fok1 полиморфизма гена VDR выявил статистически значимую ассоциацию аллеля f у детей с уролитолизом, 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 уролитолиза.

Результаты изучения полиморфизмов гена IL-1 β в группах исследования. Нами также проведено генотипирование гена IL-1 β в основной (n=100) и контрольной (n=97³) группах с последующим сравнительным анализом полученных результатов.

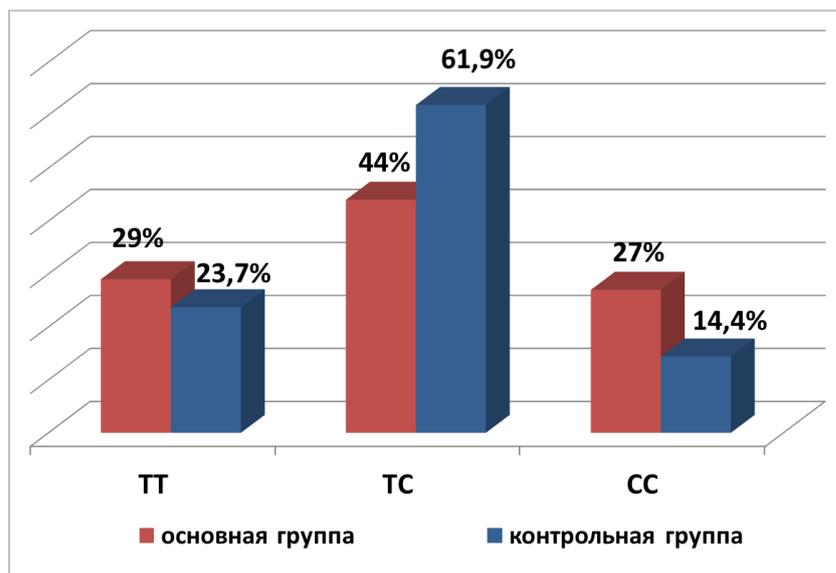


Рисунок 4.16. Распределение частоты генотипов IL-1 β в основной и контрольной группах

Результаты иммуногенетического тестирования показали, что распределение генотипов IL-1 β в основной группе носителями Т/Т-генотипа являлись 29 (29,0%), Т/С-генотипа – 44 (44,0%), С/С-генотипа – 27 (27,0%) детей, а в контрольной группе носителями Т/Т-генотипа – 23 (23,7%), Т/С-генотипа – 60 (61,9%), С/С-генотипа – 14 (14,4%) детей. В итоге, частота аллеля Т в основной группе составила – 51,0%, а частота генотип С – 49,0%, а в контрольной группе – 54,6% и 45,4% соответственно (рис. 15).

Таким образом, при определении полиморфизма гена IL-1 β в контрольной группе наиболее часто встречался генотип Т/С – 61,9%. Тогда как выявляемость генотипа Т/Т была выше в основной группе в сравнении с группой контроля, составляя 29,0% против 23,7%. Наиболее показательным

³ Иммуногенетический анализ в контрольной группе проведён у 97 пациентов.

маркером в развитии камнеобразования у детей был генотип С/С, который у детей с МКБ встречался в 1,9 раз чаще, чем у детей контрольной группы.

Таблица 4.4

Результаты распределения ассоциации гена IL-1 β с развитием МКБ

Генотипы	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=97*)	$\chi^2_{эмп}$	$\chi^2_{кр}$	<i>p</i>
<i>Общая модель наследования (тест χ^2, df=2)</i>					
Генотип Т/Т	29	23	7,2	5,99	0,05
Генотип Т/С	44	60			
Генотип С/С	27	14			
<i>Рецессивная модель наследования (тест χ^2, df=1)</i>					
Генотип Т/Т+Т/С	73	83	4,72	3,84	0,05
Генотип С/С	27	14			

*Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц); * – при исследовании данного гена число детей в контрольной группе составило 97, что связано с техническими моментами выполнения иммуногенетического анализа*

Дальнейший статистический анализ распределения генотипов гена IL-1 β с развитием МКБ согласно общей модели наследования в группах наблюдения также показал разницу только лишь по генотипу С/С: в основной группе был выявлен достоверно значимый С/С-генотип IL-1 β ($\chi^2=7,2$; $p=0,05$; $df=2$). Эта же тенденция сохранялась при рецессивной модели наследования ($\chi^2=4,72$; $p=0,05$; $df=1$) (табл. 4.4).

Таким образом, анализ распределения частоты полиморфизма гена IL-1 β в группах исследования выявил статистически значимую ассоциацию генотипа С/С с мочекаменной болезнью по сравнению с группой контроля. Это свидетельствует о том, что генотип С/С IL-1 β влияет на формирование предрасположенности к развитию уролитиаза у детей при любой модели наследования.

Результаты изучения полиморфизма гена IL-18 в группах исследования. Сравнительные результаты полиморфизма гена IL-18 в исследуемых группах показали следующее распределение генотипов:

основная группа – носители АА-генотипа – 57 (57,0%), носители АС-генотипа – 41 (41,0%), носители СС-генотипа – 2 (2%) детей; контрольная группа – носители АА-генотипа – 51 (51,0%), носители АС-генотипа – 41 (41,0%), носители СС-генотипа – 8 (8,0%) детей (рис. 4.17).

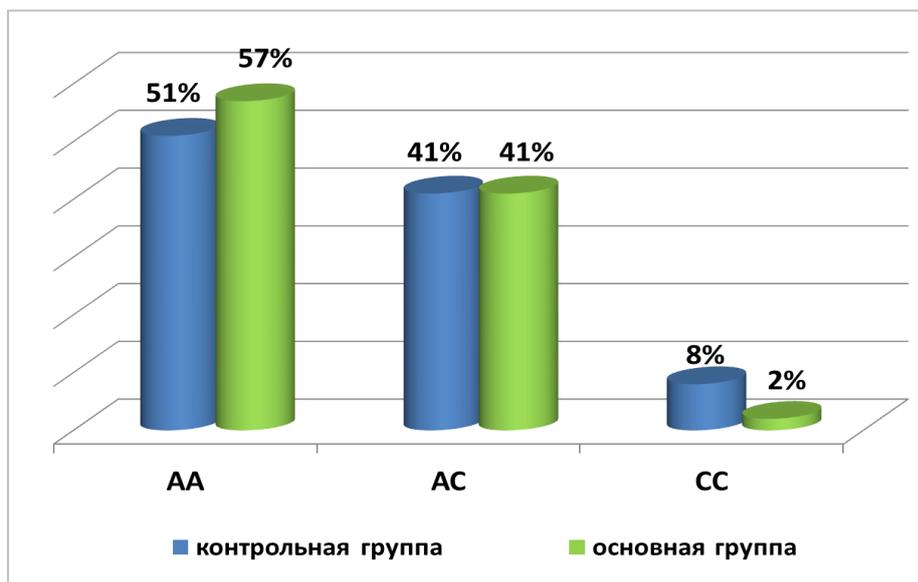


Рисунок 4.17. Распределение частоты полиморфизма +105А/С гена IL-18 в основной и контрольной группах

Дальнейший сравнительный анализ распределения частоты полиморфизма гена IL-18 -+105А/С по общей модели наследования не выявил достоверно значимых различий между группой больных и контрольной группой ($\chi^2=3,93$; $p>0,05$; $df=2$) (таб. 4.5).

Таблица 4.5

Результаты распределения ассоциации гена IL-18 с развитием МКБ по общей модели наследования (тест χ^2 , $df = 2$)

Генотипы	Основная группа n=100	Контрольная группа n=100	$\chi^2_{эмп}$	$\chi^2_{кр}$	Р
Генотип А/А	57	51	3,93	5,99	0,05
Генотип А/С	41	41			
Генотип С/С	2	8			

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Как показывают результаты исследования (таблица 4.6), анализ ассоциации полиморфизма гена IL-18 +105A/C с предрасположенностью к развитию МКБ у детей при различных моделях наследования, в частности, доминантной ($\chi^2=3,79$; $p>0,05$; $df=1$) и рецессивной ($\chi^2=0,72$; $p>0,05$; $df=1$), также показал отсутствие статистически достоверной значимости.

