

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ПУЛОТОВ ПАРВИЗ АМРИДДИНОВИЧ

**КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРГА ҚАРАБ БОЛАЛАРДА
СИЙДИК ТОШ КАСАЛЛИГИНИ ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.35 – Болалар хирургияси

14.00.09 – Педиатрия

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Пулотов Парвиз Амриддинович

Клиник ва генетик хусусиятларга қараб

болаларда сийдик тош касаллигини жарроҳлик

даволашни оптималлаштириш 3

Пулотов Парвиз Амриддинович

Оптимизация хирургического лечения детей

с мочекаменной болезнью в зависимости

от клинико-генетических особенностей.....27

Pulotov Parviz Amriddinovich

Optimization of surgical treatment of children

with urolithiasis depending

on clinical and genetic characteristics..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 57

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ПУЛОТОВ ПАРВИЗ АМРИДДИНОВИЧ

**КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРГА ҚАРАБ БОЛАЛАРДА
СИЙДИК ТОШ КАСАЛЛИГИНИ ХИРУРГИК ДАВОЛАШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.35 – Болалар жарроҳлиги
14.00.09 - Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Самарқанд – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2576 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган
Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.sammu.uz ва «Ziyouet» ахборот таълим порталида www.ziyouet.uz манзилларга жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Юсунов Шухрат Абдурасулович
тиббиёт фанлари доктори, доцент.

Зуфаров Азиз Алимджанович
тиббиёт фанлари доктори, доцент.

Расмий оponentлар:

Гафуров Адхам Анварович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шаринова Олия Аскаровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тожикистон Республикаси соғлиқни сақлаш соҳасида дипломдан кейинги таълим институти

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2024 йил «9» сентяб куни соат 16:00 даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДУ Қўн тармоқли ихтисосланган болалар хирургия маркази). Тел/факс: (+99866) 233-58-92; 2337903 (366); e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru.

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темуր кўчаси, 18-уй. Тел/факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2024 йил « ____ » _____ да тарқатилди.

(2024 йил « ____ » _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)



А.М. Шамсиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Г.З. Шодидулова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ж.О. Атакулов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда сўнгги йилларда эпидемиологик тадқиқотлар кўрсатишича, болаларда сийдик тизими касалликлари учраш кўрсаткичи сезиларли даражада ошган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...Болаларда нефролитиаз (сийдик тош касаллиги) касаллиги кўрсаткичи сўнгги 20 йил мобайнида АҚШда йил сайин 6-10% га ошган. Ҳозирги кундаги ўртача йиллик кўрсаткич 100 000 болада 36 дан 57 тагача. Болаларнинг 40% га яқин ҳолатлар тасодифан аниқланади (масалан, сийдик йўллариининг биринчи ёки такрорий инфекциясидан кейин), касалликнинг специфик белгилари улуши кам бўлганлиги туфайли уларнинг учраш частотаси аниқ эмас. Шунинг учун, аниқ кўрсаткичлар камроқ бўлиши мумкин...»¹. Ҳозирги кунда нефролитиаз касаллиги, айниқса болаларда учраши ошганлиги, касаллик механизмларини ўрганиш, клиник кечиш хусусиятлари чуқур ўрганилмаганлиги, тез-тез рецидивлар ва асоратлар билан боғлиқ муаммолар сабабли эрта ташхислаш ва хирургик даволаш усулларини такомиллаштириш лозимлиги тадқиқотчиларнинг доимий диққат марказидадир.

Жаҳон миқёсида болалар касалликлари, жумладан уролитиаз этиологияси, хавф омиллари, ривожланиш механизмлари, диагностика ва дифференциал диагностикаси ва самарали диагностика ва даволаш усуллари бўйича илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилади. Мавжуд уролитияз ҳолатларида молекуляр генетик маркерларнинг СТКнинг такрорий шакллари билан ассотциациясини ўрганиш ва фармакогенетик ўзаро тасирларни ўрнатиш оператциядан кейинги уролитияз метафилактикасини янада самаралироқ қилишга ёрдам беради. Шунга кўра, уролитиазнинг генетик маркерларни тадқиқ қилиш ва хирургия даволаш усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

Республикамизда тиббий соҳани ривожлантиришга қаратилган, айниқса, сийдик ажратиш тизими патологияларини эрта диагностика қилиш, даволаш усулларини такомиллаштириш ва профилактика қилишга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бунинг учун, қуйидаги муҳим вазифалар белгиланган: «...тиббитнинг самарадорлиги, сифати ва оммавийлигини ошириш, шунингдек, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш, тиббий стандартлаштириш тизимини яратиш, юқори технологияли диагностика ва даволаш усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризация моделларини самарали яратиш...»². Шундан келиб чиқиб, кўрсатилган вазифаларни амалга ошириш учун болаларда сийдик тош касаллиги клиник-генетик хусусиятларини ўрганиш ва асоратларнинг олдини олиш, шунингдек, хирургик даволаш самарадорлигини ошириш, ногиронликни камайтириш ва

¹ Penido MG, Alon US. Infantile urolithiasis. // *Pediatr Nephrol.* 2021 May;36(5):1037-1040.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони. УП-5590" Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида " 7 декабр 2018 йил

болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни амалга ошириш муҳимдир.

Ушбу диссертацион тадқиқот ўз маъносида Ўзбекистон Республикаси Президентнинг 2022 йил 28 январдаги 60-сонли ПФ «2022-2026 йилларга янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли ПФ «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги, шунингдек, 2021 йил 29 июлдаги Президентнинг 5199-сонли ПҚ «Соғлиқни сақлаш соҳасида махсус тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларга мувофиқ белгиланган вазифаларни бажаришга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё бўйича олимлар сийдик тош касаллиги (СТК) диагностикаси ва даволашида катта муваффақиятларга эришди. Бу касаллик барча қитъаларда ва иқлим зоналарида, ҳар қандай ирқ ва миллатда, ҳар қандай иқтисодий ривожланиш даражасига эга давлатларда учрайди (Bacallao-Méndez RA, 2021, Gadzhiev N, 2021, Kachroo N., 2021). Дунё аҳолисининг тахминан 2%и камида бир марта ушбу касаллик симптомларини ўз бошидан ўтказган, кўпинча 20-30 ёшда (Nerli R.V., 2021, Kachroo N., 2021). СТК этиологияси ва патогенези ҳозирга қадар тўлиқ тадқиқ қилинмаган, кўплаб назариялар фақат нефролитиаз патогенезининг баъзи бўлақларини тушунтиради, хавф омиллари (Riley M.J., Kim H., 2021) ва доимий ёки даврий таъсир этувчи этиологик предикторлар, масалан, туртки механизмлар (Taylor E.N., Ferraro P.M., 2017) муаммоси очик қолмоқда.

Ўзбекистонда НЛнинг асосий омиллари бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган, масалан: «ирсий (68%) ва экологик (86%) омиллар, вақтидан аввал туғилганлик (16%), онанинг ҳомиладорлик даврида токсик моддалар таъсири (чекиш, токсик ишлаб чиқаришларда ишлаш) – 32%, асоратланган ҳомиладорлик (токсикоз, гестоз) – 31% (Дехканов К.А., Утегенов Н.У., Шагиязова Л.М., Реймбергенова С.Т., 2016), шунингдек, истеъмол қилинган сувнинг миқдори ва сифати, болаларни сутли овқатлар билан овқатлантириш хусусиятлари, кўшимча овқат киритиш вақтлари уролитиаз ривожланиш хавфини оширади (Шарипов А.М., Артикова М.А., Хамзаев К.А., 2018; Шамсиев А.М., 2021)».

Молекуляр-генетик усул уролитиаз ривожланиш эҳтимолини ҳар қандай ёшда, деярли туғилишдан бошлаб аниқлаш имконини беради, чунки аниқ бир шахснинг генотиби умр давомида ўзгармайди. Шунингдек, ушбу усул орқали касалликнинг клиник ёки биохимик белгиларисиз, яъни патологиянинг энг эрта клиникагача бўлган босқичида аниқланиши мумкин. Демак, генетик

маркернинг мавжудлигини эрта аниқлаш, касалликнинг олдини олиш тадбирларини ишончли ва ўз вақтида амалга ошириш имконини беради.

Агар СТК касаллиги аллақачон мавжуд бўлса, молекуляр-генетик маркерлар ассоциацияси билан хасталикнинг рецидив қилувчи шаклини тадқиқ қилиш ва фармакогенетик ўзаро таъсирларни аниқлаш, операциядан кейинги метафилактика чора-тадбирларини самаралироқ ўтказишга ёрдам беради.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университети амалий тадқиқот лойиҳасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш” (2020-2023 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади клиник ва генетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда болаларда уролитиазни хирургик даволаш натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда уролитиаз ривожланиши билан боғлиқ бўлган D витамини, остеопонтин, урокиназа ва фетуин-А генларининг полиморфик маркерлари генотипларининг тарқалишини баҳолаш;

болаларда уролитиаз рецидивни ривожланишининг тиббий-генетик ва лаборатор маркерларини аниқлаш;

уролитиаз билан касаланган болаларда метафилаккаси ва диспансер кузатуви оптималлаштирилган тавсия этилган хирургик даволаш усулларининг самарадорлигини ўрганиш;

СТК ли болаларни диспансер кузатуви босқичида реабилитацион потенциал мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг Ихтисослаштирилган болалар хирургияси клиникасида (бош врач – профессор Ж.А. Шамсиев) даволанган 8 ойдан 18 ёшгача бўлган уролитиазли 100 нафар болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини беморларнинг веноз қони ва унинг зардоби ҳамда сийдик таҳлиллари учун пешоб ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Ушбу диссертацияда анамнестик, умумий клиник, лаборатор, биокимёвий, инструментал, иммуногенетик тадқиқот усуллари, шунингдек, статистик таҳлилдан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясидаги сийдик тош касаллиги мавжуд болалар орасида VDR гени Ff+FF генотиплари, урокиназа гени TT+CT генотиплари ва остеопонтин гени GG генотипи ташувчиларида касалликка мойиллик юкорилиги аниқланган;

болаларда VDR Fok I генини F/f+FF генотиплари ва остеопонтин генини (rs2853744) G/T+T/T генотиплари сийдик тош касаллигининг оғир кечишини прогностик маркери эканлиги исботланган;

сыйдик тош касаллиги мавжуд булган болалар конида витамин D микдорини 20 нг/млдан ва остеопонтин микдори 10,0 нг/мл дан кам булиши касаллик кузгалишини тасдикловчи маркер эканлиги исботланган;

сыйдик тош касаллиги мавжуд болаларнинг молекуляр генетик ҳолатига қараб сыйдик йўллари пастки қисмидаги тошларни олиб ташлаш жарроҳлик даволаш тактикаси эндоскопик усули ёрдамида такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

D витамини, остеопонтин, урокиназа, фетуин-А генларининг асосий полиморфик белгилари СТКли беморларда ва соғлом болаларда генетик материални ўрганиш асосида аниқланган;

ривожланиш патогенези учун масъул бўлган ва рецидивланиш эҳтимолига сезиларли таъсир кўрсатадиган рецидивлар ривожланишининг клиник- генетик белгилари аниқланган;

болалар уролитиазини жарроҳлик даволаш тактикаси беморларнинг молекуляр генетик ҳолатига қараб оптималлаштирилган;

уролитиазли касал болаларнинг метафилактикасига янги ёндашувлар ишлаб чиқилган, бу жарроҳлик даволашдан сўнг диспансер кузатуви босқичларида СТК билан касалланган болаларнинг реабилитация салоҳияти мезонларини ишлаб чиқишга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, генетик ва статистик тадқиқот усуллари натижаларининг ишончлилигини асослайди. Маълумотларнинг статистик таҳлили диссертациянинг хулосаларини тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда уролитиаз ривожланишининг клиник ва генетик хусусиятларини ўрганишдан иборат бўлиб, бу СТКнинг рецидиви хавфини прогноз қилиш самарадорлигини ошириши, мураккаб клиник ва генетик тадқиқот усулларининг натижалари болаларда уролитиазнинг ривожланиши ва такрорланишининг патогенетик механизмларининг янги жиҳатларини очиб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти беморларнинг молекуляр генетик ҳолатини ҳисобга олган ҳолда болаларда уролитиазни жарроҳлик даволаш тактикасини оптималлаштириш, шунингдек, унга мойиллик белгиларини эрта самарали аниқлаш, уролитиазнинг операциядан кейинги самарали метафилактикаси ва рецидивларни камайтириш, жарроҳлик даволашдан кейин уролитиазли болаларнинг реабилитация мезонлари диспансер кузатув босқичларидаги шифокорларга тавсия этилиши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Илмий тадқиқот натижалари Самарқанд вилоятининг кўп тармоқли болалар тиббий марказида (07.03.2024 йил 41/4-сонли буйруғи) ва Хоразм

вилоятининг кўп тармоқли болалар тиббий марказида (01.07.2024 йил 142-І-сонли буйруғи) амалиётга жорий этилди.

Эришилган натижалар болаларда уролитиазга мойилликни эрта самарали аниқлаш ҳисобига касалланиш сонини камайтириш, пайдо бўлишини башорат қилиш, касалланган болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берди, узок муддатли стационар ҳамда жаррохли йўли билан даволанишга бўлган эҳтиёжни камайтирди. Болаларда уролитиаз ривожланишининг клиник ва генетик хусусиятларини ўрганиш натижасида, СТКнинг рецидиви хавфини прогноз қилиш самарадорлиги оширилган, ҳамда генетик тадқиқот усуллариининг натижалари болаларда уролитиазнинг ривожланиши ва такрорланишининг патогенетик механизмларининг янги жиҳатларини очиқ берган. Д витамини, остеопонтин, урокиназа, фетуин-А генларининг асосий полиморфик белгилари СТКли беморларда ва соғлом болаларда генетик материални ўрганиш асосида прогностик маркерлар белгилаб берилган. Уролитиазли касал болаларнинг метафилактикасига янги ёндашувлар ишлаб чиқилган, бу жаррохлик даволашдан сўнг диспансер кузатуви босқичларида СТК билан касалланган болаларнинг реабилитация салоҳияти ошириш имконини беради.

СТКли беморларда тавсия этилган оптималаштирилган жаррохлик даволаш усулидан фойдаланганилганда 1.834.000 сум иқтисодий самарадорликка эришилган. Болаларда уралитиазни эрта ташхислаш беморни шифохонада ётиш кунларини қисқаришига, болаларнинг саломатлиги қиска вақтда тикланишига ва булар натижасида бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган.

"Клиник - лабаратор ва генетик маркерларни ахамиятга олган ҳолда сийдик тош касаллиги қайталанишини прогнозлаш усули" мавзусидаги бошқа тиббиёт муассасаларида илмий ишланмаларни жорий этиш тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 5-сонли хулосаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатсия комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган, илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва иқтибос қилинган адабиётлар рўйхатини ўз ичига олади. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, мақсад ва вазифалар белгилаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси илму-фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг ишончлилиги, илмий ва амалий аҳамияти, натижаларни амалиётга жорий қилиш, апробация ва иш натижаларининг нашр қилинганлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Болаларда уролитиазнинг патогенези, диагностикаси, даволаш ва молекуляр генетик асосларининг замонавий жиҳатлари"** (адабиётлар шарҳи) номли биринчи бобида болаларда сийдик тош касалигининг диагностикаси ва даволаши бўйича илмий ишлар таҳлилини ўз ичига олади. Молекуляр-генетик асосларга оид тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилган. Бобнинг бир бўлими уролитиазнинг турли сабаблари ва кечишига қараб даволаш усулларига бағишланган. Мазкур муаммонинг ҳал қилинмаган ёки аниқлашни талаб қиладиган жиҳатлари ҳам ўрин олган.

Диссертациянинг **«Клиник материал ва қўлланилган тадқиқот усулларининг тавсифи»** номли иккинчи бобида тадқиқот объекти, клиник-функционал усуллар ва мақсад ва вазифаларни ҳал қилишни таъминловчи методик ёндошувлар тавсифланган. Болаларда СТКнинг тарқалишини 2012-2020 йиллар давомида Самарқанд давлат тиббиёт университетининг Ихтисослаштирилган болалар хирургия клиникасидаги (бош шифокор – профессор Ж.А. Шамсиев) мурожаатларнинг маълумотларига асосланиб ўрганилди.

