

А.В. Байрашевская¹, С.П. Байдин¹, Д.Г. Цариченко^{1, 2}, В.С. Саенко^{1, 2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, Москва, Российская Федерация

Особенности лечения мочекаменной болезни у детей

Контактная информация:

Байрашевская Анастасия Васильевна, студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: starnastya21@gmail.com

Статья поступила: 29.08.2020, принята к печати: 26.04.2021

Мочекаменная болезнь (МКБ) — заболевание, вызванное образованием камней в почках и различных отделах мочевыделительного тракта. Для эффективного лечения больных с МКБ и снижения риска развития рецидивов камнеобразования необходим адекватный выбор метода удаления конкремента и последующей терапии с учетом анализа состава мочевого камня и оценки метаболических нарушений. В обзоре рассмотрены оперативные (дистанционная литотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия, ретроградная интравенальная хирургия, уретеролитотрипсия, лапароскопия, открытое оперативное лечение) и консервативные (литокINETическая и литолитическая терапия) методы лечения. Особое внимание уделено метафилактике, или предотвращению рецидивов, камнеобразования. Отмечено, что медикаментозное лечение детей с МКБ затрудняют большое число нежелательных реакций и сложности в определении дозировки препаратов у детей первых лет жизни, а все хирургические методы отличаются высоким риском развития послеоперационных осложнений. Показана актуальность исследований генетической природы МКБ у детей, роли изменений образа жизни в развитии болезни, разработки новых лекарственных препаратов для коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: дети, мочекаменная болезнь, метафилактика, дистанционная литотрипсия, ретроградная интравенальная хирургия, чрескожная нефролитотрипсия, тамсулозин, цитратные смеси

Для цитирования: Байрашевская А.В., Байдин С.П., Цариченко Д.Г., Саенко В.С. Особенности лечения мочекаменной болезни у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(2):122–133. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2256

Актуальность

Мочекаменная болезнь (МКБ) — заболевание, вызванное образованием камней в почках и различных отделах мочевыделительного тракта. Частота встречаемости МКБ у детей составляет 5–10% [1–3]. При этом заболевание носит эндемический характер, и наивысшую заболеваемость наблюдают в таких регионах России, как Северный Кавказ, Урал, Поволжье, бассейны рек Дон и Кама [4]. Дети, страдающие МКБ, представляют собой группу высокого риска рецидивного камнеобразования. По разным данным, частота случаев рецидивных моче-

камней варьирует от 6,5 до 54% и зависит от множества факторов — генетических особенностей, факторов внешней среды, а также особенностей питания и образа жизни [5]. Частота рецидивов камнеобразования составляет 10–23% в течение 1–2 лет после удаления или самостоятельного отхождения конкремента при несоблюдении рекомендованной метафилактики [6]. В период до 5 лет частота рецидивов возрастает до 39–50%, а к 10 годам достигает 75–80% [7]. Для эффективного лечения МКБ и снижения риска рецидивов камнеобразования необходим комплексный подход с выбором адекватного метода

Anastasia V. Bairashevskaja¹, Sergei P. Baidin¹, Dmitry G. Tsarichenko^{1, 2}, Vladimir S. Saenko^{1, 2}¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² Institute of Urology and Reproductive Health, Moscow, Russian Federation

Treatment Characteristics of Kidney Stone Disease in Children

Kidney stone disease (KSD) is a disease caused by the formation of calculi in kidneys and other parts of the urinary tract. The rate of hospitalization of children with KSD worldwide is increasing. The adequate method of calculus extraction and further therapy according to calculus composition and metabolic disorders are crucial for effective treatment of patients with KSD and recurrence risk reduction. This review covers surgical (extracorporeal lithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy, retrograde intrarenal surgery, ureterolithotripsy, laparoscopy, open surgery) and non-surgical (lithokinetic and litholytic) therapy. Special attention is paid to metaphylaxis, or recurrence prevention, and calculi formation. It is noted that medication of children with KSD can be aggravated by various adverse reactions, complexity in drugs dosages in children of first years of life. Moreover, all surgical methods are characterized by high risk of postoperative complications development. The relevance of KSD genetic nature in children, the role of lifestyle changes in disease development, the implementation of new drugs for metabolic disorders correction are presented in the article.