Таблица 4.6

Результаты распределения ассоциации гена IL-18 в развитии МКБ

Генотипы	Основная группа n=100	Контрольная группа n=100	$\chi^2_{эмп}$	$\chi^2_{кр}$	P
<i>Доминантная модель наследования (тест χ^2, $df = 1$)</i>					
Генотип A/A+A/C	98	92	3,79	5,99	0,05
Генотип C/C	2	8			
<i>Рецессивная модель наследования (тест χ^2, $df = 1$)</i>					
Генотип A/A	57	51	0,72	3,84	0,05
Генотип A/C+C/C	43	49			

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между основной и контрольной группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса – в 2 полях значения менее 10)

Распределение частоты встречаемости аллелей полиморфизма гена IL-18 +105A/C практически не отличалось между основной и контрольной группами и, соответственно, не влияло на формирование предрасположенности к развитию МКБ у детей.

Таким образом, выявленный полиморфизм генов VDR и интерлейкина-1 β свидетельствует о высоком риске формирования уролитиаза у детей. При этом генетическими маркерами предрасположенности к развитию МКБ у детей являются генотипа Ff+ff гена VDR и аллели C/C гена интерлейкина-1 β . В связи с чем, эти показатели могут служить иммуногенетическим критерием для прогнозирования развития МКБ у детей на доклинической стадии заболевания.

§4.4. Разработка алгоритма ранней диагностики мочекаменной болезни у детей с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности

Основываясь на результатах исследовательской работы и для решения поставленной задачи, нами был разработан алгоритм (приложение 3) ранней диагностики и прогнозирования развития уролитиаза у детей на доклинической стадии заболевания в амбулаторно-поликлинических условиях с учётом факторов риска и иммуногенетической предрасположенности.

Согласно алгоритму, оценка степени риска развития уролитиаза при проведении первого действия основывается на анамнестических данных и анализе факторов риска. Для этого разработано 10 основных вопросов, на основании которых индивидуально для каждого ребёнка можно выявить степень риска по 10-и балльной шкале. Суммируя полученные результаты, прогнозируется степень риска развития уролитиаза:

- от 1 до 3 баллов – низкий риск развития уролитиаза
- от 4 до 6 баллов – средний риск развития уролитиаза
- от 7 до 10 баллов – высокий риск развития уролитиаза.

При выполнении второго действия разработанного алгоритма проводится маршрутизация пациентов в зависимости от соотношения их к той или иной степени риска развития МКБ.

Так, дети, набравшие согласно 10-ти балльной шкале от 1 до 3 баллов, составили группу с низким риском развития уролитиаза. Данной категории больных проведены клинико-лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, биохимия крови), а также ультразвуковая сонография МВС. Как правило, у детей данной группы отсутствуют клинико-лабораторные и ультрасонографические проявления уролитиаза. Поэтому они наблюдаются у врача в амбулаторно-поликлинических условиях согласно утверждённому календарю профилактических осмотров.

Дети, набравшие от 4 до 6 баллов и вошедшие в группу среднего риска, также требуют проведения клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Пациентов, у которых обнаружены клинические и/или лабораторные, инструментальные изменения по уролитоазу, необходимо направить к детскому урологу в специализированную клинику для дальнейшего комплексного обследования и лечения. В случае, когда результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования не выявляют признаков МКБ, рекомендуется проведение иммуногенетического анализа. Если результаты тестирования на иммуногенетические предикторы не свидетельствуют об их полиморфизме, то ребёнок должен находиться под наблюдением врача в амбулаторно-поликлинических условиях. Выявление же у данной группы больных полиморфизма генов VDR и интерлейкина-1 β требует проведение соответствующего комплекса мероприятий по предупреждению развития уролитоаза, включая метафилактику.

Анализ проведённых исследований показал, что пациенты с высоким риском развития МКБ (от 7 до 10 баллов), требуют особого внимания. В случае выявления клинических признаков заболевания у детей, как правило, они направляются к детскому урологу специализированной клиники. В случае отсутствия клинических признаков уролитоаза, необходимо провести лабораторные (общий анализ мочи, крови, биохимические исследования) и инструментальные исследования (УЗИ). Дети, у которых были выявлены соответствующие изменения в лабораторных анализах и в данных ультразвукографии МВС, должны быть направлены к детскому урологу в специализированную клинику. При отсутствии изменений в лабораторных анализах и данных УЗИ, проводится иммуногенетическое тестирование. Детям с высоким риском развития МКБ и при наличии полиморфизма генов возникает необходимость проведения комплекса мероприятий по предупреждению развития уролитоаза. В тех случаях, когда изменения на

генном уровне не обнаруживаются, дети должны находиться под наблюдением врача в амбулаторно-поликлиническом учреждении.

Таким образом, разработанный алгоритм ранней диагностики МКБ у детей и их последующая маршрутизация в соответствии с группой риска (низкая, средняя или высокая), будет способствовать выявлению уролитиаза на доклинической стадии в амбулаторно-поликлинических условиях

Выводы по главе

Проведённые исследования показали, что из общего числа детей с уролитиазом больше всего данное заболевание выявлялось в Ургутском, Пастдаргомском районах и г. Самарканде. Среди больных большинство пациентов с МКБ были школьного возраста – 69,0%.

Большой риск в формировании уролитиаза у детей представляет нерациональное и несбалансированное питание с преобладанием растительной и белковой пищи. А употребление разнообразной пищи значительно снижает риски развития данной патологии.

Изучение питьевого режима показало, что более половины опрошенных – 52,0% не имели информации о качестве потребляемой жидкости. В большинстве своем - более 83,0% опрошенных использовали воду из природных источников, остальные 17,0% - специализированную питьевую воду удовлетворительного качества.

Учитывая высокую распространенность и заболеваемость МКБ у детей, выделяют специфические факторы риска: наличие в анамнезе среди родственников патологий и урологических заболеваний, в том числе и МКБ с характерными метаболическими нарушениями камнеобразующих веществ (55,1%); различные аномалии МВС у детей (22,0%); место проживания в экологически неблагоприятных и геотехногенных условиях (17,0 %); наличие у родителей вредных привычек (5,1%); патологическое течение беременности, осложняющееся преэклампсией (76,9%), приемом

противовирусных и антибактериальных препаратов (51,3%), витаминов и БАДов (71,8%) .

Проведённые исследования показали наличие возможной взаимосвязи повышения риска развития МКБ с полиморфизмами рецептора витамина D (VDR) и интерлейкина-1. Генетическими маркерами предрасположенности к мочекаменной болезни являются генотипы Ff+ff гена VDR (63,0%), генотипа CC гена интерлейкина-1 β (27,0%). Следовательно, целесообразным является включение тестирования на наличие данных генотипов в комплексную программу скрининга уролитиаза у детей с высоким риском развития мочекаменной болезни в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

Разработанный алгоритм и маршрутизация детей в соответствии с группой риска (низкая, средняя или высокая), способствует выявлению уролитиаза на доклинической стадии и тем самым позволит предупредить его развитие, различные осложнения, рецидивирование, снизить инвалидизацию и смертность среди детей данной категории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным ВОЗ, заболевания мочевыделительной системы являются второй по частоте патологией детского возраста. В последнее десятилетие их частота увеличилась в 2,5-3 раза и составляет от 21 до 106 на 1000 детского населения в зависимости от региона. На сегодняшний день мочекаменная болезнь представляет собой не только медицинскую, но и серьёзную социально-экономическую и демографическую проблему. Заболевание, ранее впервые выявляющееся или развивающееся в подростковом периоде, в настоящее время выявляется у детей раннего возраста и даже у новорождённых. Для уролитиаза детей характерно быстрое развитие осложнений вплоть до органоуносящих вмешательств. А частота рецидивирования мочекаменной болезни в течение ближайших лет после оперативного лечения составляет до 38,0 % наблюдений.

Амбулаторно-поликлиническое учреждение, ведущее и наиболее важное, но, к сожалению, на настоящий момент, слабое звено, как в ранней диагностике, так и в консервативном комплексном лечении пациентов с уролитиазом в первую очередь из-за отсутствия стандартизированного персонифицированного подхода.