Иш учта босқичда амалга оширилди. Биринчи босқичда уролитиазнинг тарқалиши ва рецидиви частотасини баҳолаш учун биз 2008 йилдан 2012 йилгача бўлган даврда СТК сабабли операция қилинган 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган болаларнинг 356 тиббий ёзувларини ретроспектив таҳлил қилдик. Улардан 238 беморда даволанишнинг узок муддатли натижалари (1 йилдан 5 йилгача) ўрганилди.

Иккинчи босқичда 8 ойдан 18 ёшгача бўлган 200 бола текширилди, улар асосий ва назорат гуруҳларига бўлинди. Асосий гуруҳга сийдик тош касалиги диагнози қўйилган 100 бола киритилди; назорат гуруҳини 100 та уролитиаз бўлмаган ва кичик режали операциялар учун госпитализация қилинган болалар ташкил этди. Ҳар икки гуруҳдаги 200 болада комплекс текширув ўтказилди.

Учинчи босқичда болаларда уролитиазни хирургик йўли билан даволаш самарадорлиги, шунингдек оптималлаштирилган метафилактикаси ва диспансер кузатуви баҳоланди ва кузатув босқичларида хирургик даволашдан кейин уролитиазли болаларнинг реабилитация салоҳияти мезонлари ишлаб чиқилди.

2021–2023 йилларда 8 ойдан 18 ёшгача бўлган 100 бола (ўрта ёши $13,4 \pm 0,8$ ёш) текширилди, уларнинг 67 таси ўғил болалар, 33 таси қиз болалар (1,7:1 нисбатида).

Статистик таққослаш мақсадида биз 8 ойдан 18 ёшгача бўлган 100 та соғлом болалардан иборат назорат гуруҳини (НГ) шакллантирдик, ўрта ёши – $13,4 \pm 0,6$ ёш.

Тадқиқотда анамнез, клиник, антропометрик, лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари қўлланилди.

Иммуногенетик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг (ЎЗРФА) Биоорганик химия институти (БОХИ) геномика лабораториясида амалга оширилди.

Диагностик самарадорлик сезгирлик, диагностик аниқлик ва махсуслик ҳисоблаш орқали аниқланди.

Статистик натижалар Excel компьютер дастурига асосланган вариацион статистика усули орқали ишлаб чиқилди, арифметик ўрта (M), унинг хатоси (m), ўртача квадрат хато (σ) ҳисобланди. Натижаларнинг ишончилиги Стьюдент (t) мезони бўйича баҳоланди.

«Генотиплар тарқалишини ва полиморф маркерлар генларининг уролитиазнинг давомийлиги, рецидивлари ва клиник-функционал хусусиятларига таъсирини ўрганиш» номли учинчи бобда сийдик тош касаллиги ва унинг рецидивлари полиморф ген вариантлари билан боғлиқликни топишга қаратилган генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган. Рецидивнинг генетик хавфини аниқлаш ҳам муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг биринчи босқичи натижаси шуни кўрсатдики, СТК билан операция қилинган 356 боланинг умумий сонидан 1 йилдан 5 йилгача бўлган узоқ муддатли натижаларни ўрганаётганда, 238 боладан 109 тасида (45,9%) беморда такрорий уролитиаз бор эди.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи динамик кузатишда 100 нафар СТК билан касаланган беморларда рецидивлар 12 беморда аниқланди, бу – 12,0%. Рецидивлар 1 йилдан 10 йилгача бўлган даврда юзага келди, яъни 1 йилдан 2 йилгача – 1 бола, 3 йилдан 5 йилгача – 5 бола ва 6 йилдан 10 йилгача – 6 бола.

VDR*F*f аллель варианты тадқиқ этилган беморлар гуруҳида уролитиаз билан 74% частотада боғлиқ бўлди, асосий гуруҳда *f аллели пайдо бўлиши 119 бўлиб, *F аллели 81 ни ташкил этди (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқ этилган болалар гуруҳларида VDR гени полиморфизми аллеллари ва генотиплари тақсимланиш частотаси

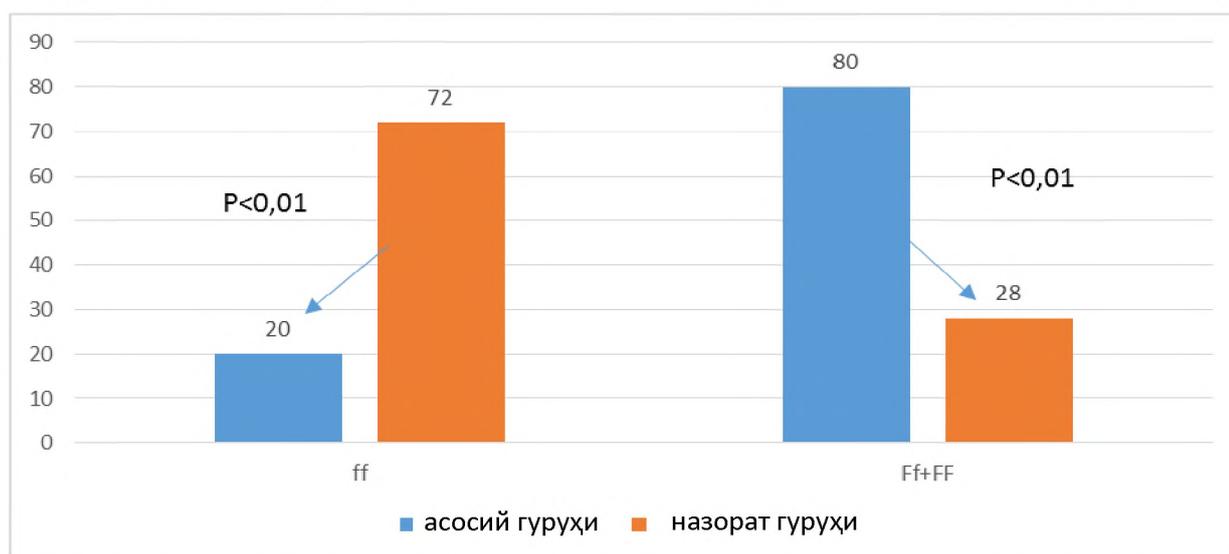
Гуруҳ	Аллеллар частотаси					генотиплар тақсимланиш частотаси					
	*n	f		F		f/f		F/f		F/F	
		*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ n=100	200	119	59,5	81	40,5	20	20	74	74	6	6
Нazorат гуруҳи, n=100	200	144	72,0	56	28,0	72	72	26	26	2	2

Изоҳ: *n – текширилган хромосомалар сони; n - текширилган шахслар сони

Асосий беморлар гуруҳида "*f" ва "*F" аллеллари фаоллиги улушлари 59,5% ва 40,5% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса 72,0% ва 28,0% ни ташкил этди. Ҳисобланган коэффициентга кўра, "*F" аллелини ташувчиларда СТК ривожланиш хавфи "*f" аллелини ташувчиларига нисбатан 1,8 баробар юқори бўлган ($\chi^2=6.8$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.14-2.7).

Генотипларнинг тарқалиши: f/f, F/f ва F/F гуруҳларида асосий гуруҳда тегишли равишда 20,0%, 74,0% ва 6,0% ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса 72,0%, 26,0% ва 2,0% ни ташкил этди. f/f генотиби назорат гуруҳида (72,0%) СТК беморлари гуруҳига (20,0%) нисбатан кўпроқ учради.

Шу билан бирга, VDR гени FokI маркери генотипнинг гомозигота f/f бўлиши СТК ривожланиш хавфини камайтириш (протектив эффект) маркери сифатида, гомозигота FF генотиби эса СТК ривожланиш хавфини 3 баробар оширади ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; $OR=2.5$; 95% CI 1.0-6.01) деб таърифланди. VDR гени FokI маркери FF+F/f генотипларининг тарқалишини таққослаш ҳам статистик жиҳатдан асосли фарқларни кўрсатди: асосий гуруҳда 63,0% ва назорат гуруҳида 47,0% ($\chi^2=4.5$; $P=0.03$; $OR=1.9$; 95% CI 1.04-3.31) (1 -расм).



1 -расм. Назорат гуруҳида ва СТК билан оғриган беморларда VDR генининг FokI полиморфизм генотипларининг частота тақсимооти

2-жадвал

Уролитиазли болаларда дисметаболик касалликлар турига қараб VDR генининг FokI полиморфизм генотипларининг частота тақсимооти

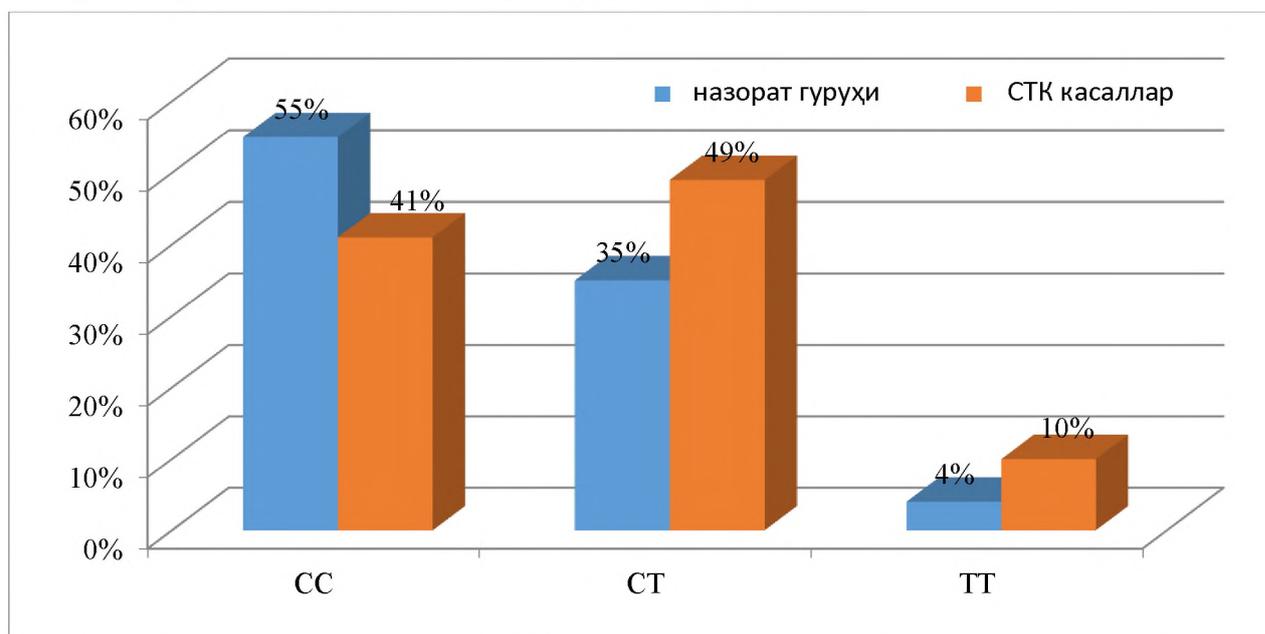
Дизметаболик бузилишлар тури	f/f, n=20		Ff+FF, n=80		Статистик маълумотлар
	n	%	n	%	
оксалатурия, n=62	2	10,0	60	75,0	$\chi^2=2.7$; $P=0.1$; $OR=2.2$; 95% CI 0.84-5.87
уратурия, n=19	9	45,0	10	12,5	* $\chi^2=4.8$; $P=0.03$; $OR=0.5$; 95% CI 0.26-0.94
фосфатурия, n=5	2	10,0	3	3,8	* $\chi^2=4.7$; $P=0.03$;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

VDR гени генотипларининг тарқалишини таҳлил қилиш, ўзбек халқида ализис қилинган генотипларнинг Харди-Вайнберг тенглигининг (PXB) тарқалишига мос келиши аниқланди ($\chi^2=5,14$; $p=0,03$).

Шунингдек, уролитиаз билан касалланган болаларда тош ҳосил қилувчи моддаларнинг алмашинув жараёнларига қараб VDR гени генотипларининг генетик ассоциацияларини таҳлил қилдик. (2-жадвал).

Келтирилган маълумотларга кўра, агар болада СТК билан VDR гени FokI гени Ff+FF полиморфизми бўлса, 75,0% ҳолатларда оксалатурия, энг кам ҳолатда фосфатурия – 3,8%, ва аралаш тош ҳосил қилувчи моддалар – 8,7% кузатилган.

3'-UTR T/C полиморфизм гени урокиназа вариантли генотипларининг тарқалишини таҳлил қилиш натижасида умумий ирсият моделига кўра статистик жиҳатдан аҳамиятли $p=0,03$ ва доминант моделга кўра $p=0,01$ бўлган, монозигота T/T ва гетерозигота C/T кўрсаткичлари беморларда назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учради. (2-расм).



2-расм. Назорат гуруҳида ва СТК билан оғриган беморларда урокиназа ген полиморфизм генотипларининг частота тақсимоти

T/T монозигота генотиби бўлган болаларда СТК назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан 2,5 марта кўп учрайди ($\chi^2=6,77$; $OR=2,50$; $p=0,03$). Гетерозигота C/T генотиби билан болалар тадқиқотда назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан 1,3 марта кўп учради ($\chi^2=6,77$; $OR=1,62$; $p=0,03$). СТК билан болалар учун доминант модел C/T+T/T бўлиб, Урокиназа генида T/T генотиби яққол доминантлиги кузатилган.

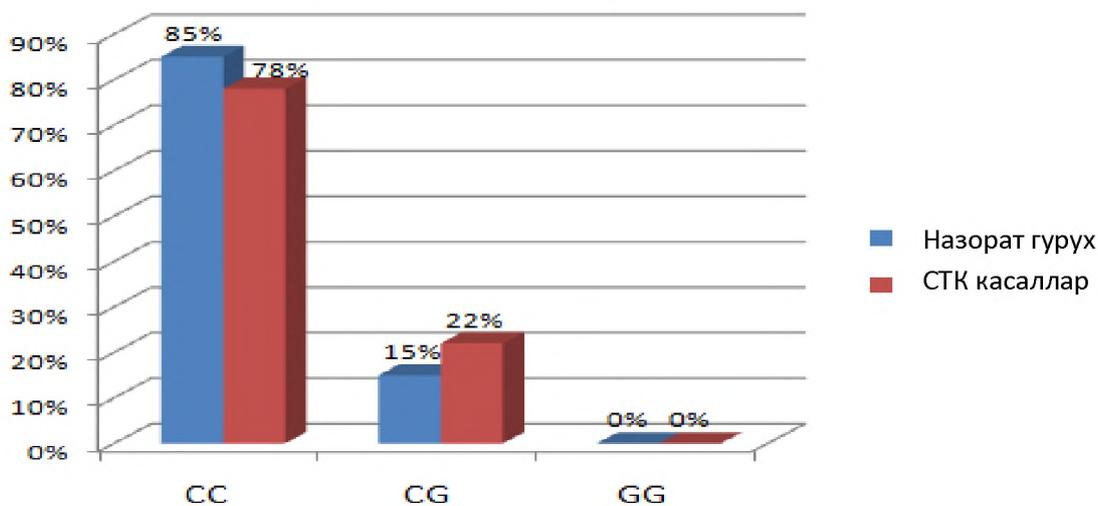
Урокиназа генининг 3'-UTR T/C полиморфизмининг доминант генотипининг тош ҳосил қилувчи моддалар таркибига таъсирини аниқлашда биз "T" аллелининг энг кенг тарқалган ташувчиларида уратурия билан касалланиш даражаси юқори эканлигини аниқладик ($\chi^2=6.8$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.14- 2.7) шунингдек урокиназа генининг ўрганилган полиморфизмининг гетерозиготали C/T генотиби ва гомозиготали T/T генотибида ҳам худди шундай натижа қайд этилган (3-жадвал).