Key words: children, kidney stone disease, metaphylaxis, extracorporeal lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotripsy, tamsulosin, citrate mixtures

For citation: Bairashevskaja Anastasia V., Baidin Sergei P., Tsarichenko Dmitry G., Saenko Vladimir S. Treatment Characteristics of Kidney Stone Disease in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(2):122–133. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2256

удаления конкремента и последующей терапии, направленной на предупреждение рецидивного камнеобразования с учетом состава мочевого камня и оценки метаболических нарушений.

Оперативное удаление конкремента

Одним из основных методов лечения больных с МКБ остается хирургическое вмешательство. Методы оперативного лечения МКБ у детей схожи с таковыми у взрослых и включают дистанционную литотрипсию (ДЛТ), чрескожную нефролитотрипсию (ЧНЛТ), ретроградную интратанальную хирургию (РИРХ), уретеролитотрипсию, лапароскопию и открытое оперативное лечение [8].

Дистанционная литотрипсия

ДЛТ представляет собой минимально инвазивную технику удаления почечных конкрементов за счет их дробления на фрагменты меньшего размера под действием ударной волны. Метод впервые был описан в 1980 г. [9], а в 1990-е, по нашим наблюдениям, применялся в большинстве (до 70%) урологических операций по поводу МКБ у взрослых в России. В настоящее время доля ДЛТ в структуре оперативных методов лечения, по нашим оценкам, снизилась (до 50%), но до сих пор ДЛТ, на наш взгляд, остается одним из наиболее безопасных способов лечения МКБ у детей. Успешное применение ДЛТ в педиатрической практике (средний возраст пациентов с МКБ составляет 7–8 лет, а вероятность рецидива после полной элиминации конкремента — 24–50% [8]) обусловлено не только минимальной инвазивностью вмешательства [10], но и относительно (в сравнении с взрослыми) мягкой структурой камней, их меньшим размером, меньшим объемом мягких тканей, через которые ударной волне необходимо пройти, высокой вероятностью спонтанной эвакуации конкрементов вследствие большей эластичности мочеточника [11]. Полное удаление конкрементов в результате ДЛТ отмечается в 68–92% случаев [11].

По механизму генерации ударной волны различают пьезоэлектрические, электромагнитные и электрогидравлические аппараты. В педиатрической практике, как правило, ударную волну направляют на почечные камни под контролем УЗИ, во взрослой практике — чаще под рентгеновским или сочетанным контролем. Число ударных волн при каждом сеансе лечения составляет 1800–2000 (при необходимости — до 4000), а их средняя мощность — 14–21 кВ. Ш.Г. Маликов детализировал эти данные при чашечно-лоханочной локализации камней с использованием технологии количественной оценки плотности конкремента ASQ (acoustic structure quantification) [12]. Он выделил 4 модифицированных режима ДЛТ в зависимости от плотности и объема конкремента:

- режим А — применяется при плотности конкремента (ρ) > 1000 единиц Хаунсфилда (HU) и объеме (размере) конкремента (V) > 0,7 см³ (напряжение — 15 кВ, число ударно-волновых импульсов — 2450);
- режим В — применяется при ρ > 1000 HU, V < 0,7 см³ (напряжение — 15 кВ, число ударно-волновых импульсов — 1400);
- режим С — применяется при ρ < 1000 HU, V > 0,7 см³ (напряжение — 13 кВ, число ударно-волновых импульсов — 2200);
- режим D — применяется при ρ < 1000 HU, V < 0,7 см³ (напряжение — 13 кВ, число ударно-волновых импульсов — 1100).