Всё выше сказанное определило цель нашего исследования, заключающуюся в разработке оптимального алгоритма ранней диагностики мочекаменной болезни у детей в амбулаторно-поликлинических условиях.

Изучение распространённости уролитиаза у детей проведено по данным обращаемости в Специализированную детскую хирургическую клинику СамГМУ (главный врач – профессор Ж.А. Шамсиев) в период с 2012 по 2019 годы. Работа выполнялась в два этапа с 2012 по 2019 г.

На первом этапе для изучения уровней распространённости МКБ, а также определения факторов риска проведен отбор контингента исследуемых детей среди 652 пациентов с уролитиазом на основании углубленной оценки

анамнестических данных по факторам риска, клинико-лабораторного анализа поступивших, результатов УЗИ. Социально-гигиенические факторы риска с внесением данных объективного осмотра изучены с помощью анкетного опросника.

На втором этапе, в связи с поставленными задачами по изучению иммуногенетической предрасположенности к развитию уролитиаза проведен количественный и качественный анализ основных клинико-лабораторных показателей, инструментальных методов исследования, а также иммуногенетических методов исследования у 100 детей с уролитиазом, составивших основную группу, и 100 детей без мочекаменной болезни, составивших группу контроля. Критериями включения в исследование были возраст детей от 1 до 17 лет, и установленный диагноз мочекаменной болезни N20 по МКБ-10.

Всем больным проведены общеклинические, лабораторные методы исследования, включающие в себя общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, бактериологическое исследование мочи и иммуногенетическое исследование, а также инструментальные методы исследования: ультразвуковое и рентгенологическое исследование.

Проведенная углубленная оценка на первом этапе показала, что общая заболеваемость детей и подростков в сравнении с заболеваемостью болезнями мочевыделительной системы в Республике Узбекистан с 2015 года по 2020 год имеет тенденцию к незначительному снижению. К сожалению, если заболеваемость патологией мочевыделительной системы у детей в возрасте от 1 года до 14 лет имеет незначительную тенденцию к снижению, то у детей в возрасте от 15 до 17 лет отмечается увеличение выявляемости данной патологии.

По статистическим данным в Самаркандской области с 2015 по 2020 годы заболеваемость детей в возрасте от 1 года до 14 лет опять таки имеет

тенденцию к снижению, тогда как среди детей в возрасте от 15 до 17 лет отмечается рост заболеваемости.

Из чего следует, что проблема заболеваемости среди детей и подростков, в том числе и патология мочевыделительной системы, как в Республике Узбекистан, так и в отдельно взятой Самаркандской области, является актуальной и требует проведения широкомасштабных эпидемиологических исследований с целью рассмотрения ее на уровне популяции.

Проведённый на первом этапе анализ 652 историй болезни детей с мочекаменной болезнью показал преобладание среди пациентов мальчиков почти в 2 раза. При этом, около 85,0% детей с уролитиазом проживали в семьях из сельской местности.

Распределение обратившихся в клинику с диагнозом мочекаменная болезнь в разрезе областей (n=652) Республики Узбекистан показало, что наибольшее число поступивших было из Самаркандской области – 74,0 %; несколько реже из Кашкадарьинской – 14,0%; затем следовали больные из Джизакской, Навоийской и Сурхандарьинской областей.

Согласно данным в разрезе регионов Самаркандской области преобладали пациенты из Ургутского района, г. Самарканда и Пастдаргомского района, составляя 28, 15, и 10,0% соответственно.

По половой структуре распределения пациентов с уролитиазом выявлено преобладание заболеваемости среди мальчиков, соотношение мальчик/девочка в среднем составило – 2,1:1,0.

Среди обследованных детей с мочекаменной болезнью преобладали пациенты в возрасте 5-9 лет (45,0%), что указывает на раннее развитие процессов камнеобразования в мочевыделительной системе у детей, и обусловлено определёнными факторами риска.

На втором этапе для выполнения поставленных задач по изучению предрасположенности, в том числе иммуногенетической, к развитию

мочекаменной болезни у детей проведено углублённое обследование 200 пациентов, которые были распределены на две группы.

Первую (основную) группу составили 100 больных с МКБ, проходивших комплексное обследование (клиническое, гематологическое, биохимическое, иммуногенетическое, ультразвуковое, рентгенологическое) и лечение. 100 детей, не имеющих уролитиаз и госпитализированных для небольших плановых оперативных вмешательств (циркумцизио, грыжесечение) в Специализированную детскую хирургическую клинику СамГМУ, составили вторую (контрольную) группу.

В рассматриваемых возрастных группах выявлено среди больных с уролитиазом преобладание детей школьного возраста. Это связано с тем, что именно в этом возрасте чаще всего проявляются метаболические нарушения, связанные с переходом детей на общее питание, нарушения питьевого режима, активизация метаболических процессов, обусловленная пиком гормональной активности. Этому способствуют также активация наследственной предрасположенности и воздействие имеющихся факторов риска. В младшей возрастной группе питание остаётся относительно рациональным и метаболические изменения проявляются в меньшей степени. Что касается половой принадлежности, то среди детей с уролитиазом преобладали почти в 2 раза мальчики, удельный вес которых составлял 68,0%.

С целью выявления факторов риска по развитию МКБ и последующего выведения алгоритма ранней диагностики мочекаменной болезни у детей проведено анкетирование при помощи специально разработанной анкеты-опросника. Он включил в себя углубленный анализ анамнеза жизни детей и их родителей с учетом особенностей течения беременности, наличия хронических заболеваний у родителей, а также оценки статуса камнеобразующих веществ, на основании биохимических параметров крови и мочи.

При проведении анализа данных по выявляемости уролитиаза у детей согласно результатам опросника показал, что лишь у 43% детей диагноз установлен при проведении профосмотра и диспансеризации, тогда как больше половины опрошенных указывали на случайное выявление заболевания при обращении к врачу с другой патологией.

Анализ клинических проявлений МКБ выявил весьма вариабельную картину. Наиболее характерными жалобами были боли (89,0%) различной локализации и интенсивности, помутнение мочи (73,0%), повышение температуры тела (29,0%), гематурия (48,0%), учащение или урежение мочеиспускания (27,0%). В ряде случаев отмечалась острая задержка мочи (5,0%). Для больных с хронической почечной недостаточностью характерными симптомами была интоксикация (42,0%), проявляющаяся головной болью, плохим аппетитом, сонливостью.

Общеклинический анализ мочи у поступивших больных с мочекаменной болезнью характеризовался лейкоцитурией (85,0%), протеинурией (73,0%), наличием в моче эритроцитов вплоть до макрогематурии (48,0%) и бактериурией (43,0%).

Из дополнительных симптомов МКБ чаще всего наблюдалось ускорение СОЭ (43,0 %), плохой аппетит (39,0 %), лейкоцитоз крови (35,0%) и повышение температуры тела (29,0 %).

При микробиологическом исследовании мочи моноинфекция высеяна у 49,0% больных, из них у 30,0% - кишечная палочка, у 9,0% – протей, у 4,0% – синегнойная палочка, у 6,0% - эпидермальный и золотистый стафилококки. У 9,0% обследованных выявлена микробная ассоциации. Высеянная уромикрофлора оказалась наиболее чувствительна к бета-лактамам: амоксициллин с клавуланатом (100,0%), цефалексином (95,0%), ампициллином и сульбактаном (91%), 3-го и 4-го поколения цефалоспоринов имели 85,0% и 87,0%.

Выявление уролитиаза у детей требовало хирургического лечения, которое в итоге было выполнено у 87,0% пациентов. Продолжительность предоперационной подготовки зависела от локализации и количества конкрементов, наличия обструкции и морфологических изменений в почках. Выбор метода оперативного вмешательства зависел от локализации процесса, сопутствующих заболеваний, функции противоположной почки и общего состояния больных. У 11,0% детей отмечалось самопроизвольное отхождение конкрементов и 2,0% пациентов отказались от оперативного лечения по семейным обстоятельствам.