Уролитиазли болаларда дисметаболик касалликларга қараб урокиназа гени 3'-UTR T/C полиморфизмининг генотип частоталарининг тақсимланиши

Дизметаболик бузилишлар тури	C/C, n=41		C/T+T/T, n=59		Статистик маълумотлар
	n	%	n	%	
оксалатурия, n=62	27	43,5	35	56,5	$\chi^2=1.0$; P=0.3; OR=0.6; 95% CI 0.277-1.516
уратурия, n=19	3	15,8	16	84,2	$\chi^2=3.0$; P=0.08; OR=1.7; 95% CI 0.92- 3.2
фосфатурия, n=5	3	60,0	2	40,0	$\chi^2=2.0$; P=0.2; OR=1.7; 95% CI 0.79- 3.67
аралаш, n=14	8	57,1	6	42,9	$\chi^2=1.8$; P=0.2; OR=2.1; 95% CI 0.69- 6.69

Шу билан, мазкур тадқиқотда олинган натижалар, Урокиназа гени 3'-UTR T/C полиморфизми вариантларининг СТК ривожланишига ҳисса кўшишини кўрсатади. Гетерозигота C/T ва гомозигота T/T генотипларини ташиган болаларда уролитиазда сийдикда уратларнинг юқори концентрацияси кузатилди.

Олинган маълумотларни таҳлил қилиб, Фетуин гени 766 C/G полиморфизм генотипларининг тарқалишида СТК билан касаланган болалар гуруҳи ва назорат гуруҳи орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар мавжуд эмаслигини хулоса қилдик. (3 -расм).



3-расм. Назорат гуруҳида ва СТК билан оғриган беморларда Фетуин генининг 766 C/G полиморфизми генотипларининг частота тақсимоти

Шундай қилиб, уролитиазнинг ривожланиши учун фетуин генининг 766 C/G полиморфизми ушбу патологиянинг ривожланишининг патогенетик механизмида катта тиббий ва генетик рол ўйнамайди. 766 C/G фетуин генининг оксилари ва куплаб молекулалари, калций оксалатнинг тўйинганлиги ва кристалланишини ингибирлашда иштирок этиши мумкин. Бундан ташқари, фетуин ҳам қон томир калцификациясининг кучли ингибитори ҳисобланади ва бу оксил фаоллиги қисман фетуин-минерал комплексининг шаклланиши билан боғлиқ. У калций ва фосфор билан тесқари равишда комплекслар ҳосил қилади ва уларнинг қон зардобда эрувчанлигини оширади. (4 -жадвал)

Уролитиазли болаларда дисметаболик касалликларга қараб Фетуин генининг 766 C/G полиморфизми генотипларининг частота тақсимооти

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

Шу билан, фетуин гени 766 C/G гомозигота C/C полиморфизми СТКда сийдик кислотаси ва фосфорнинг юкори микдори хослигини аниқладик.

Остеопонтин гени rs2853744 полиморфизм вариантли генотипларининг тарқалишини таҳлил қилишда, назорат гуруҳи ва СТК билан касалланган болалар орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ ($p=0,03$ умумий ирсият моделга кўра, $p=0,008$ рецессив моделга кўра) аниқланди. Беморларда монозигота G/G кўрсаткичи 53% бўлиб, назорат гуруҳида эса 34% ни ташкил этди. Шунингдек, Остеопонтин гени генотипларининг тош ҳосил қилувчи моддаларнинг алмашинув жараёнларига қараб генетик ассоциациялари таҳлил қилинди. (5 -жадвал).

Уролитиазли болаларда дисметаболик касалликларга қараб остеопонтин ген rs2853744 полиморфизмининг генотипик частоталарининг тақсимланиши

Дизметаболик бузилишлар тури	G/G, n=53		G/T, n=36		T/T, n=11	
	n	%	n	%	n	%
оксалатурия, n=62	31	58,5	26	72,2	5	45,5
уратурия, n=19	11	20,8	4	11,1	4	36,4
фосфатурия, n=5	2	3,8	2	5,6	1	9,1
Аралаш, n=14	9	17,0	4	11,1	1	9,1

Келтирилган маълумотларга кўра, агар болада СТК да Остеопонтин гени монозигота G/G полиморфизми бўлса, оксалатурия 58,5% ҳолатларда учрайди, фосфатурия эса энг кам фоизда – 3,8% ва аралаш шакл – 17,0% кузатилади. Остеопонтин гени гетерозигот G/T полиморфизмида оксалатурия 72,2% ҳолатларда кузатилса, фосфатурия энг кам процентда – 5,6% бўлади. Уратурия эса остеопонтин гени монозигота T/T полиморфизми бўлган СТКли болаларда кўпинча (36,4%) бошқа генотипларга нисбатан кузатилади.

Шундай қилиб, мазкур тадқиқотга олинган натижалар узбек популяциясида метаболизм бузилишига қараб, VDR генининг FF+F/f генотиплари, урокиназа генининг T/C ва C/T+T/T генотипи, фетуин генининг C/G+G/G – генотипи ва остеопонтин генининг G/T+T/T – генотип генетик вариантлари болаларда сийдик тош ҳосил қилувчи моддаларнинг алмашинув жараёнларига қараб СТК кайталанишига генетик мойинлик сабаб булиши мумкин.

Олиб борилган тиббий-генетик тадқиқотларнинг натижаларига кўра, биз икки гуруҳни ажратдик ($n=100$): 1-гурҳда доминант ирсият моделга эга 80 та СТК билан беморлар; 2-гурҳда доминант ирсият моделга эга бўлмаган 20 та СТК билан болалар (6 -жадвал).

Аниқланган нохуш генотипларга қараб СТК билан касалланган болаларни тақсимлаш

Нохуш генотиплар	Нохуш генотипларнинг мавжудлиги		Нохуш генотиплар мавжуд эмас	
	n	%	n	%
VDR гени FokI полиморфизми FF+ F/f - генотиби	80	80	20	20
Урокиназа гени 3'-UTR полиморфизми T/C C/T+T/T - генотиби	59	59	41	41
Фетуин гени 766 C/G полиморфизми C/G+ G/G - генотиби	22	22	78	78
Остеопонтин ген rs2853744 полиморфизми G/T+ T/T - генотип	47	47	53	53

1-гурухда болалар орасида 73,7% ҳолатларда нохуш генотипларининг мо с келиши аниқланди.

Анамнестик маълумотларни ўрганиш натижасида (3,4-расм), 1-гурухда СТК бўйича ирсий мойиллик 37,5% (80 боладан 30 таси) ташкил этди, улардан 30 нафар ота-оналарнинг 60,0% (30 нафардан 18 нафар) онасининг линиясидан келган. 2-гурухда ирсий мойиллик СТК бўйича биринчи даражали яқинлар орасида 2 марта камроқ учради ва 15% (20 боладан 3 нафар; $P < 0,05$) ташкил этди.

Ҳар икки гуруҳда кузатилган шикоятлар учраши бўйича маълумотлар 7-жадвалда келтирилган.

Тадқиқот гуруҳлари беморлари орасида шикоятларнинг учраши

Шикоятлар ва синдромлар	I гуруҳ (n=80)		II гуруҳ (n=20)		Маълумотлар ишончилиги, P
	Абс	%	Абс	%	
қорин оғриғи синдроми	60	75,0±5,2	11	55,0±11,2	>0,05
бел оғриқ синдроми	55	68,7±4,5	10	50,0±6,7	>0,05
макрогематурия	52	64,7±4,6	8	40,0±10,9	<0,01
дизурик синдром	46	57,5±4,8	7	35,0±11,1	>0,05
астеновегетатив синдром	45	56,3±5,5	7	35,0±10,7	>0,05
эрталаб кўз қовоғи пастози	42	52,5±5,5	6	30,0±10,2	<0,05
қуруқ тери	41	51,3±5,6	5	25,0±9,7	<0,01
гипертермия	35	43,7±5,5	5	25,0±9,7	>0,05

Келтирилган маълумотларга кўра, СТК билан касаланган болалар ва ноқулай генотипларга эга бўлганлар, ошқозон ва белда оғриқлар ($P < 0,05$), дизурик синдром ($P < 0,01$) ва макрогематурия ($P < 0,01$) шикоятларни кўпроқ билдирганлар.

Рецидивлар билан СТК ривожланишида хусусиятли тиббий-генетик маркерларни таҳлил қилиш амалга оширилди. Тадқиқот учун 100 боланинг маълумотлари олинди, улардан 12 тада ушбу патология рецидивлари кузатилган.

Шунинг учун, таққослаш учун 2 та гуруҳ тузилди: 1-гуруҳ – 88 бола, рецидивсиз СТК билан, беморлик даври 1 йилдан 10 йилгача ($5,6 \pm 3$ йил); 2-гуруҳ – 12 бола, рецидивли СТК билан, беморлик даври ўртача 9,3 йил.

Барча текширилган болалардан 47 (47,0%) тада комплекс урологик текшириш давомида калькулез гидронефроз аниқланди, рецидивлар билан болаларда бу ҳолат 55,0% ҳолларда кузатилди.

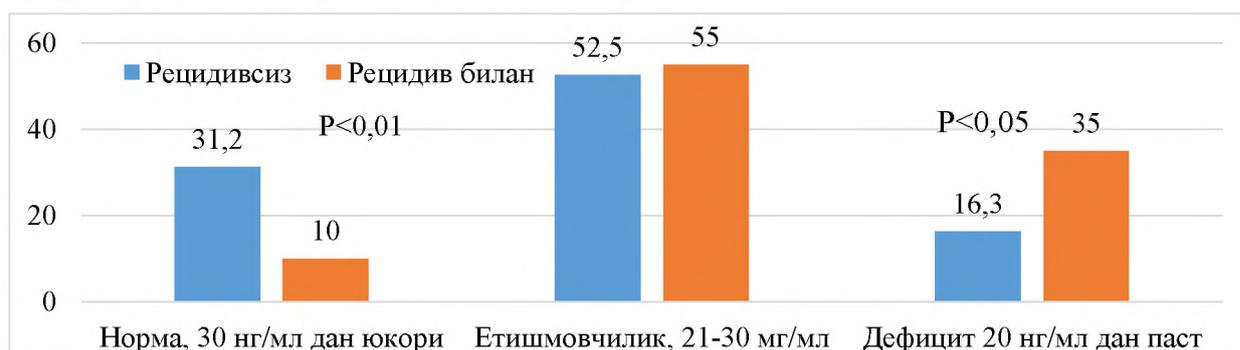
8-жадвал

Болаларда тош шаклланиши рецидивини ривожлантирувчи генетик маркерларнинг частота тақсимоти (%)

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

Рецидивли тош ҳосил бўлиш прогнозини белгилаш учун муҳим генетик маркерларнинг тарқалишини таққослаш натижалари 8-жадвалда кўрсатилган. Келтирилган маълумотларга кўра, рецидивли тош ҳосил бўлиш билан болаларда VDR гени FokI (3663T>C) полиморфизми FF+ F/f генотиби 1,5 баробар кўпроқ, остеопонтин гени rs2853744 полиморфизми G/T+ T/T генотиби 3,3 баробар кўпроқ кузатилди.

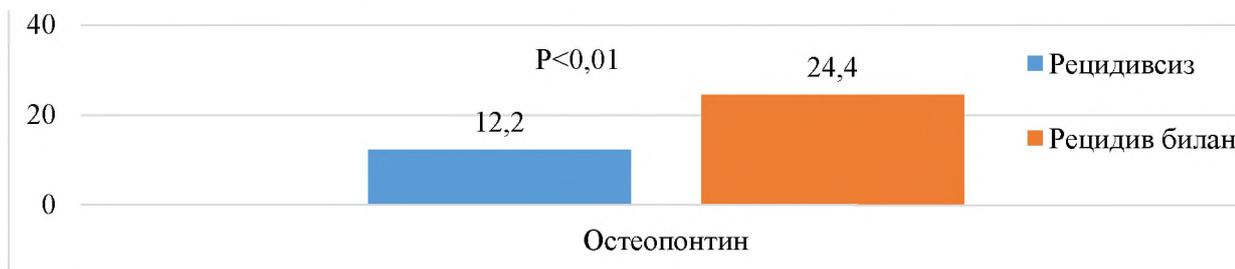
Келтирилган маълумотларга кўра (4-расм), рецидивли СТК билан болаларда D витамини дефицити аниқланиш жиҳатидан сезиларли даражада кўпроқ (35,0% га қарши 16,3%; $P < 0,05$).



4-расм. Болаларда тош ҳосил бўлишининг рецидивига қараб қонда D витаминининг миқдори

D витамини < 25 нг/мл даражаси рецидивли СТК билан болаларда юқори ассоциация (Касс=0,94, $p < 0,001$) ва кси-квадрат ($\chi^2=28,4$, $p < 0,001$) кўрсаткичлари билан ажралиб туради, шунингдек, нисбий хавф (RR=13,5) ҳам юқори бўлади. Бу даража сезгирлик (Se=88,2%) ва махсуслик (Sp=80,3%) билан тўғри прогноз қилиш имконини беради, яъни 94,0% ҳолатда ижобий тест натижалари рецидивли СТКни тўғри прогноз қилишга имкон беради.

Остеопонтиннинг қондаги миқдори рецидивли СТК билан болаларда назорат гуруҳига нисбатан 3,0 марта юқори ($P<0,01$), ва рецидивсиз СТК билан болаларнинг кўрсаткичларидан 2 марта юқори ($P<0,01$) эканлиги аниқланди. Олинган маълумотлар 5-расмда келтирилган.



5-расм. СТК бўлган болаларда рецидивларнинг ривожланишига қараб остеопонтиннинг зардобдаги таркиби

Зардоб остеопонтини ўзгаришларининг рецидивли СТКдаги этиопатогенетик роли ўрганилганида, маълумотлар шундай бўлди: зардоб остеопонтини $>8,0$ нг/мл даражаси ўртача махсуслик ($Sp=67,5\%$) ва паст сезгирлик ($Se=61,2\%$) кўрсатди, лекин нисбий хавф ($RR=3,2$) юқори.

Рецидивли СТК билан болаларда остеопонтин $<10,0$ нг/мл даражаси юқори ассоциация ($Kass=0,92$, $p<0,001$) ва хи-квадрат ($\chi^2=28,4$, $p<0,001$) кўрсатди, шунингдек, юқори нисбий хавф ($RR=12,0$). Бу даража сезгирлик ($Se=92,2\%$) ва махсуслик ($Sp=87,5\%$) билан тўғри прогноз қилиш имконини беради, яъни 92,2% ҳолатда ижобий тест натижалари рецидивли СТКни тўғри прогноз қилишга имкон беради.

Тадқиқотнинг «Уролитиазнинг хирургик даволаш самарадорлигини биохимик ва молекуляр-генетик статусга кўра прогнозлаш» номли тўртинчи бобида болаларда СТКнинг клиник тўғри тавсифи ва хирургик даволаш самарадорлигини прогнозлаш бўйича тадқиқотлар келтирилган.

Тадқиқотнинг учинчи босқичида болаларда конкрементнинг тури ва унинг жойлашувига қараб генетик ва биохимик статус таҳлил қилинди. Ўрганиш жараёнида аниқландики, болаларнинг кўпчилигида (72,0%) солитар тошлар кузатилган, шунингдек 28% ҳолда кораллсимон, кўп сонли ва кўп жойли тошлар аниқланган. (9-жадвал)

9-жадвал

Болаларда уролитларнинг частотаси ва турлари

Уролитларнинг турлари	Беморлар сони, n=100	
	абс.	%
Солитар	72	72,0
Кораллсимон	1	10,0
Кораллсимон + кўп сонли	6	6,0
Кўп сонли	11	11,0
Кўп жойли	10	10,0
Жами	100	100

СТК билан касалланган болаларни тақсимлашда, аниқланган генетик детерминантларга қараб, биз барча ҳолатларда, кораллсимон тошлар мавжуд бўлганда, VDR генининг Ff+FF генотиплари ($\chi^2=6.8$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.14- 2.7), урокиназа гени C/T+T/T генотиплари ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; $OR=2.5$; 95% CI 1.0- 6.01), Фетуин гени C/G ($\chi^2=3.9$; $P=0.04$; $OR=2.6$; 95% CI

1.0- 6.01) ва остеопонтин генининг GG генотиби ($\chi^2=6.1$; $P=0.03$; $OR=3.5$; 95% CI 1.2- 8.01) мавжудлиги қайд этилишини аниқладик.

Болалардаги уролитларнинг солитар турларида ноқулай генетик маркерлар VDR генининг Ff+FF генотиплари бўлиб, улар 5 марта ($\chi^2=6.8$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.14- 2.7) ва остеопонтин гени G/G генотиби ($\chi^2=4.1$; $P=0.04$; $OR=2.5$; 95% CI 1.0- 6.01) 1,7 марта кўп кўп қайд этилган. Солитар тошлардаги Фетуин гени C/C ва урокиназа генининг C/C қулай генотиплари ноқулай генотипларга қараганда анча кўпни ташкил этади ($\chi^2=4.5$; $P=0.03$; $OR=0.5$; 95% CI 0.30- 0.95).

