

Шамсиев А.М.,
Юсупов Ш.А.,
Динияров Э.С.,
Хакимова Л.Р.,
Аслиев У.А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ УРОЛИТИАЗА У ДЕТЕЙ

СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.)

Лечение большинства состояний, при которых образуются камни в мочевыводящих органах в настоящее время основано преимущественно на симптомах, а не на причинах. Полное понимание молекулярных причин этих состояний, включая идентификацию мутантных генов и их генных продуктов должно привести к более рациональным протоколам лечения. Наиболее значимые радикальные изменения в этом направлении произошли вследствие идентификации генных дефектов при ПГ1 (McK 259900), для которой энзимозамещающая терапия с помощью пересадки печени стала эффективной и долгосрочной. Расширение этого направления, при котором проводится идентификация всех дефектных генов при мочекаменной болезни, не может быть реализовано до введения генной терапии как "рутинной" процедуры при лечении. Соответствие генных мутаций и тяжёлых форм уролитиаза делает возможным и перспективным пренатальную диагностику.

Проблемы метафилактики (профилактики рецидива) мочекаменной болезни являются крайне актуальными. Лечение большинства состояний, при которых образуются камни в мочевыводящих органах в настоящее время основано преимущественно на симптомах, а не на причинах. Полное понимание молекулярных причин этих состояний, включая идентификацию мутантных генов и их генных продуктов должно привести к более рациональным протоколам лечения. Большое значение в диагностике мочекаменной болезни имеет выявление степени участия генетических факторов. Результаты исследования и данные литературы показали, что на возникновение свойственных уролитиазу обменных нарушений существенное влияние оказывает наследственная предрасположенность в сочетании со средовыми факторами.

Реализация наследственной предрасположенности к уролитиазу связана с генетически обусловленными структурными и функциональными особенностями обмена, нейрогуморальной регуляции, местными факторами. В своих эпидемиологических или клинических исследованиях зарубежные ученые отмечают участие генетических факторов в возникновении уролитиаза, что позволяет предположить существование конкретных генов, ответственных за возникновение МКБ. Одним из генов кандидатов МКБ является ген Рецептор витамина Д.

Рецептор витамина Д кодируется геном VDR, для которого характерен генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [Кукес В.Г., 2007; Uitterlinden A.G., 2004]. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR, участвующими в развитии заболеваний, были: Bsm 1, Fok 1, Taq I [Lee B.K., 2001; Uitterlinden A.G., 2004; Bid H.K., 2005]. В нескольких исследованиях была установлена связь полиморфизма гена VDR с уролитиазом. Опубликованы данные, демонстрирующие значимость наличия генотипа Apa1AA, определяющего чувствительность к витамину D, в развитии кальциевых камней в органах мочевого выведения (Ozkaaya

О., 2003). Сообщается также о большей частоте встречаемости у больных уролитиазом генов HLA B13, B22 и B35 по сравнению со здоровыми лицами (Тиктинский О.Л., 2000). Также генами кандидатами являются гены остеопонтина, Урокиназы, Фетуина-А, интерлейкина-1бетта, интерлейкина-18.

В генетическом каталоге McKusick's On-Line Mendelian inheritance in Man (OMIM) выявлено более 30 состояний, при которых уролитиаз является главным проявлением или вносит вклад как симптом в общем проявлении болезни. Гетерогенные состояния с различными клиническими, биохимическими и генетическими проявлениями представлены в таблице 1.

Болезни, сопровождающиеся образованием почечных камней, варьируют от редких, но хорошо понятных монотонных заболеваний, таких как первичная гипероксалурия до широко распространенных, но плохо изученных заболеваний, таких как семейная идиопатическая гиперкальциурия.

Все состояния можно разделить на несколько групп. Одна группа - это состояния, при которых наследственные элементы очевидны и гены были клонированы, мутации идентифицированы и установлены причинные взаимосвязи между генотипом и фенотипом (т. к. McK 102600, 220100, 259900, 260000, 278300, 308000, 311850). Вторая группа - состояния, где наследственные проявления прослеживаются, а генетические основы предполагаются из семейности распространения (т. к. McK 143870, 167030). Имеется так же группа монотонных заболеваний, например аутосомные, X-взаимосвязанные, рецессивные и доминантные состояния. Известно, что при монотонных заболеваниях образуется большинство типов мочевых камней, как например, кальций оксалат (McK 259900, 260000), кальций оксалат и кальция фосфат (McK 300009, 310468, 307800), мочевая кислота и другие пурины (McK 102600, 232200, 278300, 308000, 311850), цистин (McK 220100, 600918).