В зависимости от состава камней у большинства больных они были простыми – 73,6%, у 26,4% - сложными. Основу химической структуры уролитов в 80,4% случаев составили оксалаты, в 6,5% - ураты, в 2,2% - цистиновые камни, в 8,7% - смешанного состава и в 2,2% - инфекционного характера.

В 43% случаев преобладающей локализацией камней при МКБ у детей были почки. Именно локализация конкремента влияла на выбор оперативного вмешательства. При множественном уролитиазе первоочередной санации подлежала почка с более выраженными морфофункциональными изменениями. У 3 больных отмечалась полная утрата функции одной почки с необратимыми морфофункциональными изменениями, в этих случаях была произведена нефруретерэктомия. У 22 детей при выявлении пороков развития мочевыводящих путей на стороне вмешательства наряду с удалением уролита проведена реконструктивная пластическая операция.

Для изучения факторов риска в развитии мочекаменной болезни дети основной группы были разделены на две подгруппы: в подгруппу А вошли 39 (39,0%) детей с родителями, у которых подтверждён диагноз мочекаменной болезни; подгруппу Б включены 61 (61,0%) больных с уролитиазом, у родителей которых отсутствовали клинико-лабораторные и инструментальные признаки МКБ. Дети с родителями, у которых МКБ была

исключена анамнестическими и клинико-лабораторными исследованиями, составили контрольную группу (100).

В соответствии с полученными данными анкетного опросника 17,0% семей подгрупп А и Б проживали в экологически неблагоприятных условиях.

Так, например, у 10,3% родительниц подгруппы А трудовая деятельность была связана с вредными производствами и на полевых работах. Порядка 5,1% родителей имели вредные привычки, а 10,3% вели малоподвижный образ жизни.

Анкетирование по вопросам наличия хронических заболеваний у родителей определило их среди отцов в 16 (41,0%), среди матерей в 24 (61,5%) случаях.

Наследственная отягощённость по МКБ выявлена у 73,1% родителей, среди которых отцов – 19 (48,7%), матерей – 24 (61,5%), при этом у 7 (17,9%) пар уролитиаз определялся у обоих родителей. Следует отметить, что 3 (7,7%) родителей в подгруппе А перенесли оперативные вмешательства по поводу МКБ, у 5 (12,8%) родителей отмечалось постоянное отхождение мелких конкрементов с развитием хронического пиелонефрита (ХП), а для других характерным являлось наличие мелких конкрементов в почках.

Осложненное течение беременности было наиболее характерно для матерей подгруппы А, у которых так же был диагностирован уролитиаз. Согласно опросника осложненная беременность с преэклампсией различной степени выраженности встречалась у 76,9 % матерей; 71,8% - отмечали анемию; отеки и артериальная гипертензия в 59,0 % случаев, несколько реже отмечались многоводие, угроза прерывания – 25,6%.

Анализ частоты возникновения уролитиаза и взаимосвязи заболевания с приемом лекарственных средств со стороны матери в период беременности в подгруппе А показал наличие прямой зависимости между использованием противовирусных и антибактериальных препаратов, витаминов и БАДов.

Определена зависимость частоты встречаемости МКБ у детей в подгруппе Б в зависимости от применения матерями только витаминов и БАДов.

В развитии МКБ немаловажное значение имеет нерациональное и несбалансированное питание. Если дети и родители из группы контроля употребляли преимущественно смешанную пищу – 61,0%, несколько реже смешанную с предпочтением молочной (27,0%) или белковой (12,0%), то в подгруппах А и Б было характерно употребление растительной (46,3% и 47,5% соответственно) или белковой (34,4% и 33,2% соответственно) пищи, тогда как употребление молочной (16,1% и 15,5%) и смешанной (3,2% и 3,8%) пищи отмечалось лишь у каждого пятого исследуемого.

Таким образом, если в контрольной группе родители отдавали предпочтение в питании детей в большей степени смешанной пище, в рационе питания в подгруппах А и Б преобладала растительная и белковая пища, а суточный рацион был нерегулярным, неполноценным и несбалансированным. Из чего следует, что большой риск в развитии уролитиаза у детей представляет несбалансированное питание с преобладанием растительной и белковой пищи.

Анализ питьевого режима выявил прямую корреляционную зависимость между качеством употребляемой воды и развитием МКБ у детей ($\chi^2=2,74$; $p=0,022$). К тому же более половины опрошенных в подгруппах А и Б – 52% не только не имели информации о качестве и количестве потребляемой жидкости, но в большинстве своем (более 63%) использовали воду из природных водоёмов. По питьевому режиму риски развития уролитиаза увеличивались при снижении объемов употребляемой жидкости менее 1-1,5 литров в сутки.

Более чем у половины респондентов из Ургутского района и г. Самарканда анализ частотных характеристик кристаллурий выявил преобладание оксалурии. Вместе с тем по данным г. Самарканда, в сравнении с Пастдаргомским районом, также была значительно выше

концентрация фосфора в моче. Средние значения содержания мочевой кислоты у пациентов из Ургутского района и г. Самарканда были выше в сравнении с Пастдаргомским районом, однако без статистически достоверных различий.

Качественный анализ мочи в подгруппе А показал преобладание оксалатных камней – 61,3%, среди которых в основном оксалаты Са – 48,7%; кристаллурия (в основном оксалаты, фосфаты и мочевая кислота) отмечена более чем у половины пациентов (61,5%). Менее характерными симптомами была мочевая инфекция, проявляющаяся бактериурией – 20,5% и лейкоцитурией - 15,4%, и протеинурия (10,3%). Изучение рН мочи в до- и послеоперационном периодах показало её ощелачивание вследствие увеличения числа уреазпродуцирующих бактерий, способствующих повышению активности инфекционно-воспалительного процесса, являющегося значимым фактором в патогенезе камнеобразования и рецидивирования уролитиаза.

Изучение обменных процессов как в крови, так и в моче среди детей с уролитиазом выявили наиболее частые метаболические нарушения, проявляющиеся гиперфосфатемией (92,3%), гиперкальциемией (48,7%), гиперурикемией (35,9%), гиперкальциурией (82,1%) и гипоурикурией (66,7%).

Немаловажное значение в механизме развития метаболических расстройств при уролитиазе у детей имеют ранние сроки гестации ($34 \pm 1,2$ недели), которые соответственно отражаются на дальнейшем развитии ребёнка.

Проведённый анализ метаболизма у родителей в подгруппе А выявил его нарушения в виде гиперкальциемии и гипофосфатурии – 25,6%, гиперкальциурии – 20,5%, гипокальциурии и гиперурикурии - 17,9%, гиперурикемии - 15,4%, гиперфосфатемии и гипоурикурии у 10,3% соответственно. Данный факт указывает на наследственную

предрасположенность к развитию метаболических изменений у детей с мочекаменной болезнью.

Таким образом, у детей с уролитиазом в подгруппах А и Б основным патогенетическим фактором развития заболевания являются обменные нарушения (78,0%), выявляемыми также у 39,0% родителей респондентов. Тогда как наличие каких-либо врождённых аномалий МВС, выявляемых у 22,0% детей, является одним из предрасполагающих факторов развития уролитиаза. Поскольку обменные нарушения являются генетически детерминированным состоянием, это позволяет сделать вывод о целесообразности проведения иммуногенетических исследований с изучением экспрессии генов VDR, IL-1 β , IL-18.

Всем пациентам основной и контрольной групп проводился иммуногенетический анализ образцов крови с целью выделения ДНК и проведения ПЦР-анализа к генам рецептора витамина D (VDR), IL-1 β и IL-18 с последующей интерпретацией результатов.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов FokI полиморфизма гена VDR в исследуемых группах выявил достоверно значимую ассоциацию аллелей Ff+ff гена VDR (генотип FokI), которая в основной группе встречалась в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=4,55$; $p=0,05$; $df=1$). Но было установлено, что в контрольной группе у 48% пациентов также выявлены аллельные варианты Ff+ff гена VDR (генотип FokI). Это свидетельствует о том, что у детей контрольной группы при изучении данного генотипа также была выявлена предрасположенность к формированию уролитиаза.