Кўп сонли уролитларнинг ривожланишида генетик маркерлари VDR генининг Ff+FF генотиплари ($\chi^2=5.9$; $P=0.01$; $OR=1.8$; 95% CI 1.11- 2.85), урокиназа генининг CT+T/T генотиби ($\chi^2=4.7$; $P=0.03$; $OR=2.0$; 95% CI 1.06- 3.84) ва Остеопонтин генининг C/T+T/T ($\chi^2=4.8$; $P=0.03$; $OR=0.5$; 95% CI 0.26- 0.94) дир.

Кўп жойли тошлар кўпинча Остеопонтин гени C/T+T/T генотиби ташувчилари бўлган болаларда ривожланган ($\chi^2=3.6$; $P=0.06$; $OR=1.8$; 95% CI 0.96- 3.22).

Шундай қилиб, биз оғир СТК ривожланишида генетик маркерлар: VDR генининг FokI полиморфизмининг FF+Ff - генотиби ва г/T+t/t - остеопонтин генининг rs2853744 полиморфизмининг генотиби.

Д витамини етишмовчилиги кўпинча уролитиаз билан оғриган беморларда учрайди ва ҳозирги вақтда нефролитиаз билан оғриган беморларда Д витамини етишмовчилиги муаммосини ва уни тузатиш зарурлигини ҳал қиладиган тадқиқотлар жуда кам (10-жадвал).

10-жадвал

Уролитлар турига қараб СТК бўлган болаларда Д витамини таркиби

Уролит турлари	Ўртача кўрсаткичлар, нг/мл	Миқдор даражаси					
		паст		норма		юқори	
		п	%	п	%	п	%
Солитар, n=72	23,5±1,2	11	15,3	54	75,0	7	9,7
Кораллсимон, n=7	18,5±1,4	7	100,0	0	0,0	0	0,0
Кўп сонли, n=11	19,8±1,3	9	81,8	2	18,2	0	0,0
Кўп жойли, n=10	21,3±1,1	8	80,0	2	20,0	0	0,0

Такдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, кораллсимон уролитлар билан СТК бўлган болалар ўртача Д витамини даражаси паст, бу эса солитар уролитлар билан оғриган беморларга нисбатан унинг етишмаслиги мавжудлигини кўрсатади (23,5±1,2 га қарши 18,5±1,4 нг/мл мос равишда; $P<0,01$). Шунингдек, Д витаминининг паст даражаси кўп жойли тошга нисбатан кўп сонли тошларда кузатилди (19,8±1,3 га қарши 21,3±1,1 нг/мл; $P<0,01$).

Болаларда СТК шаклланишининг яна бир биокимёвий белгиси остеопонтин бўлиб, унинг таркиби уролитлар турига ҳам боғлиқ эди (11-жадвал). Шундай қилиб, болаларда солитар тошларда унинг таркиби сезиларли даражада паст (19,5±1,5 нг/мл), бу 44,4% ҳолларда нормал кийматларга етди. Уролитларнинг бошқа турларида остеопонтиннинг

таркиби меъерий қийматлардан сезиларли даражада ошди, бу ҳол кораллсимон тошларда 85,7% ҳолларда ($P<0,01$) қайд этилди.

11-жадвал

СТК бўлган болаларда уролитнинг турига қараб остеопонтиннинг миқдори

Уролит турлари	Ўртача кўрсаткич, нг/мл	Миқдор даражаси					
		паст		норма		юқори	
		п	%	п	%	п	%
Солитар, n=72	19,5±1,5	10	13,9	32	44,4	30	41,7
Кораллсимон, n=7	25,5±1,6	0	0,0	1	14,3	6	85,7
Кўп сонли, n=11	23,4±1,3	1	9,1	4	36,4	6	54,5
Кўп жойли, n=10	21,4±1,2	1	9,1	4	36,4	5	45,5

Олинган маълумотлар натижасида биз Д витамини ва остеопонтин даражаси уролитиазнинг оғир клиник курсини ривожлантиришда муҳим рол ўйнашини ва литогенезда, айниқса кораллсимон ва кўп сонли тошларда муҳим аҳамиятга эга эканлигини аниқладик.

Барча беморларга 12-жадвалда келтирилган куйидаги хирургик муолажалар ўтказилди.

12-жадвал

Уролитиазли болаларда ўтказилган жарроҳлик аралашувлар сони ва хусусияти

Наименование оперативного лечения	ёши, йил					Жами
	1-3	3-7	7-12	12-15	15-18	
Пиелолитомия	9	11	4	3	2	29 (29%)
Нефролитотомия	4	6	5	1	3	19 (19%)
Нефролитотомия+уретеролитотомия	0	2	4	-	-	6 (6%)
Нефролитотомия+эпицистолитотомия	0	2	2	-	-	4 (4%)
Уретеролитотомия	0	2	4	2	2	10 (10%)
Эпицистолитотомия	1	5	1	1	0	8 (8%)
Уретероцистоскопия уретерни стентлаш	0	7	6	3	1	17 (17%)
Цистолитотрепсия сийдик пуфагидан тошни олиб ташлаш	1	6	0	0	0	7 (7%)
Жами:	18	46	23	8	5	100 (100%)

СТК билан касалланган 58 болада тошларнинг буйракда локализацияси аниқланди. Пиелолитотомия (29 бемор) ва нефролитотомияда (29 бемор) биз антеролатерал кесмадан фойдаландик, натижада кесма минималлаштирилди, жарроҳлик яраси ва органининг яхши кўриниши ва операциядан кейинги яранинг тез битишига олиб келди. Шунини таъкидлаш керакки, сурункали пиелонефрит барча беморларда, асосан, яширин босқичда аниқланган.

Солитар тошлар билан 7 ёшгача бўлган 16 болада жом тузилишининг аралаш ва экстраренал турида пиелолитотомия ўтказилди. 7 ёшдан ошган 9 бола орасида, жом нисбатан катта бўлганлиги сабабли, уни барча ҳолатларда бажариш мумкин эди. 7 ҳолатда жом-уретерал сегментида яққол

инфилтратив ва яллиғланиш жараёнлари ва жомнинг интраренал жойлашуви билан буйрак бўшлиғини дренажлаш учун универсал стент интраоператив тарзда ўрнатилди. Шундай қилиб, косача-жом тизимини санация қилиш учун ҳам энг яхши шароитлар яратилган. Нефролитотомия 29 болада жомнинг кичиклиги, жом тузилишининг интраренал турининг юқори частотаси ва КЖТда тошларнинг нисбатан каттароқ ўлчами туфайли тез-тез амалга оширилди. Солитар тошлар бўлса, 7ёшгача бўлган 10 болада жом тузилишининг интраренал тури билан нефролитотомия қилинган.

Нефролитотомия кораллсимон тошлари билан кўп сонли тошлар бўлган 3 болада болаларнинг ёши ва жом тузилиши туридан қатъи назар, гидрокаликоз мавжуд бўлганда барча ҳолатларда амалга оширилди. Жарроҳлик аралашув курси қуйидагича амалга оширилди: буйрак яраси ўрта ва юқори ёки ўрта ва пастки косачалар орасидаги пардаларни ажратиш орқали кенгайтирилди; буйракнинг барча косачаларида майда тошлар жойлашган ҳолларда, косачаларнинг булималари кесилиб шу билан 2 та еки 3та косачани бушлиги самарали кенгайтирилган. Шундай қилиб, юқори ва пастки косачалар тўлиқ очилмаган, фақат ўрта косачага улашган ён деворлари ажратилган.

Шу билан бирга, улар олиб ташлаш кетма-кетлигида қуйидаги тартибни кузатдилар. Дастлаб, барча кичик тошлар косачалардан олинган. Агар уларда кум ва шилимшиқ кўп бўлса, улар илиқ антисептик эритма орқали билан яхшилаб ювилган. Охирида, жомдан катта тош чиқарилади. Айнан шу кетма-кетликда хирургик пайтида конкрециялардан КЖТни санация қилиш сийдик йўлига кичик тошларнинг тушиши ва пастки сийдик йўллариининг обструкцияси эҳтимолини йўқ қилади.

Санация ва дренажнинг самарадорлиги клиник белгилар комплекси, лаборатория маълумотлари (умумий клиник, бактериологик, Д витамини даражаси) ва инструментал тадқиқотлар билан баҳоланди. Клиник самара сийдик синдромини тезроқ бартараф этилиши, қон тестларини нормаллашиши (лейкоцитоз ва ЭЧТнинг пасайиши) ва умумий аҳволи (2-кунда тана ҳарорати нормаллашиши, иштаҳа ошиши, умумий аҳволи яхшиланши) шаклида намоён бўлди. 5-6 кундан кейин буйракдаги патологик жараённинг оғирлигига қараб, кўп канали суғориш катетери олиб ташланди. Узоқ муддатли (6-12 ой) даврда сурункали пиелонефритнинг кучайиши 1-беморда кузатилди.

Ёш болалар нефротомияни катта ёшдаги болаларга караганда анча осон ўтказдилар, бу нефротомия пайтида кесишган буйрак томирларининг кичик калибри ва максимал эластиклиги, шунингдек уларнинг тез тромбози эҳтимоли билан изоҳланади. Бу операция пайтида ҳам, операциядан кейинги даврда ҳам қон кетишини камайтиришга ёрдам беради. Шу муносабат билан биз 5 ёшгача бўлган болаларда солитар ва кораллсимон тошлар билан нефролитотомиядан фойдаланишни тавсия этамиз.

Иккала буйракда тошлар мавжуд бўлганда, хирургик аралашувнинг устуворлиги обструктив жараёнларнинг оғирлик даражаси, яъни клиник, лаборатория ва инструментал кўрсаткичлар билан белгиланади. Икки томонлама уrolитиазли 5 бола орасида (8,6%), биринчи навбатда, операция беморнинг (4 бола) яққолроқ обструктив ҳодисалар ва айниқса яққол оғрик синдроми мавжуд бўлган томонида амалга оширилди. Яққол оғрик белгилари

бўлмаса, улар дастлаб яхши ишлайдиган буйракда (1 бола) бажарилган. Хирургик ёндашув пайтида муолажапайтида беморнинг ахволини ҳисобга олган ҳолда тошларнинг кўп жойли локализацияси бўлган 6 болага бир вақтнинг ўзида Нефро/пелолитотомия ва уретеролитотомия, 4 беморга пелолитотомия ва эпицистолитотомия ўтказилди.

СТК билан оғриган болаларда операциядан кейинги даврнинг силлик ўтишини таъминлаш учун, айниқса КЖТдаги реконструктив операциялар билан биргаликда, гомеостаз параметрларининг бузилишини тузатишга қаратилган интенсив терапия мажбурийдир. Биринчи 2-3 кун давомида узок муддатли аналгезиядан фойдаланиш муҳимдир.

Уретерда локализация қилинган тош 0,3 дан 0,5 см гача бўлган кичик ўлчамларда 17 беморда (уретер ю/3 – 2, уретер ў/3 – 1, уретер п/3 - 14), уретероцистоскопия сийдик йўлига ташқи стент ўрнатиш билан амалга оширилди, у олиб ташланганидан кейин тошларнинг ўз-ўзидан чиқиши қайд этилди.

10 ҳолатда анъанавий очик аралашувлар (уретеролитотомия) амалга оширилди. Қувук тошлари локализацияси бўлган 15 болага икки хил хирургик аралашуви ўтказилди: тош ўлчамлари 0,7 дан 1,0 см гача бўлган 7 беморга махсус цистоскопик қисқич билан цистолитотрипсия ўтказилди. 8 ҳолатда катта ва кўп конкрециялар билан очик цистолитотомия ўтказилди.

Клиник материални кейинги қиёсий таҳлил қилиш учун хирургик турига қараб сийдик пуфаги ва сийдик пуфагида конкрементлар локализацияси бўлган барча беморлар икки гуруҳга бўлинган. А гуруҳи уролитларни эндоскопик олиб ташлаган 17 боладан иборат эди; анъанавий (очик) жарроҳлик амалиётини ўтказган 10 бемор Б гуруҳига киритилган.

Таққосланган гуруҳларда қон йўқотиш таҳлили шуни кўрсатдики, А гуруҳида қон йўқотиш Б гуруҳига нисбатан 4,4 баравар кам ($P < 0,001$).

Кўпқаррали оптик катталаштиришдан фойдаланиш, эндохирургик пайтида тўқималар билан янада нозик ишлаш туфайли аралашув давомийлигини оширмасдан операция ичидаги қон йўқотиш даражасини камайтириш мумкин эди.

13-жадвал

Таққосланган гуруҳларда операциядан кейинги асоратланмаган даврнинг хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Текширилганларнинг гуруҳлари		Маълумотлар ишончилиги, P
	А гуруҳи	Б гуруҳи	
Аналгезия давомийлиги, сут.	2,1±0,05 (2-3)	3,6±0,2 (3-4)	<0,05
Қувукни дренажлаш муддати, сут.	5,0±0,07 (5-5,5)	6,1±0,12 (5-7,5)	<0,05
Касалхона ичи даври, сут.	5,0±0,06 (5-5,5)	7,5±0,1 (6-9)	<0,01

Иккала гуруҳдаги операциядан кейинги эрта давр аналгезия давомийлиги, антибактериал терапия, сийдик пуфагини катетеризация қилиш давомийлиги, шунингдек, шифохона даврининг давомийлиги билан фарқ қилган (13-жадвал). Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, А гуруҳидаги аналгезия давомийлиги Б гуруҳига нисбатан 1,7 баравар камайди

($P < 0,05$). Шунингдек, А гуруҳида сийдик пуфагини дренажлаш вақти 1,2 барабар камайган ($P < 0,05$).

Операциядан кейинги дастлабки даврда барча беморларга инфузион, антибактериал, симптоматик терапия ва мультимодал аналгезия ўтказилди. Антибактериал терапиянинг давомийлиги иккала гуруҳда ҳам бир хил, чунки у жарроҳликнинг травматик табиати билан эмас, балки ички дренаж давомийлиги билан белгиланади.

А-гуруҳда шифохона даври $5,0 \pm 0,06$ кун давом этди, очик операция амалга оширилгандан сўнг, беморлар сезиларли даражада кўп $7.5 \pm 0,1$ кун давомида касалхонага ётқизилди. ($P < 0.01$). Шундай қилиб, уретер ва сийдик пуфаги тошлари бўлган болалар учун тавсия этилган усул бўйича оптималлаштирилган эндоскопик хирургик аралашуви операция давомийлигини $35,2 \pm 2,3$ дақиқадан $12,5 \pm 0,12$ дақиқагача қисқартиришга, кон йўқотишининг $14,4 \pm 0,2$ мл дан $3,3 \pm 0,04$ мл гача пасайишига, хирургик аралашув вақтининг қисқаришига, қувукни дренажлаш $6,1 \pm 0,12$ кундан $5 \pm 0,07$ кунгача ва операциядан кейинги касалхона даври $7,5 \pm 0,1$ кундан $5,0 \pm 0,06$ кунгача камайишига ёрдам берди.

Олинган маълумотлар эндоскопик аралашувлар очик реконструктив операцияларга қараганда анча кам шикаст етказишини тасдиқлайди, бу одатда эндохирургиянинг афзаллиги ҳисобланади.

Операциядан кейинги бевосита давр А гуруҳидаги 1 беморда (5,6%) ва Б гуруҳидаги 1 беморда (11,1%) ўткир пиелонефритнинг пайдо бўлиши билан тавсифланади, бу антибактериал ва инфузион терапияни тайинлашни талаб қилади. Операциядан кейинги даврда иккала гуруҳда ҳам сийдик йўллари инфекцияси эҳтимоли бўйича статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқ эди ($P > 0,05$), аммо Б гуруҳида тарқалиш тенденцияси ҳали ҳам мавжуд эди.

Операциядан кейинги узоқ муддатли даврларда, А гуруҳида 12 ойгача бўлган кузатув динамикасида барча беморларда юқори сийдик йўллари уродинамикаси тикланиши қайд этилди: сийдик йўллари диаметри ўртача $88,22 \pm 7,03\%$ га, жом-ўртача $81,22 \pm 7,26\%$ гача камайди. Шу билан бирга, буйрак паренхимасининг прогрессив ўсиши беморларнинг ўртача $83,72 \pm 8,12$ (55 дан 99% гача) $94,4\%$ ни ташкил этди.