Определение генетического вклада в уролитиаз затруднено его многофакторной природой. Особенно это подтверждается при образовании камней полностью или частично состоящих из кальция оксалата. Достаточно много параметров, которые вносят вклад в кристаллизацию кальция оксалата в почках или мочевом тракте, например, высокая мочевая концентрация оксалата кальция и промоторов кристаллизации (ураты) и низкая концентрация ингибиторов кристаллизации (цитрат, уромодулин (McK 191845), остеопонтин (McK 166490) и нефрокальцин). Большинство из этих изменений детерминировано генетически или определяется факторами внешней среды.

Таблица 1

Генетически детерминированные причины уролитиаза

Тип камня	Болезнь	McKusick's №	Дефект метаболизма или физиологического процесса	Продукт дефектного	Генный локус	Способ наследования
Кальция оксалат и (или) кальция фосфат						
Кальций	Семейная идиопатическая гиперкальциурия	143870	Нарушенная абсорбция кальция (?) ..	Неизвестно	Xq33-pter?	Аутосомно-доминантный
Кальций	Болезнь Dent's/X-сцепленный нефролитиаз/ X-сцепленный рецессивный гипофосфатемический рахит тип III	300009, 310468, 307800	Неизвестно	CLCN5 (McK 300008)	Xp 11.22	X-сцепленный рецессивный
Оксалат	Идиопатический кальций оксалатный нефролитиаз	167030	1 Нарушенный мембранный транспорт оксалата (?)	Неизвестно	Неизвестно	Аутосомно-доминантный/полигенный
Оксалат	Первичная гипероксалурия тип 1	259900	Повышение синтеза оксалата (и гликолата)	Аланин-глиоксилат аминотрансфераза (EC2.6.1.44, G630A)	2q37.3	Аутосомно-рецессивный
Оксалат	Первичная гипероксалурия тип 2	260000	Повышение синтеза оксалата (и L-глицерата)	Глиоксилатредуктаза / D-глицератдегидрогеназа (EC 1.1.1.29/1.1.1.26)	9q1 1	Аутосомно-рецессивный

Пурины

Мочевая кислота	Lesh-Nyhan синдром	308000	Повышение синтеза мочевой кислоты	Гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансфераза (EC 2.4.2.8) Xq26-27.2	X-сцепленный рецессивный
Мочевая кислота	Гиперактивность фосфорибозилпирозинсинтетазы-1	311850	Повышение синтеза мочевой кислоты	Фосфорибозилпирозинсинтетазы 1 (EC2.7.6.1)	Xq22-24	X-сцепленный рецессивный
Ксантин	Ксантинурия	278300	Снижение оксидации ксантина	Ксантин оксидаза / ксантин дегидрогеназа (EC 1.2.3.2/ 1.2.1.37)	2q22.3-p22.2	Аутосомно-рецессивный
2,8-дигидроксиаденин	Дефицит аденин фосфорибозилтрансферазы	102600	Повышение синтеза 2,8-дигидрооксиаденина	Аденин фосфорибозилтрансфераза (EC 2.4.2.7)	16q22.2-23.2	Аутосомно-рецессивный

Цистин

Цистин	Цистинурия тип 1	220100	Снижение резорбции цистина (и других двухосновных аминокислот)	rBAT/SLC3A1 (переносчик двухосновных аминокислот, McK 104614)	2q16.3	Аутосомно-рецессивный
Цистин	Цистинурия тип 3	600918	Снижение резорбции цистина (и других двухосновных аминокислот)	Неизвестно	19q13.1	Аутосомно-рецессивный

Обмен оксалата у здоровых людей хорошо сбалансирован. Даже при нормальных обстоятельствах моча является суперсатурированной кальция оксалатом и, соответственно, небольшие изменения в оксалатном гомеостазе приводят к дисбалансу в пользу кристаллизации. Если изменения нормального обмена

незначительные или неспецифичны, как при некоторых семейных формах уролитиаза, истинные признаки наследственности могут быть маскированы влиянием факторов внешней среды, затрудняя функциональное или позиционное клонирование.