При определении полиморфизма гена IL-1 β наиболее показательным маркером в образовании уролитов у детей основной группы был аллель C/C, который встречался в 1,9 раз чаще, чем у пациентов контрольной группы.

При сравнительном анализе распределения частот генотипов полиморфизма гена IL-18 -+105A/C достоверно значимых различий между

пациентами основной и контрольной групп не выявлено ($\chi^2=3,93$; $p>0,05$; $df=2$).

Таким образом, высокий риск формирования МКБ у детей обусловлен наличием полиморфизма генов VDR и интерлейкина-1 β . При этом генетическими маркерами предрасположенности к развитию уролитиаза у детей являются генотип Ff+ff VDR и генотип C/C интерлейкина-1 β . Следовательно, вышеуказанные генотипы могут служить иммуногенетическими предикторами прогнозирования развития МКБ у детей на доклинической стадии заболевания.

Исходя из вышеуказанного, в амбулаторно-поликлинических условиях детям с высоким и средним риском развития МКБ целесообразно проведение тестирования на выявление наличия маркёров генотипа Ff+ff VDR и генотипа C/C интерлейкина-1 β .

С целью прогнозирования возможного развития уролитиаза и формирования соответствующих групп пациентов, а также построения персонифицированного подхода к ведению детей на этапах наблюдения был разработан алгоритм ранней диагностики МКБ с учетом факторов риска, состоящий из 10 пунктов. В соответствии с первым действием алгоритма (по 10 балльной шкале), суммарно набранная оценка позволяет выделить 3 группы риска: 1-3 балла – низкий риск, 4-6 баллов – средний и 7-10 баллов – высокий риск развития уролитиаза.

При выполнении второго действия разработанного алгоритма детям в зависимости от их группы риска рекомендуется индивидуальная программа маршрутизации, включающая в себя комплекс клинических, лабораторных, инструментальных и иммуногенетических методов исследования для ранней диагностики МКБ. Детям, вошедшим в группу с низким риском (суммарная оценка от 1 до 3 баллов), проводят углубленное клинико-лабораторное, ультрасонографическое обследование и рекомендуют наблюдение в

амбулаторно-поликлинических условиях согласно утверждённому календарю профилактических осмотров.

Среднюю группу риска составляют дети, набравшие от 4 до 6 баллов. Пациенты, у которых имеются клинические и/или лабораторные, инструментальные (УЗИ) признаки МКБ, направляются к детскому урологу в специализированную клинику для дальнейшего комплексного обследования и лечения. В случае, когда у детей из средней группы риска результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования (УЗИ) не выявляют признаков уролитиаза, рекомендуется проведение иммуногенетического тестирования. Если результаты генотипирования не свидетельствуют в пользу генетической предрасположенности к уролитиазу, пациенты данной группы направляются под наблюдение врача в амбулаторно-поликлинических условиях. При выявлении полиморфизма генов VDR и интерлейкина-1 β проводится комплекс мероприятий по предупреждению развития МКБ.

Особое внимание необходимо уделять группе детей с высоким риском развития уролитиаза, набравшим в соответствии с первым действием алгоритма от 7 до 10 баллов. В соответствии с разработанной нами схемой маршрутизации пациенты с высоким риском развития МКБ, у которых определены клинические и/или лабораторно-инструментальные признаки заболевания, направляются к детскому урологу специализированной клиники. Пациентам, у которых отсутствуют клинико-лабораторные и инструментальные признаки уролитиаза, проводится иммуногенетическое исследование. При проведении иммуногенетического тестирования детям с высоким риском развития МКБ и при наличии полиморфизма генов проводятся мероприятия по предупреждению развития уролитиаза. В тех случаях, когда у данной категории пациентов изменения на генном уровне не обнаруживаются, дети находятся под наблюдением врача в амбулаторно-поликлиническом учреждении.

Таким образом, разработанный нами алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития уролитиаза у детей предполагает их последующую маршрутизацию в зависимости от группы риска (низкая, средняя или высокая). Проведенные мероприятия в соответствии с действиями данного алгоритма будут способствовать выявлению МКБ на доклинической стадии, тем самым, позволят предупредить ее развитие, различные сопутствующие осложнения, рецидивирование, и, как следствие, приведут к снижению инвалидизации и смертности среди детей данной категории.

ВЫВОДЫ

1. Проведённая эпидемиологическая оценка в Самаркандской области по распространённости мочекаменной болезни у детей показала, что заболевание имеет эндемический характер с наибольшей зональностью в Ургутском (28,0%), Пастдаргомском (10,4%) районах и г. Самарканде (14,5%). Территориальная вариабельность связана с геоантропотехногенными факторами риска (особенности питания, водный режим, проживание в экологически неблагоприятной зоне, наличие инфекции мочевых путей), оказывающими воздействие на формирование прелитиаза и уролитиаза у детей. Изменение образа питания и нарушения питьевого режима обуславливают частоту его диагностирования в школьном возрасте – 7-16 лет.
2. Среди эндогенных факторов риска развития уролитиаза у детей особое значение имеют пол, генетическая предрасположенность и аномалии развития органов мочевыделительной системы. Частота встречаемости уролитиаза у мальчиков в сравнении с девочками составляет 2,1:1, что свидетельствует о роли в развитии мочекаменной болезни частой сопутствующей патологии мочевыделительной системы у мальчиков.
3. В возрастных группах больных с мочекаменной болезнью отмечаются значительные различия в частоте основных симптомов: у детей в возрасте до 4 лет чаще регистрируются лейкоцитурия (77,2%), дизурия (42,8%), гематурия (60,0%), а в группах детей в возрасте от 5 до 17 лет – боль (95,1%), лейкоцитурия (87,9%) и гематурия (47,9%). Что диктует необходимость дальнейшего углублённого обследования детей на наличие уролитиаза при выявлении вышеуказанных симптомов.
4. Генетическими маркерами предрасположенности к мочекаменной болезни у детей являются генотип Ff+ff VDR, которые в основной группе встречаются в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=4,55$; $p=0,05$;

df=1) и генотип СС интерлейкина-1 β , превышающего в 1,9 раз параметры детей контрольной группы ($\chi^2=7,2$; $p=0,05$; $df=2$). На амбулаторно-поликлиническом уровне целесообразным является включение тестирования на наличие генотипов Ff+ff и СС полиморфизма генов VDR (FokI) и IL-1 β в комплексную программу ранней доклинической диагностики уролитиаза.

5. Разработанный алгоритм ранней диагностики и прогнозирования развития МКБ у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях позволит выявить группу риска с построением персонифицированного подхода к маршрутизации пациента на этапах наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Снижение заболеваемости МКБ за счет раннего эффективного выявления предрасположенности к нему, уменьшения воздействия определённых причинных факторов риска, проведение эффективной профилактики и метафилактики, будет способствовать значительному сокращению финансовых затрат, на организацию и проведение лечебных мероприятий при развитии заболевания.

2. Принятие управленческих решений со стороны соответствующих ведомств и организаций по осуществлению эпидемиолого-, антропогенно-, техногенного воздействия на здоровье человека, и прежде всего детей, позволит обеспечить значительное улучшение по распространённости этой патологии, добиться возможности их раннего выявления и профилактики.

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Расчёт экономического эффекта в денежном эквиваленте показал следующее:

Стоимость одних суток пребывания ребёнка с МКБ в хирургическом отделении (1 койко/день) без учёта расходов на медикаменты и оперативное вмешательство – в среднем составляет 485 000 сум. А стоимость опертивного вмешательства в среднем обходиться в 4 088 750 сум.

В среднем затраты на пребывание одного ребёнка с МКБ в хирургическом отделении (1 койко-день) и оперативное вмешательство без учёта расходов на лекарственные средства составляет 4 573 750 сум. Среднее количество койко-дней в хирургическом стационаре больных детей с МКБ – 11 дней.

Следовательно, лечение одного ребёнка с МКБ в хирургическом отделении с учётом расходов на питание, обеспечение лекарственными и перевязочными средствами, проведение анализов, обеспечение работы операционного блока в среднем составит 9 908 750 сум.