Б гуруҳида узоқ муддатли натижалар, сийдик йўллари диаметри 10 беморда ўртача $86,18 \pm 6,42\%$ га, жом эса ўртача $79,31 \pm 9,04\%$ га камайди. Шу билан бирга, буйрак паренхимасининг прогрессив ўсиши 8 беморда ўртача $79,42 \pm 9,82$ (58 дан 97.8% гача) аниқланди.

Эндоскопик операцияларнинг олинган натижалари фақат эндоскопик аралашувларга хос бўлган паст травматиклиги билан, илгари фақат очик операцияларга хос бўлган юқори даволаш самарадорлигига эришиш имкониятини исботлайди. Операцияларнинг узоқ муддатли натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, пастки сийдик йўллари тошларининг қайталанишининг энг кўп сони очик хирургик аралашувлардан сўнг 2 (22,2%) беморда қайд этилган.

Уролитиазли касал болаларни метафилактикаси ва диспансер кузатуви тамойиллари. Мураккаб уролитиазнинг метофилактикаси бўйича биз ишлаб чиққан режа буйраклардаги яллиғланиш жараёнини икки

томонлама шикастланишларида ҳам, бир томонлама уrolитиазда ҳам йўк қилишдир.

Метафилактиканинг моҳияти буйрак фаолиятини тиклаш, орган склерозининг олдини олишдир. Уролитиазнинг метафилактикаси узоқ вақт давомида амалга оширилади, унинг самарадорлиги доимий равишда кузатилиши ва созланиши керак. Бундай ҳолда, буйрак тошларининг шаклланиши учун хавф омиллари ҳам, буйракларнинг функционал ҳолати ҳам ҳисобга олинади. Уролитиазда метафилик тадбирларнинг даражаси ва давомийлигини аниқлашнинг асосий мезонлари буйрак етишмовчилигининг оғирлиги: КП, КГ босқичи ва уларнинг комбинацияси, шунингдек СБК босқичи. Статистик жиҳатдан аҳамиятли хусусиятларга асосланиб, реабилитация потенциални балли баҳолаш ишлаб чиқилган (14-жадвал).

14 -жадвал

СТК билан касалланган болаларнинг реабилитация салоҳиятини балларда баҳолаш

Мезонлар	Баллар		
	1	2	3
Ёши	15-18ёш	8-14 ёш	7ёшгача
Келгандаги ҳолати	Енгил	Ўрта-ўғир	Оғир
Оғриқ синдроми мавжудлиги	Йўк	Суст намоён бўлган	Яққол
Уролит турлари	Солитар	Кораллсимон Кўп сонли	Кораллсимон + кўп сонли Кўп жойли
Уролитлар локализацияси	Уретра	Уретер ва кувук	Буйраклар
Тош ўлчамлари	>0,7 мм	0,8-1,0	1,0 мм дан кўп
СБК мавжудлиги	I- II босқич	III босқич	IV босқич
Жарроҳлик аралашувларининг давомийлиги	10-15 минут	20-30 минут	35-40 минут
Генетик маркерлар	VDR гени ff генотиби, Фетуин гени C/C генотиби, остеопонтин гени C/C генотиби ва урокиназа гени C/C генотиби	Урокиназа гени СТ+Т/Т генотиби Фетуин гени C/G генотиби	VDR гени Ff+FF генотиби, остеопонтин гени C/T+Т/Т генотиби
Д витамини миқдори	25 нг/мл ≤ витамин Д ≤ 50 нг/мл	Витамин Д >25 нг/мл	Витамин Д <25 нг/мл
Остеопонтин миқдори	8,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 10 нг/мл	>10,0 нг/мл	<10,0 нг/мл

Олинган вариация қаторларини талқин қилишда биз реабилитация потенциалининг кўрсаткичларини аниқладик: Юқори реабилитация салоҳияти – (ЮРС) - 10 баллгача; Ўртача реабилитация салоҳияти (ЎРС) 11-20 балл; Паст реабилитация салоҳияти (ПРС) – 21-30 балл.

Реабилитация потенциалининг даражаси ва мазмунини ҳисобга олган ҳолда, шифокор реабилитация прогнозини ўрнатиши ва даволаш ва профилактика дастурини ишлаб чиқиши мумкин. СТК билан касалланган

болаларни диспансер мониторингини режалаштириш ва амалга оширишга табақалаштирилган ёндашув таклиф этилди. Уролитиазни хирургик йўли билан даволашдан сўнг тўғри реабилитация даволаш натижаларини яхшилаши ҳамда келажакдаги харажатларни камайтириши мумкин.

Кўрсатилган реабилитация салоҳиятига мувофиқ реабилитация йўналиши шакллантирилади (ёки индивидуал ёрдам ва реабилитация дастури, индивидуал реабилитация картаси ва бошқалар.).

ПРС ли болалар учун реабилитация чораларига Д витамини терапевтик ёш дозасига киритилиши билан табақалаштирилган метафилактикаси киради. Диспансерни кузатиш динамикаси камида 5 йил. ЎРС ли болалар учун реабилитация чораларига Д витаминини терапевтик ёки профилактик ёш дозасига киритиш билан юқорида айтиб ўтилган метафилактик тадбирларни ўз ичига олади. Диспансерни кузатиш динамикаси 3-4 йил. ЮРСли болалар учун реабилитация чораларига ёшига мос профилактик дозада Д витамини кўшилиши билан табақалаштирилган метафилактикани ўз ичига олади. Диспансерни кузатиш динамикаси камида 2 йил.

Болаларда уролитиазни хирургик даволашнинг яқин ва узок муддатли натижалари. Д витамини метафилактикаси комплексига киритиш самарадорлигини баҳолаш учун беморлар клиник, ёш ва жинс кўрсаткичларидаги эквивалентлигини ҳисобга олган ҳолда икки гуруҳга бўлинган.

Биринчи гуруҳга (таққослаш гуруҳи, ТГ) анъанавий даволанишни (антибактериал терапия, уросептиklar, физиотерапия усуллари, умумий кувватловчи терапия) хирургик усули билан биргаликда олган 50 бола киради..

Иккинчи гуруҳ (асосий гуруҳ, АГ) 50 бемордан иборат бўлиб, улар хирургик усули билан бирга уролитиазнинг дифференциацияланган метафилактик чора-тадбирлари комплексига Д витамини олган. Уролитиаз бўлса, болаларнинг жисмоний фаоллиги интенсивлигига ва атроф-муҳит хароратининг таъсирига қараб, истеъмол қилинадиган суюқлик миқдори 1,5-2 литр орасида ўзгариши керак. Кўп суюқлик ичиш режими кунлик суюқлик миқдорини (1,73 м2 тана юзаси/кунга 2 литр) кун давомида тенг равишда тақсимланишини ва мажбурий сийиш режимини (хар 2-6 соатда) таъминлайди.

Касалхонага ётқизилганида протеинурия, пиурия, бактериурия, қоннинг лейкоцитози ва ЭЧТ тезлашув даражаси кўрсаткичлари таққосланган гуруҳларда ўхшашлиги аниқ сезилади. Д витамини кўшмасдан анъанавий терапияни олган уролитиазли болаларнинг назорат гуруҳида операциядан кейинги даврда сийдик синдромининг суст йўқолиши қайд этилди. Шунингдек, операциядан 7-14 кун ўтгач, протеинурия 30 (60%), лейкоцитурия - 26 (52,0%), бактериурия - 15 (30,0%) беморларда аниқланди. Гемодинамик параметрлар 14 (28,0%) болаларда лейкоцитоз ва 27 (54,0%) болаларда тезлашган ЭЧТ билан тавсифланган.

Шундай қилиб, реабилитация потенциали мезонларини ҳисобга олган ҳолда дифференциал метафилактикаси ва Д витамини кўшилган болаларда уролитиазни комплекс хирургик даволаш самарали бўлиб, касалликнинг қайталаниши ривожланишининг пасайишига ёрдам беради.

ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) учун «Клиник ва генетик хусусиятларига қараб болаларда сийдик тош касаллигини хирургик даволашни оптималлаштириш» мавзусидаги диссертация устида олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Болаларда уролитиазнинг ривожланишида сийдикдаги дисметаболик касалликлар турига қараб генетик белгилар Д витамини рецепторлари, остеопонтин, урокиназа ва фетуин-А генларининг полиморфизмлари ҳисобланади.

2. VDR генининг (F/f+FF генотиби) FokI ва остеопонтин генининг rs2853744 полиморфизмлари (G/T+T/T генотиби), шунингдек Д витамини – 20 нг/мл ≤ Д витамини ≤ 25 нг/мл ва зардоб остеопонтини – 10,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 12,02 нг/мл болаларда уролитиаз рецидиви ривожланишининг белгиларидир.

3. Уретер ва сийдик пуфаги уролитлари бўлган болалар учун тавсия этилган усул бўйича эндоскопик аралашувни ўтказиш операция давомийлигини 35,2±2,3 дақиқадан 12,5±0,12 дақиқагача қисқартиришга, қон йўқотилишини 14,4 ± 0,2 мл дан 3,3±0,04 мл гача камайтиришга, сийдик пуфагини дренажлаш вақтини 6,1±0,12 кундан 5 ± 0,07 кунгача ва операциядан кейинги касалхона даврини 7,5±0,1 кундан 5,0±0,06 кунгача қисқартиришга ёрдам берди.

4. Уролитиаз билан касалланган болаларда молекуляр генетик белгилар, Д витамини ва остеопонтин даражасининг ассоциациясини аниқлаш, шунингдек, Д витаминини СТКни хирургик даволашнинг комплекс схемасига киритиш яхши натижаларни 60% дан 80% гача оширишга, қониқарли натижаларни 26% дан 14% гача ва қониқарсиз –2,3 марта (14% дан 6% гача) таққосланган гуруҳларда камайтиришга имкон берди.

5. Реабилитация салоҳиятининг ишлаб чиқилган мезонлари операциядан кейинги даврда уролитиазли болаларни диспансер мониторингини режалаштириш ва амалга оширишга дифференциаллашган ёндашиш имкониятини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ПУЛОТОВ ПАРВИЗ АМРИДДИНОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С
МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

**14.00.35 – Детская хирургия
14.00.09 - Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за № В2022.1.PhD/Tib2576.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации доступен на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на сайте Ученого совета (www.sammi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Юсупов Шухрат Абдурасулович
доктор медицинских наук, доцент.

Зуфаров Азиз Алимджанович
доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Гафуров Адхам Анварович
доктор медицинских наук, профессор.

Шаринова Олия Аскарвна
доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация:

Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

Защита диссертации состоится на заседании Ученого совета при Самаркандском государственном медицинском университете DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 в 2024 году «___» _____ часов _____. (Адрес: г. Самарканд, ул. М.Улугбека, 70А Специализированная детская хирургическая клиника СамГМУ, 18 Тел./факс: (+99866) 233-58-92; 2337903 (366); e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № ____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, 18. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан _____ 2024 года.

(протокол рассылки № ____ от _____ 2024 года).



А.М. Шамсиев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.З. Шодикулова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Ж.О. Атакулов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Во всем мире в последние годы эпидемиологические исследования показывают, что отмечается значительное увеличение частоты заболеваний органов мочевой системы у детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) частота заболеваемости уролитиазом у детей возростала на 6-10% ежегодно в течение последних 20 лет в Соединенных Штатах, по оценкам современной среднегодовой заболеваемости от 36 до 57 в год на 100 000 детей. Поскольку до 40% у детей диагноз ставится случайно (например, после первой или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей) из-за высокой доли неспецифических симптомов, точная частота может быть недооценена...»¹. На сегодняшний день рост числа заболеваемости уролитиазом, особенно среди детей, недостаточная изученность патогенетических механизмов, особенности клинического течения, частые рецидивы и осложнения обуславливают необходимость совершенствования его ранней диагностики и хирургической тактики.

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 диагностики и лечения. В случаях имеющегося уролитиаза, исследование ассоциации молекулярно-генетических маркеров с рецидивирующими формами МКБ, а также установление фармакогенетических взаимодействий будет способствовать более эффективной послеоперационной метафилактики уролитиаза. В связи с этим, проведение научных исследований по изучению генетических маркёров предрасположенности к развитию уролитиаза и совершенствование хирургического лечения имеет немаловажное значение.

В нашей Республике 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 изучать клинико-генетические особенности

¹ Penido MG, Alon US. Infantile urolithiasis. // *Pediatr Nephrol.* 2021 May;36(5):1037-1040.

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

мочекаменной болезни у детей и осуществлять мероприятия, направленные на предупреждение осложнений, а также последующее повышение эффективности хирургического лечения, снижение инвалидности и улучшение качества жизни детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы» и № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертация выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Во всем мире учеными достигнуты масштабные успехи в диагностике и лечении уролитиаза, как широко распространенной во всем мире патологии, встречающейся на всех континентах и климатических зонах, в каждой расе и народности, в каждой стране с любым уровнем экономического развития (Bacallao-Méndez RA, 2021, Gadzhiev N, 2021, Kachroo N., 2021). Около 2% всего мирового населения минимум единожды испытали симптоматику этой патологии на себе, зачастую в возрасте 20-30 лет (Nerli R.B., 2021, Kachroo N., 2021). Этиология и патогенез МКБ до настоящего времени полностью не исследованы, а множество теорий лишь объясняют некоторые звенья патогенеза этого заболевания, остается открытым вопрос о взаимодействии факторов риска (Riley M.J., Kim H., 2021) и этиологических предикторов, постоянных или периодически влияющих, например, пусковых механизмов (Taylor E.N., Ferraro P.M., 2017).

В Узбекистане проведены ряд научных работ по исследованию ведущих факторов уролитиаза, таких как: «наследственный (68%) и экологический (86%) факторы, недоношенность (16%), воздействие токсических веществ на организм матери до и во время беременности (курение, работа на токсических производствах) – 32%, осложненное ее течение (токсикоз, гестоз) – 31% (Дехканов К.А., Утегенов Н.У., Шагиязова Л.М., Реймбергенова С.Т., 2016), а количество и качество потребляемой в пищу воды, характер молочного вскармливания детей, сроки введения прикорма увеличивают риск развития уролитиаза (Шарипов А.М., Артикова М.А., Хамзаев К.А., 2018; Шамсиев А.М., 2021)».

Молекулярно-генетический способ прогнозирования возникновения уролитиаза позволяет выявлять предрасположенность к заболеванию в любом возрасте, практически с рождения человека, так как генотип конкретного индивида не меняется в течение жизни. Кроме того, предрасположенность к заболеванию может быть установлена с помощью указанного способа при отсутствии каких-либо клинических или биохимических проявлений, то есть на самом раннем доклиническом этапе развития патологии. Значит, чем раньше будет выявлено наличие генетического маркера, тем надежнее и своевременнее окажутся мероприятия по предупреждению заболевания.

В случаях уже имеющегося уролитиаза, исследование ассоциации молекулярно-генетических маркеров с рецидивирующими формами МКБ, а также установление фармакогенетических взаимодействий будет способствовать более эффективной послеоперационной метафилактики уролитиаза.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета в соответствии с тематическим планом «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2020-2023 гг.) за номером № 01980006703.

Цель исследования: улучшение результатов хирургического лечения уролитиаза у детей в зависимости от клинико-генетических особенностей.

Задачи исследования:

оценить распределение генотипов полиморфных маркеров генов витамина Д, остеопонтина, урокиназы и фетуина-А ассоциированных с развитием уролитиаза у детей;

установить медико-генетические и клинико-лабораторные маркеры развития рецидивов уролитиаза у детей;

изучить эффективность предложенных методов хирургического лечения, оптимизированной метафилактики и диспансерного наблюдения детей с уролитиазом;

разработать критерии реабилитационного потенциала детей с МКБ на этапах диспансерного наблюдения.

Объектом исследования послужили 100 детей с уролитиазом в возрасте от 8 месяцев до 18 лет, находившихся на лечении в Специализированной детской хирургической клинике Самаркандского государственного медицинского университета (главный врач – профессор Ж.А. Шамсиев).

Предметом исследования явились венозная кровь и её сыворотка, а также моча для лабораторных исследований.