Литература

1. Абдуллаева Г.Ж., Абдуллаев А.А., Жмырко Е. В., Мухамедов Р.С. ПЦР-технология в изучении генетического полиморфизма генов-кандидатов эссенциальной гипертонии. Доклады Академии Наук Республики Узбекистан; 3-2007.
2. Абдурххимов А.А. *Helicobacter pylori* VacA генини генотиплаш ва ошкозон ичак кассалликлар билан боғликлигини урганиш. Сборник тезисов докладов. Республиканская научно-практическая конференция "Проблемы ботаники, биоэкологии, физиологии и биохимии растений" Ташкент-2011г, стр. 8.
3. Агафонов Н.В. Обоснование диетической профилактики рецидивов мочекаменной болезни: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Днепропетровск, 1987. - 204 С.
4. Азизов А. Особенности проявления и тактика лечения осложненного уролитиаза у детей. // Автореф. дис.. докт. мед. наук. М. - 1997.
5. Азизов А.А., Махмаджанов Д.М. К хирургической тактике при обструктивно-гнояном калькулезном пиелонефрите у детей. // V научно-практическая конференция детских хирургов Ленинабадской области. Материалы. Худжанд. - 1991. - С. 30-33.
6. Александров В.П., Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф. и др. Особенности камнеобразования в почках у больных в семьях,отягощенных по уролитиазу. // Урол. и нефрол. - 1993. -N4. - 16-19.
7. Алибоев Ф.А., Гафаров А.Г., Дехканов М.К. и др. Камни мочевого пузыря у детей раннего возраста. // V научно-практической конференции детских хирургов Ленинабадской области. Материалы. Худжанд. -1991.-С.65-66.
8. Аляев Ю. Г., Руденко В. И., Рапопорт Л. М., Васильев П. В. Показания к цитратной терапии с целью подготовки к ДЛТ. Материалы Пленума правления Российского общества урологов, Москва, 2003, стр. 59-60.
9. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. и др. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и лечения. Врачебное сословие, 2004, № 4, с. 4-9.
10. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Филоsofova Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью. Рус. мед. журн.2004; 12 (8): 534—41.
11. Арустамов Д.Л. Современные представления о патогенезе и путях профилактики мочекаменной болезни. // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики мочекаменной болезни. Сборник научных трудов. Ташкент. 1988.-С.3-10.
12. Атаходжаев С.А., Икрамов А.А., Ахмедова Д.Ш., Рахмагуллаев Н.Н., Филатова В.А., Норматов А.Э., Мухамедов Р.С.; Судебно-биологическая экспертиза ДНК человека; Ташкент 2011.
13. Аушева Ф.Х., Летифов Г.М. Развитие почек и процессы свободнорадикального окисления у новорождённых и детей раннего возраста, рождённых у матерей с неблагоприятным течением беременности. Педиатрия. 2007; 6:15-20.
14. Аушева Ф.Х., Летифов Г.М. Развитие почек и процессы свободнорадикального окисления уноворождённых и детей раннего возраста, рождённых у матерей с неблагоприятным течением беременности. Педиатрия. 2007; 6:15-20.
15. Багдасарова И.В., Фомина С.П., Иванов Д.Д. Дизмемболические нефропатии у детей. // XIX научно-практическая конференция урологов Днепропетровской области. Тезисы. Днепропетровск. 1989. - С. 80-83.
16. Барашнев Ю.И. Наследственные тубулопатии и нефропатии при врожденных синдромах. // Теоретическая медицина и педиатрическая практика. Сборник научных трудов под ред. чл. корр. АМН СССР Вельтищева Ю.Е. и проф. Игнатовой М.С.-М,- 1988.-С. 20-25.
17. Бойматов У., Юнусов У, Раджабов Д. Камни мочевого пузыря и уретры у детей раннего возраста. // V научно-практическая конференция детских хирургов Ленинабадской области. Худжанд. 1991. - С. 77-78.
18. Босин В.Ю., Барсукова Г. А. Рентгенологические аспекты тяжести поражения почек при мочекаменной болезни у детей. // Вестник рентгенологии и радиологии. 1990. - №5-6. - С. 186.
19. Бурнашева А.Р., Жмырко Е.В., Турдикулова Ш.У., Мухамедов Р.С. Амплификация экзонов гена фенилаланингидроксилазы больных фенилкетонурией в узбекской популяции; материалы III-ей международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологии и медицины»; Россия, г. Москва, 2009 год, стр. 38.
20. Бухаркин Б.В. Аномалии почек (клиника и диагностика). Дис. канд. мед. наук. М. - 1978. - 181 е.
21. Быковский В.А. Ультразвуковая диагностика неотложных урологических состояний у детей. // Автореф. дисс. . докт. мед. наук. Обнинск. - 2000.
22. Бычкова Н.В. Стимуляция уродинамики верхних мочевых путей в комплексном лечении мочекаменной болезни. // Дис. . канд. мед. наук. 1992.
23. Голованов С.А. Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезнью. Дис... докт. мед. наук, М., 2003.
24. Голованов С.А. Клинико-биохимические и физико-химические критерии течения и прогноза мочекаменной болезни. Дис. ... докт. мед. наук. М.,2002.
25. Гусейнова Т.Т. Генетические аспекты уролитиаза у детей. Урология. 1998; 6: 15-6.
26. Гусейнова Т.Т. Генетические аспекты уролитиаза у детей. Урология. 1998; 6: 15-6.
27. Далимова Д.А., Ибрагимов Х.А, Турдикулова Ш.У., Мухаммедов Р.С. Исследование уровня экспрессии генов вирулентности клинических изолятов *Helicobacter pylori* // Инфекция, иммунитет и фармакология. -2011.- № 1 -2/2011. - С. 14-17
28. Демикова Н.С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей. Автореф.дис.... докт. мед. наук. М., 2005.
29. Дзеранов Н. К., Бешлиев Д. А. Лечение мочекаменной болезни - комплексная медицинская проблема./ Consilium-medicum: приложение - Урология. 2003, стр. 18-22.
30. Дзеранов Н.К. Современный подход к диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей. Лечащий врач. 2006; 10: 62-5.
31. Дзеранов Н.К. Современный подход к диагностике и лечению мочекаменной болезни у детей. Лечащий врач. 2006; 10: 62-5.
32. Дзеранов Н.К., Даренков А.Ф., Константинова О.В., Бешлиев Д.А. и др. Роль динамического наблюдения в профилактике рецидивов камнеобразования.//Урология и нефрология. -1998. -N2. -С. 12 -14.
33. Дзеранов Н.К., Константинова О.В. Мочекаменная болезнь//В кн. Рациональная фармакотерапия в урологии под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М., Литтерра, 2006. 824 с.
34. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. «Мочекаменная болезнь» // Клинические рекомендации. Монография. Изд-во «Оверлей». Москва, 2007 г. С. 293.