При использовании предлагаемого алгоритма можно добиться ранней диагностики МКБ у детей с выявлением факторов риска в амбулаторно-поликлинических условиях. Это позволит обеспечить проведение полноценной метафилактики детей с предрасположенностью к развитию МКБ, тем самым исключая проведение хирургических вмешательств. Если в среднем количество выявляемых детей с МКБ составляет 50-65 пациентов в год, то сумма затрачиваемая на проведение хирургического лечения составит:

$$9\,908\,750 \times 60 = 594\,525\,000 \text{ сум в год}$$

Соответственно, при раннем выявлении заболевания можно сократить расходы на более чем 50 %, то есть 297 262 500 сум с учётом возможного рецидивирования МКБ у детей. Это позволяет считать внедрение предлагаемого алгоритма экономически целесообразным и эффективным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ 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. 198-9
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 мочевого камня. 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. 180-1
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. Искандарова Ш.Т. «Рациональные санитарно-гигиенические проблемы охраны водоисточников и водоснабжение населения в специфических условиях Республики Узбекистан». - Т., 2021. - С.206-207
17. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Низов А.Н. и др. Роль индуцирующих факторов в формировании бляшек Рендалла и развитии мочекаменной болезни. // *Уральский медицинский журнал* 2018; 164 (9):10-3

18. Кулматов Р.А., Нигматов Н., Расулов Б. Современные экологические проблемы трансграничной реки Зарафшан // Геолоэкология. 2014. № 2. С. 38-49
19. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И., и др. // Урология. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013; 816 с.
20. Национальный доклад «О состоянии окружающей среды и использовании природных ресурсов в Республике Узбекистан». - Т., 2013. - 25 с.
21. 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>
22. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей // А.Т. Пулатов. – М.: Медицина, 1990.
23. Рахимов М.К. Ранняя диагностика заболеваний мочевыводящих путей среди сельского населения Хорезмской области республики Узбекистан // Медицинские новости. 2016. №6 (261). С. 60-61.
24. 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>
25. Сабитова Н.И., Коновальцева И. Современное геоэкологическое состояние природных ресурсов Самаркандской области.
26. Тареева И.Е. Нефрология. Практическое руководство для врачей. М. Медицина. 2000 г. изд.2-е. перераб. и доп. 688 с.
27. 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>

28. 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.
29. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб. и др.: Питер. 2000. - С.114-116.
30. 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
31. 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
32. Хайдаров А.Р. - Использование водных ресурсов узбекистанского сегмента бассейна реки Зарафшан: аналитический обзор. // Центральноазиатский журнал исследований водных ресурсов (2020) 6(2): 48-64.
33. 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.
34. Шамсиев А.М. и др. Современные подходы к диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2012. – №. 2 (69). – С. 129-132.
35. 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.
36. Шеркузиева, Г.Ф. Гигиеническая оценка качества питьевой воды. - // Молодой ученый. - 2016. - № 10 (114). - С. 552-555.

37. Шомансурова Э.А., Абдуразакова Ш.А. Анализ факторов развития уролитиаза у детей (обзор литературы). // Евразийский вестник педиатрии. - 2019. - № 3(3). - С. 37-45.
38. Abomelha M.S., al-Khader A.A., Arnold J. Urolithiasis in Saudi Arabia // Urology, 2019; 35, pp. 31-34.
39. 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
40. 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
41. Akinci M., Esen T., Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an updated epidemiological study // Eur Urol, 2018;20, pp. 200-203
42. 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
43. 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
44. Alpay H., Ozen A., Gokce I., Biyikli N. Clinical and metabolic features of urolithiasis in children // Pediatr nephrol. – 2019. – №24 (11). – P. 2203-2209
45. 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
46. Asplin J.R., et al. Hyperoxaluria in kidney stone formers treated with modern bariatric surgery // J Urol, 2017. 177: p.565-570
47. 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

48. 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
49. 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
50. 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>
51. 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.
52. Bultitude M. Urolithiasis around the world. *BJU Int* 2017;120(5):601. <https://doi.org/10.1111/bju.14033>.
53. 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.
54. 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
55. 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
56. 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

57. 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
58. 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
59. Chung M. Urolithiasis and nephrolithiasis // *J Am Academy PA.* - 2017, №30 (9). - P.49-50
60. Cook J. The Epidemiology of Urolithiasis in an Ethnically Diverse Population Living in The Same Area. // *Urol. J.* - 2016. -13(4). - P. 2754-2758
61. 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.
62. 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
63. Dissayabutra T., et al. Urinary stone risk factors in the descendants of patients with kidney stone disease. // *Pediatr Nephrol*, 2018. 33: p.1173-1184.
64. 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.
65. 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
66. Eggerman Th. Genetic of urolithiasis. *European Med J. Urology.* 2014, July. emjreviews.com/wp.../Review-Genetics-of-Urolithiasis.pdf

67. 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
68. Ellis F. Oxaluria // *Boston Med Surg J.* – 1888. – №188. –P. 64-68
69. 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
70. 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
71. Fathallah-Shaykh S. Pediatric Urolithiasis. <https://emedicine.medscape.com/article/983884-overview>. Updated: May 15, 2018
72. 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.
73. 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
74. 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
75. Frank M., De Vries A., Atsmon A., Lazebnik J., Kochwa S. Epidemiological investigation of urolithiasis in Israel // *J Urol*, 81 (1959), pp. 497-505
76. 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
77. 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.

78. 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.
79. 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
80. 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
81. 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
82. Gonzalez, R.D., et al. Kidney stone risk following modern bariatric surgery. *Curr Urol Rep*, 2020. 15: 401
83. 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.
84. Grabrucker A. *Eco-neurology, and how the environment shapes our brains.*// Cambridge Scholars Publishing; 1st edition (December 1, 2019). 156 pages.
85. 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
86. 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.
87. Hoffman A. *Kidney Disease: Kidney Stones.* // *FP Essent.* - 2021. - №509. - P. 33-38

88. 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.
89. 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
90. 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
91. 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
92. 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.
93. 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
94. 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
95. 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
96. 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

97. 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
98. 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 hypercalciuric stone-forming rats // *Bone Miner Res.* -2005-Vol.20-p.447-54.
99. Kelvin S., Lockhart M. Nephrolithiasis/Urolithiasis Updated: Feb 23, 2010 <http://emedicine.medscape.com/article/381993-overview>
100. 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
101. 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>
102. 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.
103. 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
104. 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>
105. 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.

106. 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
107. Kusumi K., Becknell B., Schwaderer A. Trends in pediatric urolithiasis: patient characteristics, associated diagnoses, and financial burden. - // *Pediatr Nephrol.* – 2015 - 30: 805-810.
108. 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
109. 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
110. 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
111. 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
112. 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.
113. 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
114. 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.
115. 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.
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. Mohebbi N. Risk factors for urolithiasis. *Ther Umsch* 2021;78(5):223-227. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001264>.
121. Monico C., Milliner D. Genetic determinants of urolithiasis // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – №8 (3). – P. 151-162.
122. Mufti, U.B., et al. Nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease. // *J Endourol*, 2010. 24: p.1557-65.
123. 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
124. 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

125. 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
126. Nasir S.J. The mineralogy and chemistry of urinary stones from the United Arab Emirates // *Qatar Univ Sci J*, 18 (1999), pp. 189-202
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Peng, J.P. Kidney stones may increase the risk of coronary heartdisease and stroke: A PRISMA-Compliant meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* - 2022. - T.96. - №34. – p.7898.
133. Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children’s Hospital. // *J Urol.*2013;189:1493-1497
134. 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.

135. Pugliese J.M., Baker K.C., Epidemiology of nephrolithiasis in personnel returning from operation iraqi freedom // *Urology*, 74 (2009), pp. 56-60
136. 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
137. Raheem O.A. Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs. // *Eur. Urol. Focus.* - 2017.-T.3.-№1.-P.18-26
138. 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
139. 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.
140. Rendina, D., et al. Metabolic syndrome and nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of the scientific evidence. // *J Nephrol*, 2014. 27: p.371
141. 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
142. Robertson W.G. A risk factor model of stone-formation. // *Front Biosci* 2003;8:s1330–1338.
143. Robertson W.G. Stone formation in the Middle Eastern Gulf States: a review. // *Arab J. Urol* 2012;10(3):265–272.
144. 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.