Методы исследования. В диссертации использованы анамнестические, клинические, лабораторные, биохимические,

иммуногенетические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлено, что у детей в узбекской популяции носители генотипов Ff+FF гена VDR, генотипов TT+CT гена урокиназы и генотипа GG гена остеопонтина имеют высокую предрасположенность к развитию мочекаменной болезни;

доказано, что в развитии тяжелого течения мочекаменной болезни у детей прогностическими маркерами являются генотипы F/f+FF гена VDR Fok I и генотипы G/T+ T/T гена остеопонтина (rs2853744);

доказано, что уровень витамина D менее 20 нг/мл и уровень сывороточного остеопонтина менее 10,0 нг/мл являются маркерами рецидива мочекаменной болезни у детей;

оптимизирована тактика оперативного лечения уролитиаза применением эндоскопического метода удаления камней в нижних мочевыделительных путях в зависимости от молекулярно-генетического статуса детей с мочекаменной болезнью.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выделены основные полиморфные маркеры генов витамина D, остеопонтина, урокиназы, фетуина-А на основании изучения генетического материала у больных с МКБ и здоровых детей;

установлены медико-генетические и лабораторные маркеры развития рецидивов, ответственных в патогенезе её развития и оказывающих значимое воздействие на возможность рецидивирования;

выработаны новые подходы к метафилактике больных детей с уролитиазом, что позволило разработать критерии реабилитационного потенциала детей с МКБ после хирургического лечения на этапах диспансерного наблюдения.

Достоверность результатов исследования обосновывается использованием объективных критериев оценки состояния детей, современных методов диагностики, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа исследования, достаточным количеством материала, сопоставлением результатов исследований с проведенными за рубежом и в нашей стране, а также подтверждением результатов уполномоченными государственными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении клиничко-генетических особенностей развития уролитиаза у детей, что позволит повысить эффективность прогнозирования риска развития его рецидива. Полученные результаты проведенных комплексных клиничко-генетических методов исследования позволили выявить новые

аспекты патогенетических механизмов развития и рецидивирования уролитиаза у детей.

Практическая значимость работы заключается в оптимизации тактики оперативного лечения уролитиаза у детей с учётом молекулярно-генетического статуса пациентов, а также в уменьшении рецидивов за счет раннего эффективного выявления маркёров предрасположенности к нему с последующей более эффективной послеоперационной метафилактикой уролитиаза. Разработанные критерии реабилитационного потенциала детей с уролитиазом после хирургического лечения могут быть рекомендованы для врачей на этапах диспансерного наблюдения.

Внедрение результатов исследования. Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность Самаркандского (приказ № 41/4 от 07.03.2024 года) и Хорезмского (приказ № 142-I от 01.07.2024 года) областных многопрофильных детских медицинских центров.

Достигнутые результаты социальной эффективности позволили снизить количество случаев мочекаменной болезни у детей, прогнозировать ее возникновение, улучшить качество жизни больных детей, снизить потребность в длительной госпитализации и хирургическом лечении.

Экономическая эффективность в размере 1 834 000 сум достигнута при использовании рекомендованного оптимизированного метода хирургического лечения.

Внедрение научных разработок в другие лечебно-профилактические учреждения по теме «Способ прогнозирования развития рецидивов мочекаменной болезни у детей с учетом медико-генетических и клинко-лабораторных маркеров» утверждено на Научно-техническом совете при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (заключение № 05 от 26 августа 2024 г.).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4-х научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканской.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 журнальных статей, из них 6 в республиканских и 1- в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В главе **Введение** обосновывается актуальность и востребованность диссертации, сформулированы цели и задачи, объект и предмет, соответствие исследования приоритетам науки и техники страны, доказывається достоверность результатов, особенности и практические результаты, апробация и публикация результатов исследований, а также информация о структуре диссертации.

Первая глава диссертации под названием **«Современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения и молекулярно-генетические основы мочекаменной болезни у детей (обзор литературы)»** посвящена анализу научных работ по диагностике и лечению МКБ у детей. Особое внимание уделяется исследованиям по молекулярно-генетическим основам уролитиаза. Отдельный раздел главы посвящен методам лечения мочекаменной болезни в зависимости от различных факторов возникновения и течения уролитиаза. Отражаются нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Общая характеристика клинических наблюдений и методы исследования»**, дано описание объекта исследования, клинико-функциональных методов и методических подходов, обеспечивающих достижение цели и решения поставленных задач. 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 2020 годы.

Работа выполнялась в три этапа. На первом этапе для оценки распространённости и частоты рецидива уролитиаза, нами был проведён ретроспективный анализ 356 историй болезни детей в возрасте от 1 года до 18 лет прооперированных по поводу МКБ в период с 2008 по 2012 гг. Из них у 238 пациентов были изучены отдалённые результаты (от 1 до 5 лет) лечения.

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

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

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

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

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

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

Иммуногенетическое исследование проводилось 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 собрана в 0,5 мл раствора цитрата натрия и хранилась при температуре -20°C . Были проанализированы полиморфизмы следующих генов: VDR (Fok-I), урокиназы (3'-UTR T/C), Фетуина (766C/ G) и Остеопонтина (rs2853744).

Диагностическая эффективность определялась с вычислением чувствительности, диагностической точности и специфичности.

Результаты статистической обработки полученных результатов проводили методом вариационной статистики на компьютерной программе "Excel" с вычислением средней арифметической (M), её ошибки (m), среднего квадратичного отклонения (σ). Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента (t).

В третьей главе диссертации **«Изучение распределения и влияния генотипов полиморфных маркеров генов на развитие, клинико-функциональные особенности течения и рецидивы уролитиаза»** были приведены результаты генетических исследований, направленных на поиск ассоциаций мочекаменной болезни и ее рецидивов с полиморфными вариантами генов. Не менее важным является установление генетических факторов риска его рецидивирования.

Результаты первого этапа исследования показали, что из общего количества 356 детей прооперированных по поводу МКБ, при изучении отдалённых результатов в сроки от 1 до 5 лет у 238 детей рецидивный уролитиаз выявлен у 109 (45,9%) пациентов.

На втором этапе при динамическом наблюдении 100 больных детей с МКБ в течение 10 лет рецидивы были выявлены у 12 пациентов, что составило – 12,0%. Рецидивы возникали в период от 1 года до 10 лет, так от 1 года до 2 лет – у 1 ребенка, от 3 до 5 лет – у 5 детей и от 6 до 10 лет – у 6 детей.

Аллельный вариант VDR*F*f был ассоциирован с частотой 74% с проявлениями уролитиаза у исследованной группы пациентов, частота встречаемости *f аллеля в исследовательской группе составила 119 против частоты *F-аллеля 81 (табл. 1).

Таблица 1

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

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

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

Частота встречаемости *f и *F аллелей в исследовательской группе пациентов составляла 59,5 % и 40,5%, в контрольной выборке 72,0% и 28,0% соответственно. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития МКБ у носителей *F аллеля был достоверно в 1,8 раза выше, чем у носителей аллеля *f ($\chi^2=6,8$; $P=0,01$; $OR=1,8$; 95% CI 1,14- 2,7).

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

Показатель соотношения шансов OR составил <1 ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=0,5$; 95% CI 0,30- 0,95), что делает генотип гомозиготный f/f - генотип по полиморфному маркеру Fok I гена VDR маркером пониженного риска развития МКБ у детей (протективный эффект), тогда как гомозиготный FF - генотип по полиморфному маркеру Fok I гена VDR является неблагоприятным генотипом и увеличивает риск развития уролитиаза в 3 раза ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$; $OR=2,5$; 95% CI 1,0- 6,01). Сравнительный анализ распределения частот сочетаний генотипов FF+F/f Fok I гена VDR также констатировал статистически достоверные различия в исследовательской группе и контроля (80,0% и 28,0% соответственно; $\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=1,9$; 95% CI 1,04-3,31) (рис. 1).

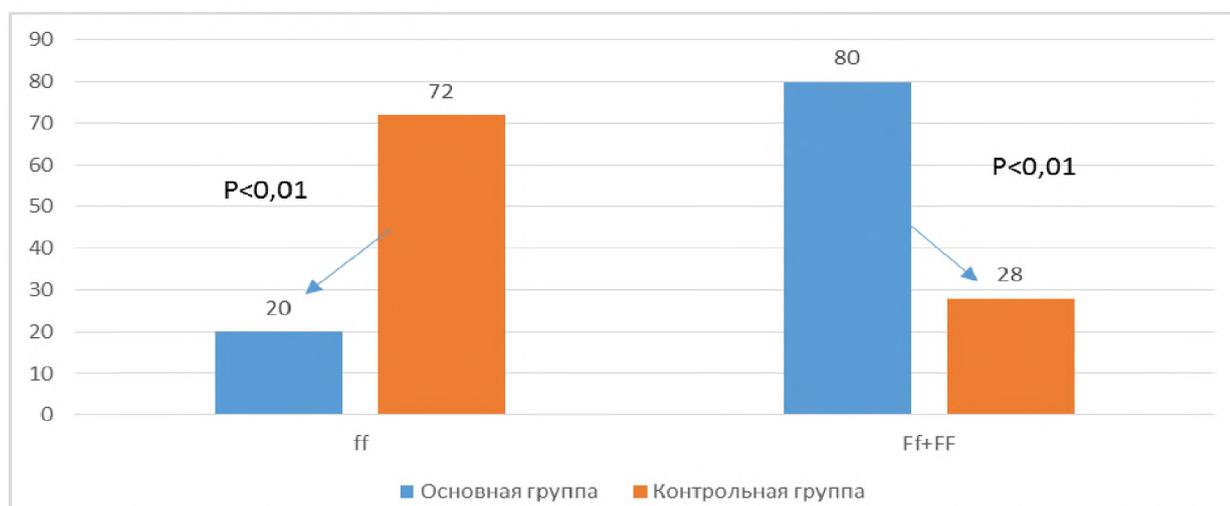


Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфизма FokI гена VDR в контрольной группе и у больных МКБ

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

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

Так же нами было проанализировано наличие генетических ассоциаций генотипов гена VDR в зависимости от обменных процессов камнеобразующих веществ у детей с уролитиазом (табл. 2).

Таблица 2

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

Вид дисметаболических нарушений	f/f, n=20		Ff+FF, n=80		Статистические данные
	n	%	n	%	
оксалатурия, n=62	2	10,0	60	75,0	$\chi^2=2,7$; P=0,1; OR=2,2; 95% CI 0,84- 5,87
уратурия, n=19	9	45,0	10	12,5	* $\chi^2=4,8$; P=0,03; OR=0,5; 95% CI 0,26- 0,94
фосфатурия, n=5	2	10,0	3	3,8	* $\chi^2=4,7$; P=0,03; OR=2,0; 95% CI 1,06- 3,84
смешанная, n=14	7	35,0	7	8,7	* $\chi^2=5,9$; P=0,01; OR=1,8; 95% CI 1,11- 2,85

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

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

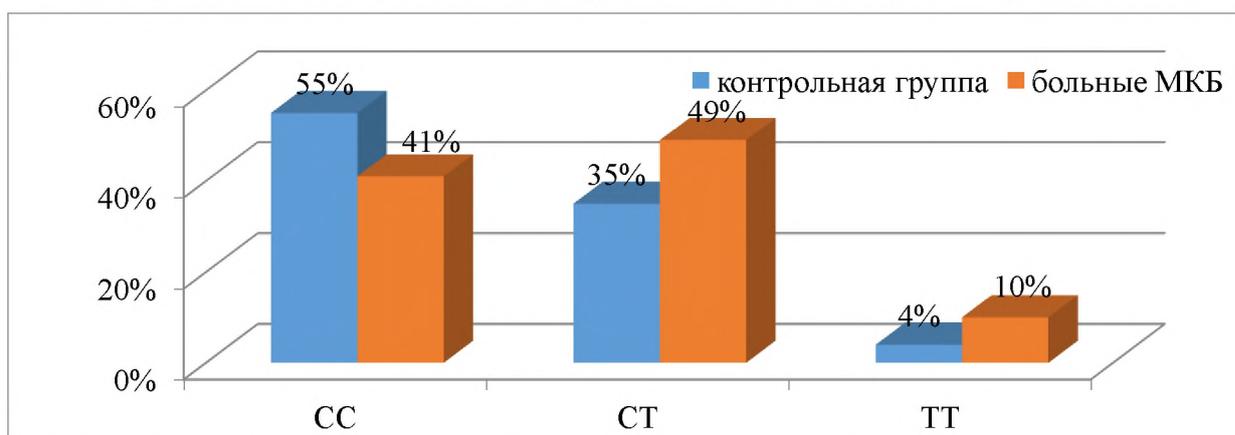


Рис. 2. Распределение частот генотипов полиморфизма гена урокиназы в контрольной группе и у больных МКБ

При анализе распределения вариантных генотипов полиморфизма 3'-UTR T/C гена урокиназы было установлено статистически значимое $p=0,03$ по общей модели наследования, $p=0,01$ по доминантной модели

наследования, увеличение частоты встречаемости монозигот Т/Т и гетерозигот С/Т у больных по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля (рис. 2).

Частота встречаемости монозигот Т/Т у детей с МКБ в 2,5 раза чаще чем у детей контрольной группы ($\chi^2=6,77$; OR-2,50; $p=0,03$). Детей с гетерозиготным генотипом С/Т в исследовании выявлялись в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=6,77$; OR-1,62; $p=0,03$). Доминантной моделью исследования для детей с МКБ является С/Т+Т/Т с достоверным превалированием генотипа Т/Т гена Урокиназы.

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

Таблица 3

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

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

Таким образом, полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что генетические варианты полиморфизма гена урокиназы маркируемого как 3'-UTR Т/С вносят вклад в детерминацию нарушений способствующих развитию уролитиаза у детей. Было обнаружено, что при носительстве гетерозиготного С/Т генотипа и гомозиготного Т/Т генотипа полиморфизма гена урокиназы, у детей с МКБ в моче установлена более высокая концентрация уратов.

У детей с МКБ частота встречаемости монозигот G/G отсутствует, а гетерозиготный С/G вариант встречается в 22% случаях, что в 1,5 раза чаще, чем в контроле ($\chi^2=6,77$; OR-2,50; $p=0,03$). Детей с гетерозиготным генотипом С/G в исследовании выявлялись в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе ($\chi^2=1,56$; OR-0,63; $p=0,46$).

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

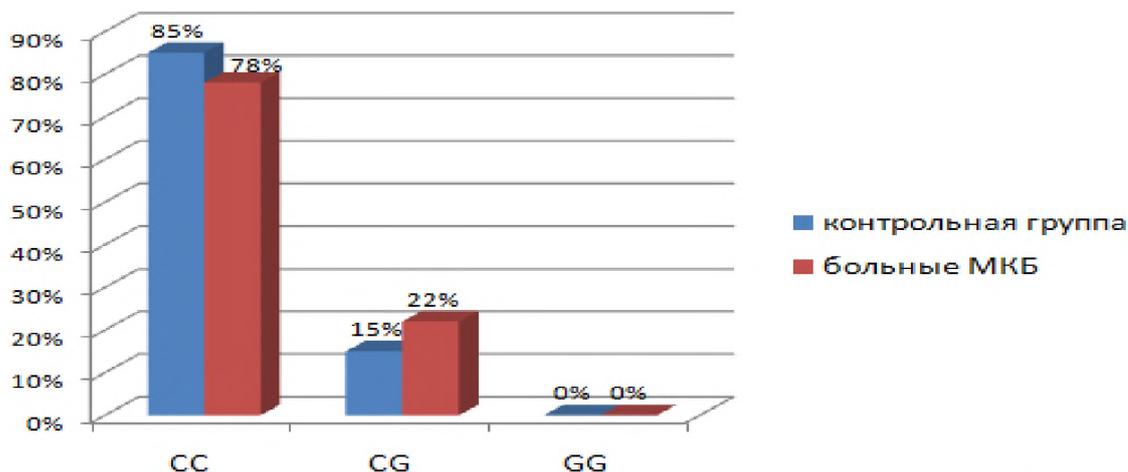


Рис. 3. Распределение частот генотипов полиморфизма 766 C/G гена фетуина в контрольной группе и у больных с МКБ

Таким образом, для развития уролитиаза полиморфизм 766 C/G гена фетуина не играет основную медико-генетическую роль в патогенетическом механизме развития данной патологии. Вероятно, молекулы и белки 766 C/G гена фетуина участвуют в ингибировании нежелательного перенасыщения и кристаллизации оксалата кальция. Кроме того, фетуин также является мощным ингибитором кальцификации сосудов, и эта активность белка частично обусловлена образованием фетуин-минерального комплекса. Он обратимо образует комплексы с кальцием и фосфором и увеличивает их растворимость в сыворотке крови (табл. 4).