ДЛТ показана больным, у которых максимальный размер почечного конкремента составляет до 2 см, а его локализация соответствует верхним отделам мочевого-

дательной системы (лоханка, малые и большие чашечки) [13]. Следует обратить внимание на то, что в зависимости от состава камня эффективность ДЛТ будет разной. Так, данный метод является менее эффективным и даже опасным у детей с цистиновыми и брушитовыми камнями, обладающими высокой плотностью и, как следствие, требующими несколько сеансов ДЛТ (в большинстве случаев не менее 3) [14]. Вследствие анатомо-физиологических особенностей почек у детей (дольчатое строение, сниженное количество почечных клубочков, тонкий корковый слой, короткие канальцы и т.д.) неоднократное действие ударной волны может привести к разрывам сосудов, вакуолизации и полному некрозу эпителия, повреждению почечных телец в капсуле Боумена–Шумлянского и мезангиальных клеток [14]. Лучших результатов удается достигнуть при дроблении камней из моногидрата оксалата кальция, а наилучший прогноз относительно результатов ДЛТ показан для струвитных камней, а также конкрементов, состоящих из гидроксипатита, дигидрата оксалата кальция и мочевой кислоты [15]. В связи с этим состав конкремента является одним из ключевых факторов в выборе ДЛТ для лечения детей с МКБ [15].

Помимо химического состава конкрементов, ограничивающего применение ДЛТ в педиатрической практике, следует отметить использование анестезии. Анестезия необходима для снижения эмоционального напряжения, страха и волнения в период проведения ДЛТ, снижения болевой чувствительности, сохранения одного положения пациента на протяжении всей операции для максимально точного наведения ударной волны на конкремент. В связи с этим общую анестезию, как правило, проводят всем пациентам в возрасте до 7 лет и по показаниям (состав конкремента, беспокойное состояние и т.д.) — пациентам старше 7 лет [16]. Однако доказано негативное влияние общей анестезии на детей в возрасте до 5 лет. Так, в исследовании М.Н. Вакри и соавт. показано нейротоксичное действие общей анестезии на организм ребенка, проявляющееся в нарушении сна, речи, снижении концентрации внимания и, как следствие, повышенном риске развития последующих поведенческих и эмоциональных изменений в сравнении с детьми, не подвергавшимися действию общей анестезии [17]. У детей, получающих несколько сеансов ДЛТ, сопровождающихся общей анестезией, риск возникновения симптомов нейротоксичности значительно увеличен. Поэтому ДЛТ обычно не применяют при камнях с высокой плотностью (цистиновых, брушитовых и т.п.), размером > 2 см, у пациентов в возрасте до 5 лет.

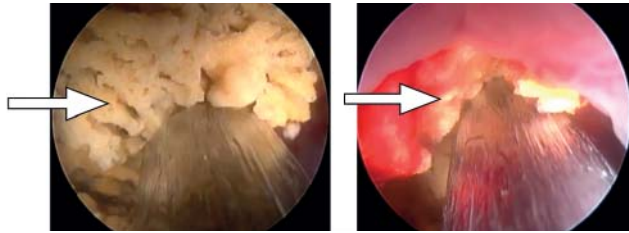
Среди осложнений ДЛТ наиболее распространенными являются «каменная дорожка», острый обструктивный пиелонефрит, стойкая гематурия, паранефральная гематома. Согласно ретроспективным данным N. Iqbal и соавт., у детей дошкольного возраста гематурия встречалась в 2,8% случаев, а «каменная дорожка» — в 5,6% случаев [18]. В.С. Özgür и соавт. сообщили о единичных случаях периренальной или субкапсулярной гематомы (не требовавшей переливания компонентов крови) [19]. В связи с этим противопоказаниями к проведению ДЛТ являются прием пациентом антикоагулянтов и обострение пиелонефрита.

Чрескожная нефролитотомия

ЧНЛТ представляет собой малоинвазивное хирургическое вмешательство, в ходе которого почечные камни удаляют через небольшой (≤ 1 см) прокол в поясничной области [20]. Оперативное вмешательство возможно провести в следующих положениях пациента: лежа на животе, на спине и на боку. В большинстве случаев процедура проводится в положении пациента лежа на животе.