145. 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
146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. 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/>
151. 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
152. 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
153. 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.
154. Schwaderer A.L. Comparison of Risk Factors for Pediatric Kidney Stone Formation: The Effects of Sex. *Front Pediatr.* // *Front. Pediatr.* - 2019.-№7.-P.32

155. Scillitani A., Guarnieri V., Battista C. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor//*ClinEndocrinol Metab.*-2007-Vol 1. 92-№ 1. -p.277-83.
156. 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
157. Silva G.R., Maciel L.C. Epidemiology of urolithiasis consultations in the paraiba valley // *Rev Col Bras Cir*, 43 (2016), pp. 410-415
158. Smith-Bindman R., et al. Computed Tomography Radiation Dose in Patients With Suspected Urolithiasis. // *JAMA Intern Med*, 2015. 175: p.1413-1419.
159. 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
160. 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>.
161. Sreenevasan G. Urinary stones in Malaysia - its incidence and management // *Med J Malaysia*, 45 (1990), pp. 92-112
162. 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
163. Stamatelou K.K. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. // *Kidney Int.* - 2003.-№63. - P.1817-1823
164. Stratton K.L., et al. Implications of ionizing radiation in the pediatric urology patient. // *J Urol*, 2010. 183: p.2137-43
165. 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

166. 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
167. 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
168. 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
169. Tanthanuch M., Apiwatgaroon A., Pripatnanont C. Urinary tract calculi in southern Thailand // *J Med Assoc Thai*, 88 (2005), pp. 80-85
170. Türk C., Neisius A., Petrik A., et al. EAU Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology* 2020; 87
171. 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
172. Vezzoli G., Terranegra A., Arcidiacono T. et al. Genetics and calcium nephrolithiasis//*Kidney International*.- 2011-Vol. 80-p. 587-593.
173. 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
174. Wimpissinger F., et al. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. // *J Urol*, 2020. 178: p.1341-1351.
175. 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
176. 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

177. 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
178. Yang Y. Major geogenic factors controlling geographical clustering of urolithiasis in China. // Sci.Total Environ 2016. -№ 571.-P.1164-1171
179. 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
180. Yoshida O., Okada Y. Epidemiology of urolithiasis in Japan: a chronological and geographical study // Urol Int, 45 (1990), pp. 104-111
181. 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
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. Zeng J.A Retrospective Study of Kidney Stone Recurrence in Adults. // J. Clin. Med. Res. - 2019. - Т.11.-№3.-P.208-212
186. Zeng Q., He Y. Age-specific prevalence of kidney stones in Chinese urban inhabitants // Urolithiasis, 41 (2013), pp. 91-93
187. 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. - Т.31. - №10.- P.1120-1124

188. 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
189. 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/>
190. 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>
191. The Urological Association of Asia clinical guideline for urinary stone disease/ <https://doi.org/10.1111/iju.13957>
192. 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>
193. 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>
194. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2023.pdf>
195. Презентация на тему: "Оценка воздействия на окружающую среду проекта Генерального плана города САМАРКАНДА." <http://www.myshared.ru/slide/692023/>
196. Совершенствование диагностики и хирургического лечения распространенного аппендикулярного перитонита у детей Юсупов

Шухрат Абдурасулович-2018 <http://diss.natlib.uz/ru-RU/ResearchWork/OnlineView/44242>

197. Ранняя диагностика и профилактика распространенных урологических заболеваний в условиях первичного звена здравоохранения Худойбергенов У. А.-2018 <http://diss.natlib.uz/ru-RU/ResearchWork/OnlineView/43411>
198. 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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАД	- биологически активные добавки
ВДП	- верхние дыхательные пути
ВМП	- верхние мочевые пути
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБОХ	- Институт биоорганической химии
ИМТ	- индекс массы тела
КГС	- конгломераты солей
КС	- кристаллы солей
КТ	- компьютерная томография
ЛПУ	- лечебно-профилактическое учреждение
МКБ	- мочекаменная болезнь
МВС	- мочевыделительная система
ОУ	- обзорная урография
ПДД	- предельно допустимая доза
ПДК	- предельно допустимая концентрация
ПДРФ	- полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПМК	- почечно-мочеточниковые камни
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
СамГМУ	- Самаркандский государственный медицинский университет
УЗИ	- ультразвуковое исследование
УЗС	- ультразвуковая сонография
УФ-излучение	- ультрафиолетовое излучение
ХП	- хронический пиелонефрит
ЭС	- эндокринная система
ЭУ	- экскреторная урография
IL-1 β	- интерлейкин-1 β
IL-18	- интерлейкин-18
VDR	- рецептор витамина D

ПРИЛОЖЕНИЯ

АНКЕТА ОПРОСНИК

ФИО пациента _____

Пол: 1. Муж 2. Жен _____ Возраст _____

ФИО родителей ребёнка:
Отец _____ Профессия _____

Мать _____ Профессия _____

Диагноз: _____

Вопросы для сбора анамнеза

Вопросы	Дата:
Опрос	
Семейный анамнез заболевания (наличие в анамнезе у ближайших родственников факторов риска развития уролитиаза, урологических заболеваний, особенно мочекаменной болезни, сопровождающихся метаболическими нарушениями камнеобразующих веществ)	
Наличие аномалий мочевыделительной системы у ребёнка (обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, подковообразная почка, уретероцеле)	
Перенесённые ребёнком заболевания	
Проживание семьи в экологически неблагоприятных условиях	
Наличие у родителей вредных привычек (курение, потребление алкоголя)	
Наличие у родителей хронических заболеваний	
Особенности течения беременности у матери – отягощённая беременность – на фоне токсикоза, гестоза, приём противовирусных и антибактериальных препаратов.	
Употребление жидкости в течение дня (низкое суточное потребление жидкости)	
Проблемы правильного питания – особенности диеты (преобладание продуктов, содержащих	

животный белок, повышенное потребление поваренной соли)		
Лекарства, имеющие отношение к образованию камней (лекарства, содержащие кальций, витамин D, аскорбиновая кислота в больших дозах (> 4 г/сут), антибиотики)		
Обследование и диагноз		
Частота дыхания		
Частота пульса		
АД		
Рост		
Вес		
ИМТ		
Общий анализ мочи		
рН-метрия мочи		
Биохимическое исследование крови: - креатинин - мочевины - калий - фосфор - кальций - мочевая кислота		
Посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам		
УЗИ почек, верхней и нижней трети мочевого пузыря		
Рентгенологическое обследование: - обзорная урография - экскреторная урография		
Исследование химического состава камня		
Диагноз:		
Основной		
Осложнение		
Сопутствующий		

Протокол выделения ДНК с использованием сухого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200

Характеристика набора:

1. ДНК, выделенная из свежего биологического материала (цельной крови, клеточной культуры, гомогената ткани и т.д.), является высокомолекулярной, 40-50 т.н.п.
2. Набор реагентов обеспечивает высокую чистоту выделенной ДНК OD 260/280 нм 1,6-2,0.
3. Выход чистой ДНК из цельной крови составляет 5-10 мкг из 200 мкл крови.

Протокол выделения ДНК

1. Приготовление рабочего раствора солевого буфера. Содержимое флакона с 10-кратным солевым буфером, 10 мл, перенести в мерный цилиндр, довести бидистиллированной водой до метки 100 мл и 96% этиловым спиртом до метки 300 мл и перемешать. Готовый рабочий раствор солевого буфера хранится в герметично закрытой посуде при температуре 4° С.
2. В пробирку объемом 1,5 мл внести 200 мкл исследуемой пробы, добавить 800 мкл лизирующего реагента и перемешать содержимое пробирки переворачиванием (5-10 раз).
3. Термостатировать пробирку со смесью 5-7 мин. при температуре 65°С. Если выделение ДНК проводится из твердого сухого мелкоизмельченного материала, то следует термостатировать 30-40 мин.
4. После термостатирования центрифугировать пробирку со смесью 10 сек при 5000 об/мин в том случае, если смесь содержит несолубилизованный клеточный дебрис или другой нерастворенный осадок. Прозрачный супернатант целиком перенести в чистую пробирку.