Таблица 4

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

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

Как видно из представленных данных гетерозиготный полиморфизм C/G 766 C/G гена фетуина достоверно чаще встречается у детей с высокой концентрацией в моче фосфора ($\chi^2=7,81$; OR-2,68; $p=0,03$) и при смешанных формах уролитиаза у детей ($\chi^2=5,48$; OR-2,04; $p=0,01$). При высоком содержании мочевой кислоты у детей с МКБ регистрируются в большинстве случаев монозигота C/C полиморфизма 766 C/G гена фетуина.

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

При анализе распределения вариантных генотипов полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина в контрольной группе и у больных МКБ было установлено статистически значимое ($p=0,03$ по общей модели наследования, $p=0,008$ по рецессивной модели наследования) увеличение частоты

встречаемости монозигот G/G у больных (53%) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля (34%). Так же нами было проанализировано наличие генетических ассоциаций генотипов гена остеопонтина в зависимости от дисметаболических нарушений у детей с уролитиазом (табл. 5).

Таблица 5

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

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

Как видно из представленных данных при наличии у ребенка с МКБ монозиготы G/G полиморфизма гена остеопонтина в 58,5% случаях встречается оксалатурия, тогда как в наименьшем проценте фосфатурия – 3,8%, а в 17,0% - смешанный. При гетерозиготном G/T полиморфизма гена остеопонтина в 72,2% случаях отмечается оксалатурия, в наименьшем проценте фосфатурия (5,6%). Уратурия в большинстве (36,4%) случаев отмечается при наличии монозиготы T/T полиморфизма гена остеопонтина у детей с уролитиазом, по отношению к другим генотипам полиморфизма гена остеопонтина.

Таким образом, в узбекской популяции генотипы Ff+FF гена VDR, генотипы TT и CT гена урокиназы и генотип GG гена остеопонтина являются генетическими маркерами предрасположенности к развитию уролитиаза в зависимости от дисметаболических нарушений в моче. Отдельно хочется выделить гетерозиготный полиморфизм C/G 766 C/G гена фетуина, который достоверно чаще встречается у детей с высокой концентрацией в моче фосфора и при смешанных формах уролитиаза.

В результате проведенного анализа медико-генетических исследований дети с уролитиазом (n=100) были выделены в две группы. Первую группу составили 80 пациентов с доминантной моделью наследования; вторую группу – 20 детей без доминантной модели наследования (табл. 6).

Таблица 6

Распределение детей с МКБ в зависимости от выявленных неблагоприятных генотипов

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

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

Изучение анамнестических данных по наследственной отягощенности показал, что в первой группе отягощенность по МКБ составила 37,5% (30 из 80), при этом по материнской линии наиболее чаще 60,0% (18 из 30 родителей). Во второй группе наследственная отягощенность по уролитиазу среди родственников первой линии родства отмечалась в 2 раза реже и составила 15% (3 из 20; $P < 0,05$).

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

Встречаемость жалоб среди пациентов в обеих группах представлена в таблице 7.

Таблица 7

Встречаемость жалоб среди пациентов исследуемых групп

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

Как видно из представленных данных, дети с МКБ и наличием неблагоприятных генотипов достоверно чаще предъявляли жалобы на боли в животе и пояснице ($P < 0,05$), макрогематурия ($P < 0,01$) и дизурический синдром ($P < 0,01$).

Проведен анализ характерных медико-генетических маркеров при развитии рецидивов уролитиаза у детей. В основу исследования положены данные 100 детей с МКБ, из которых у 12 отмечались рецидивы данного заболевания.

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

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

Полученные данные сравнительного анализа частоты встречаемости наиболее значимых генетических маркеров для прогнозирования рецидива камнеобразования, представлены в таблице 8. Как видно из представленных данных у детей с рецидивным камнеобразованием в 1,5 раза чаще регистрируется присутствие F/F+F/f - генотип полиморфизма Fok I

(3663T>C) гена VDR и в 3,3 раза G/T+T/T - генотип полиморфизма rs2853744 гена остеопонтина

Таблица 8

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

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

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

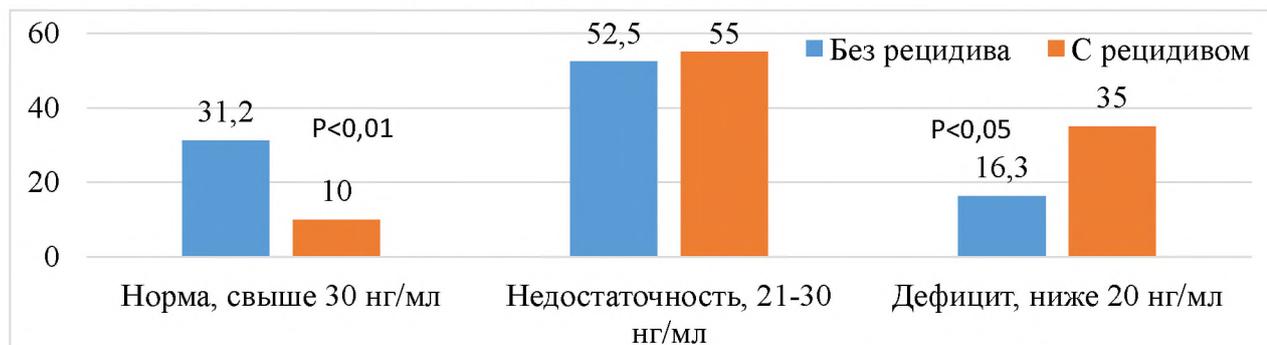


Рис. 4. Содержания витамина D в крови у детей с уролитиазом в сравниваемых группах

Как видно из представленных данных (рис. 4) у детей с МКБ с рецидивным уролитиазом достоверно чаще отмечается дефицит витамина D (35,0% против 16,3%; $P < 0,05$).

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

Для установления этиопатогенетической роли витамина D в развитии рецидивов МКБ у детей предполагается вычисление таких показателей как коэффициент ассоциации (K_{acc}), хи-квадрат Пирсона (χ^2), относительный риск (RR), чувствительность (S_e) и специфичность (S_p). Умеренную специфичность ($S_p=71\%$) и низкую чувствительность ($S_e=61,0\%$) имели показатели витамина $D>25$ нг/мл у детей с МКБ без рецидива, но с относительным риском $RR=3,1$. Диагностический уровень витамина $D>25$ нг/мл при рецидиве уролитиаза владел достоверными показателями коэффициента ассоциации ($K_{acc}=0,68$; $p<0,01$), сопряженности ($\chi^2=5,41$; $p<0,05$) и относительного риска ($RR=3,3$). Но, чувствительность ($S_p=75\%$) и специфичность ($S_p=64,1\%$) для данного теста были менее чем умеренными.

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

Таким образом, диагностически значимым уровнем витамина D для прогнозирования рецидива уролитиаза у детей является – $20 \text{ нг/мл} \leq \text{витамин D} \leq 25 \text{ нг/мл}$, тогда как для МКБ без рецидивов – $25 \text{ нг/мл} \leq \text{витамин D} \leq 50 \text{ нг/мл}$.

В результате полученных данных установлено, что содержание остеопонтина в крови у детей с рецидивом МКБ повышается в 3,0 раза ($P<0,01$) по сравнению с показателями контрольной группы $8,14 \pm 0,32$ нг/мл (данные лаборатории, где выполнялись исследования), и превышают данные детей с МКБ без рецидива в 2 раза ($P<0,01$). Полученные данные представлены на рис. 5.

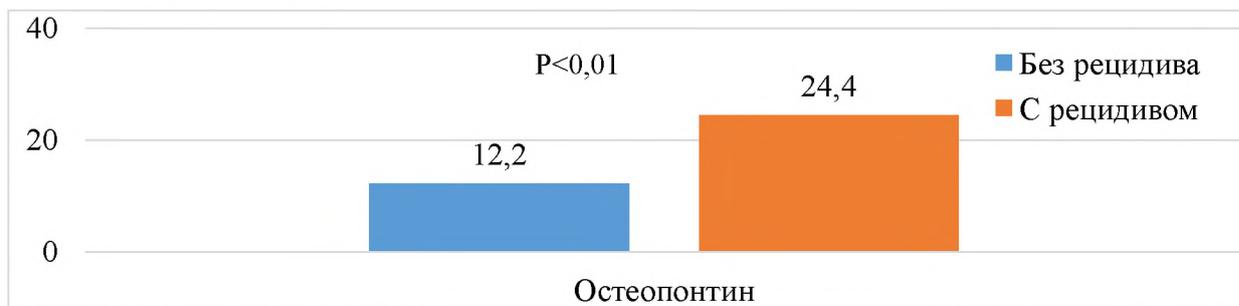


Рис. 5. Сывороточное содержание остеопонтина у детей с уролитиазом в сравниваемых группах

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

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

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

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

В четвертой главе «**Оптимизация хирургического лечения уролитиаза у детей в зависимости от молекулярно-генетического и биохимического статуса**» проведен анализ генетического и биохимического статуса детей с МКБ в зависимости от вида конкремента и его локализации. В ходе исследования нами было установлено, что у большинства детей (72,0%) встречались солитарные камни, тогда как у 28% коралловидные, множественные и многоместные (табл. 9).

Таблица 9

Частота и виды уролитов у детей

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

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

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

При развитии множественных уролитов генетическими маркерами являлись генотипы Ff+FF гена VDR ($\chi^2=5,9$; $P=0,01$; $OR=1,8$; 95% CI 1,11- 2,85), генотип CT+T/T гена Урокиназы ($\chi^2=4,7$; $P=0,03$; $OR=2,0$; 95% CI 1,06- 3,84) и C/T+T/T гена Остеопонтина ($\chi^2=4,8$; $P=0,03$; $OR=0,5$; 95% CI 0,26- 0,94). Многоместные конкременты наиболее чаще развивались у детей с носителями генотипа C/T+T/T остеопонтина ($\chi^2=3,6$; $P=0,06$; $OR=1,8$; 95% CI 0,96-3,22).

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

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

Дефицит витамина D часто обнаруживается у пациентов с мочекаменной болезнью, и в настоящее время представлено крайне мало исследований, в которых рассматривается проблема дефицита витамина D среди больных уролитиазом и необходимость его коррекции (табл. 10).

Таблица 10

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

Виды уролитов	Средние показатели, нг/мл	Уровень содержания					
		низкий		норма		высокий	
		n	%	n	%	n	%
Солидарные, n=72	23,5±1,2	11	15,3	54	75,0	7	9,7
Коралловидные, n=7	18,5±1,4	7	100,0	0	0,0	0	0,0
Множественные, n=11	19,8±1,3	9	81,8	2	18,2	0	0,0
Многочестные, n=10	21,3±1,1	8	80,0	2	20,0	0	0,0

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

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

Таблица 11

Содержание остеопонтина у детей с МКБ в зависимости от вида уролитов

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

Еще одним биохимическим маркером образования МКБ у детей является остеопонтин, его содержание так же зависело от вида уролитов (табл.12). Так при солидарных конкрементах у детей отмечается достоверно низкое его содержание (19,5±1,5 нг/мл), которое в 44,4% случаях достигала нормативных значений. Тогда как при других видах уролитов содержание

остеопонтина достоверно значимо превышало нормативные значения, при этом при коралловидных конкрементах в 85,7% случаях ($P < 0,01$).

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

Всем пациентам были проведены следующие оперативные вмешательства, представленные в таблице 12.

Таблица 12

Характер и количество оперативных вмешательств у детей с уролитиазом

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

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

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

В семи случаях при выраженных инфильтративных и воспалительных процессах в лоханочно-мочеточниковом сегменте и при внутрипочечном расположении лоханки интраоперационно был установлен универсальный стент для дренирования полости почки. Таким образом, также создаются лучшие условия для санации чашечно-лоханочной системы. Нефролитотомию 29 детям производили чаще в связи с малыми размерами лоханки, большой частотой внутрипочечного типа строения лоханки и относительно большего размера камней в ЧЛС.

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

Трём детям с *коралловидными* камнями в сочетании их с множественными конкрементами во всех случаях при наличии гидронефроза, независимо от возраста детей и типа строения лоханки, осуществляли нефролитотомию.

При этом придерживались следующего порядка в последовательности их удаления. Вначале извлекались все мелкие конкременты из чашечек. Если в них оказывалось много песка и слизи, то проводилось тщательное их вымывание струей теплого раствора антисептика. В последнюю очередь извлекали крупный камень из лоханки. Именно в такой последовательности санации ЧЛС от конкрементов во время оперативного вмешательства исключает возможность проскальзывания мелких камней в мочеточник и обструкцию нижних мочевых путей.

Эффективность санации и дренирования оценивали по комплексу клинических признаков, данных лабораторных (общеклинические, биохимические, бактериологические, уровня витамина D) и инструментальных исследований. Клинический эффект выражался в виде более быстрого купирования мочевого синдрома, нормализации анализа крови (снижение лейкоцитоза и СОЭ) и общего состояния (на 2 сутки нормализовывалась температура тела, повышался аппетит, улучшалось общее самочувствие). Через 5-6 дней, в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса в почке, интраоперационный универсальный стент удалялся. Обострение хронического пиелонефрита в отдаленном (6-12 месяцев) периоде наблюдалось у одного больного.

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

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

При наличии камней в обеих почках первоочередность оперативного вмешательства определяется степенью выраженности обструктивных процессов, то есть клинико-лабораторными и инструментальными показателями. Среди 5 детей с двухсторонним нефролитиазом (8,6%), в первую очередь операция осуществлялась на той стороне, где имеются более выраженные обструктивные явления и особенно выраженный болевой синдром у больного (4 ребенка). При отсутствии выраженной болевой симптоматики (один ребенок), оперативное вмешательство вначале производилось на лучше функционирующей почке.

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

При локализации камня мочеточников мелких размеров от 0,3 до 0,5 см у 17 пациентов (в/3 мочеточника – 2, с/3 мочеточника – 1, н/3 мочеточника - 14) – проводили уретероцистоскопию с установлением наружного стента в

мочеточник, после удаления которого отмечалось самопроизвольное отхождение конкрементов.

В 10 случаях производились традиционные открытые вмешательства (уретеролитотомия). 15 детям с локализацией камней в мочевом пузыре проводились два вида оперативного вмешательства: 7 больным при размерах камней от 0,7 до 1,0 см проводилась цистолитотрипсия специальными цистоскопическими щипцами. В 8-ми случаях при крупных и множественных конкрементах была произведена открытая цистолитотомия.

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

Для дальнейшего сравнительного анализа клинического материала все пациенты с локализацией конкрементов в мочеточнике и мочевом пузыре в зависимости от вида оперативного вмешательства были разделены на две группы. Группу А составили 17 детей, которым произведено эндоскопическое удаление уролитов; 10 больных, которым произведено традиционное (открытое) хирургическое вмешательство, вошли в группу Б. Анализ кровопотери в сравниваемых группах показал, что в группе А кровопотеря была в 4,4 раза меньше по отношению к группе Б ($P < 0,001$). Благодаря использованию многократного оптического увеличения, более деликатной работе с тканями во время проведения эндохирургической операции удалось снизить степень интраоперационной кровопотери без увеличения продолжительности вмешательства.

Ранний послеоперационный период в обеих группах отличался длительностью анальгезии, антибактериальной терапии, сроком катетеризации мочевого пузыря, а также продолжительностью госпитального периода (табл. 13). Как видно из представленных данных длительность анальгезии в группе А сократилась в 1,7 раз по сравнению с группой Б ($P < 0,05$). Также отмечалось снижение сроков дренирования мочевого пузыря в группе А в 1,2 раза ($P < 0,05$).

Таблица 13

Характеристика неосложненного послеоперационного периода в сравниваемых группах

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

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась инфузионная, антибактериальная, симптоматическая терапия и мультимодальная анальгезия. Продолжительность антибактериальной терапии одинакова в обеих группах, так как определяется не травматичностью оперативного вмешательства, а степенью воспалительного процесса.