Рис. 1. Конкремент до и после проведения чрескожной нефролитотомии

Fig. 1. Calculus before and after percutaneous nephrolithotomy



Примечание. Стрелками отмечен конкремент. Визуально определяется, что в ходе проведения ЧНЛТ конкремент значительно уменьшился в размерах.

Источник: Байрашевская А.В. и соавт., 2021.

Note. Calculus is shown with arrows. It can be visually determined that calculus significantly decreased in size during PCNL.

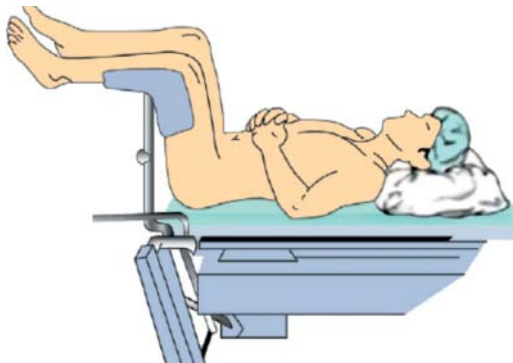
Source: Bairashevskaja A.V. et al., 2021.

В этом случае на спине над пораженной почкой выполняют пункцию под контролем УЗИ. Затем осуществляют формирование нефростомического хода путем бужирования, по которому вводят нефроскоп. Мелкие и средние камни дробят или удаляют целиком с помощью экстрактора, а более крупные камни могут быть фрагментированы контактной литотрипсией с применением лазерной, ультразвуковой энергии или пневматического воздействия (рис. 1). Операция заканчивается установлением нефростомического дренажа. Вопрос об удалении нефростомы решают после проведения антеградной пиелоуретерографии. ЧНЛТ показана детям в возрасте 3–17 лет при размере почечного конкремента > 2 см [21]. Эффективность (полное удаление конкремента и минимальные осложнения) данного метода достигает 87–98,5% [11].

Благодаря современным технологиям появилось множество модификаций инструментов для проведения ЧНЛТ, разработан миниатюрный инструментарий, что значительно облегчило проведение литотрипсии у детей. Сейчас в педиатрической практике используют нефроскопы 24-8 FG, выбор которых определяется возрастом пациента, размером и расположением почечного конкремента [22, 23]. В исследовании H. Celik и соавт. была продемонстрирована зависимость эффективности удаления конкремента от размера нефроскопа: полного удаления камней удалось достичь в 78% случаев при использовании нефроскопа 9,5F (минимального размера), у 76% больных — при использовании инструмента 18F (педиатри-

Рис. 2. Положение пациента при дорсальной литотомии

Fig. 2. Patient posture during dorsal lithotomy



Источник: Глыбочко П.В. и соавт., 2019 [34].

Source: Glybochko P.V. et al., 2019 [34].

ческого), у 71% — при использовании нефроскопа 24F (предназначенного для взрослых) [24].