5. В пробирку с чистой смесью добавить 20-40 мкл суспензии сорбента NucleoS™ (40 мкл если выделение ДНК проводится из цельной крови или другой богатой ДНК жидкости). Перед использованием NucleoS™ следует интенсивно перемешать до гомогенной суспензии на вортексе.
6. Пробирку поместить на ротатор и перемешивать 10 мин (10-20 об/мин)
7. Центрифугировать 10 сек при 5000 об в мин.
8. Осторожно, не задевая осадок, удалить супернатант с помощью водоструйного насоса.
9. К осадку добавить 400 мкл лизирующего реагента, тщательно перемешать на вортексе до полного гомогенного состояния.
10. Добавить в пробирку 1 мл рабочего раствора Солевого буфера (п.1).
11. Перемешать содержимое пробирки переворачиванием пробирки 5-10 раз.
12. Центрифугировать 10 сек при 5000 об. в мин.
13. Осторожно удалить супернатант, не задевая осадок, с помощью водоструйного насоса.
14. Добавить в пробирку 1 мл солевого буфера, перемешать содержимое пробирки на вортексе, центрифугировать 10 сек при 5000 об. в мин., осторожно удалить супернатант, не задевая осадок, с помощью насоса.
15. Повторить положение 14.
16. Посушить осадок при температуре 65°C в течение 3-4 мин.
17. В эту же пробирку внести 100-200 мкл ЭкстраГена Е™.
18. Суспендировать содержимое пробирки на вортексе 5-10 сек до получения гомогенной суспензии, затем термостатировать 4-5 мин при 65°C.
19. Еще раз суспендировать содержимое пробирки на вортексе перед центрифугированием.
20. Центрифугировать 1 мин при 10000 об. в мин.
21. Перенести супернатант с ДНК в чистую пробирку. ДНК хранить при температуре -20°C

Проведение ПЦР – амплификации. Супернатант с ДНК далее подвергался непосредственно генотипированию путем предварительного лигирования, а затем ПЦР-амплификации. Лигирование проводили, используя Pfu-лигазу. Программа лигирования: 98°C - 5 мин, 59°C - 1,5 часа.

Типирование образцов ДНК по гену VDR проводилось с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров с участками гена VDR (таблица 2.7). Использовались готовые для амплификации пробирки Master Mix, которые содержат в лиофилизированном сухом состоянии ингибированную «для горячего старта» Taq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты и хлорид магния с конечными концентрациями, соответственно, 1 ц, 200 мкМ и 2,5 mM, а также оптимизированную буферную систему для проведения стандартной ПЦР амплификации. В пробирки Master Mix добавлялось по 5 мкл смеси праймеров, с конечной концентрацией 0,5 мкМ, 10 мкл ПЦР растворителя и по 5 мкл исследуемой ДНК. ПЦР амплификация проводилась по стандартному протоколу. Для проведения ПЦР амплификации использовали GeneAmp® ПЦР система 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems). Программа амплификации включала 5 мин предварительной денатурации при 95°C, 34 цикла: 94°C - 30 с, 66°C - 30 с, 72°C - 30 с; программу завершала элонгация при 72°C в течение 7 мин.

Таблица 2.7

Последовательность специфических олигонуклеотидных праймеров для проведения стандартной ПЦР-амплификации к гену VDR

Vitamin D receptor	Pr_VDR_F	AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT
Fok-I polymorphism	Pr_VDR_R	ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC

Протокол проведения ПЦР-реакции с использованием сухого набора реагентов GenePak™ PCR Core

1. Перед проведением реакции приготовить из холодильника нужное количество пробирок Мастер Микс;
2. Промаркировать соответствующим образом необходимое количество: (+), (-) контроли и исследуемые пробы;
3. Добавить во все пробирки по 5 мкл смеси праймеров. Рекомендуемая конечная концентрация праймеров 0.1-0.5 мкМ;
4. Добавить во все пробирки, включая и контроли, по 10 мкл ПЦР растворителя. Специально растворять содержимое пробирки не обязательно;
5. Добавить в соответствующие пробирки Мастер Микса по 5 мкл исследуемой ДНК. В качестве (-) контроля следует использовать бидистиллированную воду или тот растворитель, в котором растворена исследуемая ДНК. Добавить во все пробирки по 1 капле (около 20 мкл) масла.
6. Перенести пробирки в термоблок программируемого термостата и запустить соответствующую программу амплификации. При выборе программы амплификации рекомендуется использовать температуру отжига на 2-3° С, ниже оптимизированной для данной пары праймеров на стандартном ПЦР буфере без денатурирующих агентов (глицерина, ДМСО, формамида и т.д.);
7. После окончания амплификации все пробирки перенести в комнату для проведения электрофореза (детекции) ДНК. 5-10 мкл ПЦР продукта использовать для анализа гель-электрофорезом без дополнительного разбавления краской для нанесения.

Проведение рестрикционного анализа. После проведения стандартной ПЦР-амплификации гена VDR, полученные ПЦР продукты подвергались ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (рестрикции) с использованием эндонуклеазы рестрикции Fok I (фермент) (производство НПО «Сибэнзим»). В стерильные, пустые пробирки объемом 0,2 мл добавили

по 5-10 мкл ПЦР продукта, по 1 мкл рестрикционного буфера, по 0,1 мкл фермента *HhaI*, с конечной концентрацией 20ед/мкл. Затем полученная рестрикционная смесь помещалась в термостат на 16 часов при 37⁰С.

Визуализация и фотодокументация результатов ПЦР – амплификации. Продукты ПЦР амплификации, рестрикции фракционировали в 8% акриламидном геле в течение 30 мин при напряжении 250 В, окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете.

Интерпретация результатов (генотипирование, обработка полученных результатов). После проведения фотодокументации полученные рестрицированные фрагментативные продукты генотипировали путем присутствия тех или иных фрагментов. Генотипирование продуктов ПДРФ - анализа (рестрикционные продукты) гена *VDR*. Присутствие одного фрагмента весом = 278 bp (п.н.) - говорит о том, что данный образец носитель гомозиготного генотипа *WT* (*Wild Type*), а присутствие трех фрагментов весом = 278 bp, 198 bp и 80 bp (п.н.) - образец носитель гетерозиготного генотипа *WT/MUT*, присутствие двух фрагментов весом = 198 bp и 80 bp (п.н.) - образец носитель гомозиготного генотипа *MUT* (*Mutant*).

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

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С УЧЁТОМ ФАКТОРОВ РИСКА И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

В каких случаях может быть использован этот алгоритм?

Алгоритм предназначен для ранней диагностики мочекаменной болезни у детей с учетом факторов риска.

ДЕЙСТВИЕ 1. Оценка степени риска с учётом анамнестических данных.

Опрос. Задайте следующие вопросы:

ПЕРВЫЙ ВИЗИТ		1	0
	1. Наличие в анамнезе у ближайших родственников отца и матери мочекаменной болезни	да	нет
	2. Наличие аномалий развития мочевыделительной системы у ребёнка	да	нет
	3. Проживание семьи в экологически неблагоприятных условиях	да	нет
	4. Родственный брак у родителей	да	нет
	5. Наличие у родителей вредных привычек	да	нет
	6. Беременность, отягощённая на фоне токсикоза, гестоза	да	нет
	7. Недостаточное потребление жидкости в течение дня	да	нет
	8. Преобладание в рационе питания белков животного происхождения	да	нет
	9. Повышенное потребление поваренной соли	да	нет
	10. Использование лекарственных препаратов содержащих кальция, витамин D, аскорбиновую кислоту в больших дозах	да	нет

Критерии оценки:

От 0 до 3 баллов – низкий риск* развития уролитиаза

От 4 до 6 баллов – средний риск* развития уролитиаза

От 7 до 10 баллов – высокий риск* развития уролитиаза

*Если:

- ✓ низкий риск развития уролитиаза – обследование ребёнка проводить согласно календарю осмотров
- ✓ средний и высокий риски развития уролитиаза – провести лабораторно-инструментальные исследования