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

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

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

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

В отдаленные послеоперационные сроки в динамике наблюдения до 12 месяцев в группе А отмечено восстановление уродинамики верхних мочевых путей у всех пациентов: диаметр мочеточников сократился в среднем на $88,22 \pm 7,03\%$, лоханок - в среднем на $81,22 \pm 7,26\%$. При этом выявлен прогрессивный рост почечной паренхимы в среднем на $83,72 \pm 8,12$ (от 55 до 99%) у 94,4% пациентов. В эти же сроки в группе Б диаметр мочеточников сократился у 10 пациентов в среднем на $86,18 \pm 6,42\%$, лоханок - в среднем на $79,31 \pm 9,04\%$. При этом выявлен прогрессивный рост почечной паренхимы в среднем на $79,42 \pm 9,82\%$ (от 58 до 97,8 %) у 80% пациентов.

Полученные результаты эндоскопических операций доказывают возможность достижения высокой эффективности лечения, ранее присущей лишь открытым операциям, в совокупности с малой травматичностью, характерной только для эндоскопических вмешательств. Анализ отдаленных результатов операций (в течение 5 лет) показал, что количество рецидивов камней нижних мочевыделительных путей зарегистрировано после открытых оперативных вмешательств – у 2 (22,2%) пациентов.

Принципы метафилактики и диспансерного наблюдения больных детей с уролитиазом

Разработанный нами план метафилактики осложненного уролитиаза заключается в ликвидации воспалительного процесса в почках, как при двустороннем поражении, так и при одностороннем уролитиазе.

Суть метафилактики заключается в восстановлении функции почек, профилактики склерозирования органа. Метафилактика уролитиаза проводится в течении длительного периода времени, её эффективность необходимо постоянно контролировать и корректировать. В этом случае учитываются как факторы риска образования камней в почках, так и функциональное состояние почек. Основными критериями определения степени и продолжительности метафилактических мероприятий при мочекаменной болезни являются тяжесть почечной недостаточности: стадия КП, КГ и их комбинации, а также стадии ХБП.

На основании статистически значимых характеристик разработана бальная оценка реабилитационного потенциала (табл. 14).

Таблица 14

Бальная оценка реабилитационного потенциала детей с МКБ

Критерии	Баллы		
	1	2	3
Возраст	15-18 лет	8-14 лет	до 7 лет
Состояние при поступлении	Легкое	Средней-тяжести	Тяжелое
Наличие болевого синдрома	отсутствие	слабо выраженный	выраженный
Вид уролитов	Солидарные	Коралловидные Множественные	Коралловидные + множественные Многочестные
Локализация уролитов	Мочеиспускательный канал	Мочеточник и Мочевой пузырь	Почки
Размеры конкрементов	>0,7 мм	0,8-1,0	свыше 1,0 мм
Наличие ХБП	I- II стадии	III стадии	IV стадии
Длительность оперативного вмешательства	10-15 минут	20-30 минут	35-40 минут
Генетические маркеры	генотипы ff гена VDR, генотипы C/C гена Фетуина, генотип C/C гена остеопонтина и C/C гена урокиназы	генотип СТ+Т/Т гена Урокиназы генотипы C/G гена Фетуина	генотипы Ff+FF гена VDR, генотип C/T+T/T гена остеопонтина
Содержание витамина D	25 нг/мл ≤ витамин D ≤ 50 нг/мл	Витамин D >25 нг/мл	Витамин D <25 нг/мл
Содержание остеопонтина	8,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 10 нг/мл	>10,0 нг/мл	<10,0 нг/мл

При интерпретации полученных вариационных рядов нами были определены показатели реабилитационного потенциала: Высокий реабилитационный потенциал (ВРП) – до 10 баллов; Средний реабилитационный потенциал (СРП) – 11-20 баллов; Низкий реабилитационный потенциал (НРП) – 21-30 баллов.

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

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

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

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

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

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

Ближайшие и отдалённые результаты хирургического лечения мочекаменной болезни у детей. Для оценки эффективности включения витамина D в комплекс метафилактики больные были разделены на две группы с учетом их равноценности по клиническим, возрастным и половым показателям.

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

Вторая группа (основная группа, ОГ) – 50 больных, которые наряду с хирургическим методом в комплексе дифференцированных метафилактических мероприятий уrolитиаза получили витамин D. При мочекаменной болезни в зависимости от напряженности физической активности детей и влияния температуры окружающей среды количество выпиваемой жидкости должно варьировать между 1,5-2 литра. Высокожидкостный питьевой режим предусматривает суточное количество жидкости (2 л на 1,73 м² поверхности тела/сут) распределяется равномерно в течение дня и режим принудительного мочеиспускания (каждые 2-6 ч).

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

В группе сравнения у детей с уrolитиазом, получавших традиционную терапию без включения витамина D, в ближайшем послеоперационном периоде отмечалось медленное купирование мочевого синдрома. Так, лейкоцитурия сохранялась у 27 (53,0%), протеинурия - у 30 (60,0%), бактериурия - у 16 (32,0%) больных. Показатели гемодинамики характеризовались лейкоцитозом у 14 (28,0%) и ускоренным СОЭ - у 27 (54,0%) детей.

В ближайшем послеоперационном периоде, у детей основной группы, получивших комплексное хирургическое лечение с дифференцированной метафилактикой и включением витамина D, отмечалась наиболее выраженная положительная клиническая динамика.

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

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований по диссертации на соискание доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «**Оптимизация хирургического лечения детей с мочекаменной болезнью в зависимости от клиничко-генетических особенностей**» сделаны следующие выводы:

1. В развитии уролитиаза у детей генетическими маркерами, в зависимости от вида дизметаболических нарушений в моче, являются полиморфизмы генов рецептора витамина D, остеопонтин, урокиназы и фетуина-А.

2. Полиморфизмы FokI гена VDR (F/f+FF генотип) и rs2853744 гена остеопонтин (G/T+T/T генотип), а также уровень витамина D – 20 нг/мл ≤ витамин D ≤ 25 нг/мл и сывороточного остеопонтин – 10,0 нг/мл ≤ остеопонтин ≤ 12,02 нг/мл являются маркерами развития рецидива уролитиаза у детей.

3. Проведение эндоскопического вмешательства по предложенной методике детям с уролитами мочеточника и мочевого пузыря способствовало сокращению длительности оперативного вмешательства с 35,2±2,3 мин. до 12,5±0,12 мин., уменьшению кровопотери с 14,4±0,2 мл. до 3,3±0,04 мл., снижению сроков дренирования мочевого пузыря с 6,1±0,12 сут. до 5,0±0,07 сут., а госпитальный послеоперационный период с 7,5±0,1 сут. до 5,0±0,06 сут.

4. Определение ассоциации молекулярно-генетических маркеров, уровня витамина D и остеопонтин у детей с уролитиазом, а также включение витамина D в комплексную схему хирургического лечения МКБ, позволило повысить хорошие результаты с 60% до 80%, снизить удовлетворительные результаты с 26% до 14%, а неудовлетворительные – в 2,3 раза (с 14% до 6%) в сравниваемых группах.

5. Разработанные критерии реабилитационного потенциала позволяют осуществлять дифференцированный подход к планированию и осуществлению диспансерного наблюдения за детьми с уролитиазом в послеоперационном периоде.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES AT
DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 SAMARKAND STATE MEDICAL
UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

PULOTOV PARVIZ AMRIDDINOVICH

**OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN WITH
UROLITHIASIS DEPENDING ON CLINICAL AND GENETIC
CHARACTERISTICS**

14.00.35 – Pediatric surgery

14.00.09 – Pediatrics

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

Samarkand – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with № B2022.1.PhD/Tib2576.

The dissertation was completed at Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on the website of the Academic Council (www.sammi.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific adviser:

Yusupov Shukhrat Abdurasulovich
Doctor of Medical Sciences

Zufarov Aziz Alimdzhonovich
Doctor of Medical Sciences

Official opponents :

Gafurov Adxam Anvarovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Sharipova Oliya Askarovna
Doctor of Medical Sciences, associate professor

Lead organization:

Institute of Postgraduate Education in the Field of Healthcare of the Republic of Tajikistan

The defense of the dissertation will take place at a meeting of the Academic Council at Samarkand State Medical University DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 in 2024 «__» _____ hours _____. (Address: Samarkand, M. Ulugbek St., 70A Specialized Children's Surgical Clinic Samarqand State Medical University, 18 Tel./fax: (+99866) 233-58-92; 2337903 (366); e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru)

The dissertation can be found at the information and resource center of Samarkand State Medical University (registered under No. ____). Address: 140100, Samarkand, Amir Temur street, 18. Tel./fax: (+99866) 233-30-34.

The dissertation abstract was sent out on _____ 2024.

(mailing protocol No. ____ dated _____ 2024).



A.M. Shamsiev

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

G.Z. Shodikulova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

J.O. Atakulov

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

Purpose of the study: Improving the results of surgical treatment of urolithiasis in children depending on clinical and genetic characteristics.

Scientific work objectives:

to assess the distribution of genotypes of polymorphic markers of genes of vitamin D, osteopontin, urokinase, fetuin-A, according to the results of genetic testing in a group of patients with urolithiasis and healthy people;

to establish medical-genetic and clinical-laboratory markers of development of relapses of urolithiasis in children;

to study the effectiveness of surgical treatment of childhood urolithiasis;

to study the effectiveness of optimized metaphylaxis and dispensary observation of children with urolithiasis;

to develop criteria of rehabilitation potential of children with urolithiasis after surgical treatment at the stages of dispensary observation

The object of the study the study involved 100 children with urolithiasis aged from 8 months to 17 years, who were undergoing treatment at the Specialized Children's Surgical Clinic of the Samarkand State Medical University (chief physician - Professor Zh.A. Shamsiev).

The subject of the study is venous blood and its serum, as well as urine for laboratory tests were collected.

Research methods. The dissertation uses anamnestic, clinical, laboratory, biochemical, bacteriological, instrumental, immunogenetic and statistical research methods.

The scientific novelty of the research consists of:

it was revealed that in children in the Uzbek population, carriers of genotypes Ff+FF of the VDR gene, genotypes TT+CT of the urokinase gene and genotype GG of the osteopontin gene have a high predisposition to the development of urolithiasis;

it has been proven that in the development of severe urolithiasis in children, prognostic markers are genotypes F/f+FF of the VDR Fok I gene and genotypes G/T+ T/T of the osteopontin gene (rs2853744);

it has been proven that vitamin D levels less than 20 ng/ml and serum osteopontin levels less than 10.0 ng/ml are markers of recurrent urolithiasis in children;

The tactics of surgical treatment of urolithiasis have been optimized using the endoscopic method of removing stones in the lower urinary tract, depending on the molecular genetic status of children with urolithiasis.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Samarkand State Medical University No. 9 dated April 24, 2024 (letter of the Samarkand State Medical University No. 6203 on the implementation of scientific innovations in other healthcare institutions dated June 26, 2024 was submitted to the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan):

The molecular genetic method for predicting the occurrence of urolithiasis makes it possible to determine the predisposition to the disease at any age, practically from the birth of a person, since the genotype of a certain person does

not change throughout life. The determination of genetic markers of predisposition to urolithiasis in children makes it possible to quickly identify a risk group for the development of this pathology, while reducing the cost and labor costs for carrying out the developed method. The total economic effect is 1,834,000 soums. While the presence of uroliths in children with localization in the lower urinary tract (ureter, bladder, urethra) is correlated with such genetic markers as: C/T+T/T - genotype of the 3'-UTR T/C polymorphism of the urokinase gene and C/G+ G/G - genotype of the 766C/G polymorphism of the Fetuin gene. The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the proposed method allows predicting the risk of recurrence of urolithiasis in children with urolithiasis. and with high reliability predicts the risk of developing recurrent nephrolithiasis. etiopathogenetic role of the influence of low vitamin D levels and high osteopontin levels on the development of relapses in children with urolithiasis has been proven, which makes it possible to reduce the frequency of relapses by 3 times. The economic effectiveness of scientific novelty is as follows: the developed method made it possible to predict the risk of recurrent nephrolithiasis in children in a shorter time and with high reliability, while achieving a reduction in cost by 1,834,000 soums per patient and the volume of labor

Composition and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Шамсиев Ж.А., Юсупов Ш.А., Зуфаров А.А., Пулотов П.А./ Способ оптимизации диагностики уrolитиаза у детей в зависимости от биохимического и молекулярно-генетического статуса.// Новый день в медицине 2024, № 4 (66) 378-383.
2. Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Пулотов П.А. / Роль клиничко-диагностических и генетических методов исследования в диагностике уrolитиаза у детей // Журнал «Проблемы биологии и медицины» 2023, № 1 (142) 320-325.
3. Yusupov S.A., Shamsiev A.M., Pulotov P.A./ The Role of Risk Factors in the prevalence of Urolithiasis in Children (Literature Review)/ American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(3): 281-285. (14.00.00; №2).
4. Yusupov Sh.A., Pulotov P.A./ Characteristic features of the clinical picture of calculous pyelonephritis in childhood depending on age groups.// Журнал «Биомедицина и практика». 2022, Том 7, № 2 322-329.
5. Хакимова Л.Р., Юсупов Ш.А., Пулотов П.А., Шамсиев Ж.А./ Влияние генетических факторов на развитие уrolитиаза в детском возрасте.// Журнал «Проблемы биологии и медицины». 2022, № 2 (135) 229-234.
6. Юсупов Ш.А., Пулотов П.А., Шамсиев Ж.А./ Особенности проявления уrolитиаза у детей.// Журнал «Педиатрия» № 4 2021 стр 225-235.
7. Юсупов Ш.А., Зуфаров А.А., Пулотов П.А., Джалолов Д.А./ Особенности полиморфизмов генов интерлепкина-1В и интерлейкина-18 при мочекаменной болезни у детей// Журнал «Проблемы биологии и медицины». 2020, № 5 (122) 171-175.

II бўлим (II часть, II part)

8. Yusupov S.A., Shamsiev A.M., Pulotov P.A./ The role of vitamin d in predicting the development of urolithiasis in children.// Journal «The scientific heritage» №49,2020,P-2.28-33.
9. Юсупов Ш.А., Шамсиев Ж.А., Пулотов П.А./ Роль витамина d в развитии мочекаменной болезни в детском возрасте// International Scientific Practical video conference ABU ALI IBN SINO (AVICENNA): HUMAN HEALTH AND ECOLOGY- сборник тезисов онлайн научно-практической конференции с международным участием 11 ноября 2020 г., Ургенч, Узбекистан
10. Юсупов Ш.А., Пулотов П.А., Хакимова Л.Р. Влияние генов VDR и урокиназы на манифестацию, длительность течения, рецидивы и клиничко-функциональные особенности течения уrolитиаза у детей.// Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвящённой 30-летию Государственной независимости

Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 17 ноября 2021, Душанбе. Том 1. С-406-407

11. Pulotov P.A., Yusupov Sh.A., Shamsiev A.M., Shamsiev J.A., Kiyamov A.U. Rehabilitation of children with urolithiasis in ambulatory primary care settings // Материалы практической конференции с международным участием «Медико-социальное учение – новое направление в развитии образования, практики и науки (достижения, проблемы и его развитие) в Республике Таджикистан» // Приложение к журналу № 4 «Вестник медико-социального института Таджикистана», 28-29 октября 2022, Душанбе - С. 11-12

12. Шамсиев А.М., Пулотов П.А., Юсупов Ш.А., Шамсиев Ж.А./ Изучение влияния генов VDR и урокиназы на развитие мочекаменной болезни у детей // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии: единство теории и практики». Журнал Биомедицины и Практики. № SI-5.1, - 2022. С 446-447

13. Юсупов Ш.А., Шамсиев Ж.А., Пулотов П.А., Усанов А.Р., Кодиров Н.Д./ Программа прогнозирования риска развития уrolитиаза у детей.// Агенство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 11015 Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ РУз.Ташкент 12.05.2021.

14. Пулотов П.А, Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А./ Алгоритм определения показаний к эндоскопической цитолитотрипсии у детей.// Агенство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 35419 Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ РУз.Ташкент 28.03.2024.

15. Пулотов П.А, Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А./ Программа оценки эффективности эндоскопической ретракции уrolитов из мочеточника у детей.// Агенство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан. DGU 35417 Зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ РУз.Ташкент 28.03.2024.

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

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

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 02.11.2024 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,26

Тираж: 60 экз. Заказ № 228/2024

Тел/факс: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com