35. Дзеранов Н.К., Пугачев А.Г., Романов Г.В. Отдаленные результаты лечения детей с камнями почек и мочеточника дистанционной литотрипсией. Урология. 2002; 5: 52-8.
36. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале 21 века. Педиатрия. 2007; 6: 6-14.
37. Игнатова М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале 21 века. Педиатрия. 2007; 6: 6-14.
38. Калинина С. Н., Тиктинский О. Л., Александров В. П., Михайличенко В. В., Алехин Р. Р. Клиническая эффективность препарата Канефрон в лечении больных мочекаменной болезнью после оперативных вмешательств. Тезисы докладов VI Российской Национальной Конференции "Человек и лекарство", 19-23 апреля 1999г., Москва, с. 298.
39. Камышников В.С. И Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. - Минск, 2002.
40. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей. Рос. Вести. Перинатол. И педиатр. 2007; 4: 42-9.
41. Кириллов В.И., Богданова Н.А. Нарушения уродинамики как патогенетический фактор хронических заболеваний почек у детей. Рос.вести, перинатол и педиатр. 2007; 4: 42-.
42. Константинова О.В. Метаболические различия рецидивного и рецидивного уролитиаза // Урология. -1999.-N 5.- С8-9.
43. Крэйг Б. Лэнгман. Молекулярные основы мочекаменной болезни.
44. Лисенок А.А. Рентгенэндоскопические методы в лечении нефроуретеролитиаза у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
45. Литвицкий П. Ф. Патофизиология: Учебник: в 2-х томах.- М.:ГЭОТАР-МЕД, 2002. - 365с.
46. Лопаткин Н. А., Шокуров М. М., Даренков А. Ф., Симонов В. Я., Дзеранов Н. К., Шашарин А. Г. Дистанционная литотрипсия аппаратом «Урат — П»/Урология к нефрология. 1988. № 6. С. 3-8.
47. Лопаткин Н.А., Яненко Э.К., Румянцев В. Б., Данилков А.П. Окклюзирующий фактор в развитии осложнений мочекаменной болезни. // Урология и нефрология 1999. № 4. С. 5-7.
48. Международная статистическая классификация болезней и проблем связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10): Краткий вариант.-Мн.:ООО"Асар", 2001.-400с.
49. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. / Под ред. К. Д. Краснопольской. - М., РОО "Центр социальной адаптации и реабилитации детей "Фохат", 2005г. - 364 с.
50. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей. Ленинград, М., 1990. с. 207.

Эргашев Н.Ш.,
Саттаров Ж.Б.

УДК: 616.34-007.272-053.1-053.2-089.22: 611.34

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НАРУШЕНИЙ РОТАЦИИ И ФИКСАЦИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ Ташкентский педиатрический медицинский институт (ректор - проф. Б.Т. Даминов), кафедра госпитальной детской хирургии

РЕЗЮМЕ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НАРУШЕНИЙ РОТАЦИИ И ФИКСАЦИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ. В статье представлены данные 190 детей с нарушениями ротации и фиксации кишечника, наблюдавшихся авторами в 2002-2013 г. Подробно анализируются формы течения и анатомические варианты ротационных нарушений. Приведены морфологические компоненты и операционные находки, характерные для отдельных клинико-анатомических форм мальротации кишечника.

Ключевые слова: мальротация кишечника, клиника, анатомические формы, диагностика, дети.

РЕЗЮМЕ. БОЛАЛАРДА ХАР ХИЛ ТУРДАГИ ИЧАКЛАР РОТАЦИЯСИ ВА ФИКСАЦИЯСИ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ. Ушбу мақалода 2002 - 2013 йилларда муаллифларнинг кузатишида бўлган 190 нафар болаларда ичаклар ротация ва фиксацияси бузилиши байн этилган. Ротация бузилишининг анатомик вариантлари ва кечишининг шакллари батафсил келтирилган. Ичаклар мальротацияси турли анатомик шакллари учун характерли белгилар ва операция жарайнида аниқланадиган ўзгаришлар тўғрисида сўз юритилади.

Калит сўзлари: ичак мальротация, клиникаси, анатомик шакллари, ташхислаш, болалар.

Summary. CLINICAL FEATURES OF THE VARIOUS FORMS OF VIOLATIONS OF ROTACION AND FIXATION OF THE INTESTINE IN CHILDREN. This article presents data of the studying of 190 children with intestine malrotation and fixation being under observation by the authors during the period from 2002 to 2013. The forms of development of malrotation and anatomic variants of the rotations disorders are analyzed in details. There are shown morphological components and operation findings characteristic for some clinical-anatomical forms of intestinal malrotation.

Key words: malrotation, clinical picture, anatomic forms, diagnosis, children.

Мальротация - аномалия положения тонкой и толстой кишки и порочное формирование брыжейки в результате незавершенного или неправильного вращения эмбриональной пуповинной петли. Недостаточная, общая брыжейка отсутствие, или патологическая фиксация различных отделов средней кишки на этапах вращения обусловленные анте- и/или постна- тальными нарушениями, могут служить анатомическими предпосылками возникновения многочисленных вариантов мальротации и аномалий фиксации кишечника

[1^2,6]. В зависимости от срока и стадии внутриутробного развития плода варианты аномалии проявляются отсутствием или неполной ротацией, обратной, чрезмерной ротацией или образованием внутренней грыжи. На этапах вращения кишечника возможны патологическая фиксация в не свойственном месте или отсутствие физиологического крепления брыжейки, отдельных частей кишечника. Данные литературы о мальротации кишечника единичны и в большинстве случаев содержат лишь описание от-