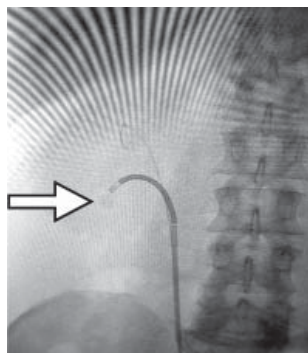
Согласно данным U.M.S. Dongol и соавт., основными осложнениями ЧНЛТ являются гематурия, требующая переливания компонентов крови (12%), лихорадка (30%), требующая антибактериальной терапии, повреждение висцеральных органов: печени [25], селезенки [26], желчного пузыря [27], толстой кишки, а также плеврального синуса (8%) [28]. При этом следует отметить, что в настоящее время назначение пери- и послеоперационной антибиотикотерапии, на наш взгляд, является целесообразным для всех пациентов при проведении ЧНЛТ вне зависимости от выраженности лихорадки для профилактики гнойно-воспалительных осложнений. Гематурия после ЧНЛТ, ранняя или отсроченная, является одним из самых распространенных осложнений, которое в большинстве случаев успешно лечится консервативными методами (постельный режим, удаление сгустков крови при их наличии, внутривенное введение жидкости, а также антибактериальная терапия [29]). Однако 0,4–2% пациентов требуют проведения ранней или срочной цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) и транскатетерной ангиоэмболизации (ТАЭ) для остановки обильного и прерывистого кровотечения вследствие неэффективности консервативных методов [30]. Стандартными показаниями к проведению ЦСА и затем ТАЭ служат рецидивирующие или непрерывные кровотечения с падением концентрации гемоглобина < 30 г/л, гемодинамическая нестабильность и гемотампонада мочевого пузыря. Время вмешательства определяется с учетом общего состояния пациента и степени гематурии. Так, например, в исследовании J.N. Chakraborty и соавт. после ЧНЛТ кровотечение началось в среднем через $10,1 \pm 2,7$ сут. Средний промежуток времени между началом кровотечения и ТАЭ составил $4,3 \pm 0,6$ ч (диапазон 3,5–5,5 ч). ЦСА использовалась в качестве первого метода визуализации и выявила сосудистые поражения у всех пациентов. Поражения сосудов включали псевдоаневризмы в 67% случаев, артериовенозные фистулы — в 9,5%, смешанные поражения — в 24% [30]. Следует учитывать, что ТАЭ вызывает немедленный дефицит паренхиматозной перфузии 0–20% (средний дефицит — 9%) и постоянный дефицит перфузии 0–10% (средний дефицит — 5%), а также не может остановить кровотечение примерно в 5% случаев [31].

Ретроградная интратрениальная хирургия, уретеролитотрипсия

Уретеролитотрипсия — оперативное вмешательство, позволяющее с помощью уретероскопа и контактного литотриптера (с лазерной энергией или пневматическим воздействием) осуществлять удаление камней в мочеточнике [32]. В настоящее время благодаря уменьшению размеров и появлению гибких уретероскопов удаление почечных камней стало возможно в чашечно-лоханочной системе путем ретроградного интратрениального хирургического вмешательства [33]. Процедура проводится под общим наркозом в положении дорсальной литотомии (рис. 2). Далее вводят уретероскоп по специальным проводникам, при необходимости можно использовать кожухи и бужы. Однако в настоящее время внешний диаметр дистальной части гибких уретероскопов составляет 8 Fg, поэтому расширение мочеточника требуется редко. При традиционном методе проводник направляют к мочеточнику под рентгенологическим контролем (рис. 3). По струне-проводнику эндоскоп проводят по мочевым путям, одновременно визуально оценивая их состояние. После достижения чашечно-лоханочной системы проводится контактная литотрипсия с использованием лазерного литотриптера (рис. 4), осуществляющего

Рис. 3. Гибкий уретероскоп. Рентгенография

Fig. 3. Flexible ureteroscope. X-ray



Примечание. Стрелкой указан конкремент.

Источник: Байрашевская А.В. и соавт., 2021.

Note. Calculus is shown with arrow.

Source: Bairashevskaja A.V. et al., 2021.

метром просвета мочеточника. В связи с этими анатомическими особенностями осложнения чаще возникают у детей младшего возраста, чем у старшего. Эффективность интратренальной хирургии у взрослых с МКБ составляет 94,8%, у детей — 87,5% [11]. К наиболее распространенным осложнениям относятся: почечная колика (3,5–9%), острый пиелонефрит (3–12%), стриктура мочеточника (0,35%), перфорация мочеточника (1%) [36].

Лапароскопические и открытые оперативные вмешательства

Сегодня, с развитием малоинвазивных методов лечения больных с МКБ, открытые хирургические вмешательства стали использоваться крайне редко. К открытым операциям прибегают при невозможности выполнить малоинвазивные вмешательства, например, из-за анатомических особенностей строения или аномалий развития. Частота применения лапароскопических вмешательств, таких как пиелолитотомия, нефролитотомия и уретеролитотомия, также снизилась с более чем 80% в 2015 до 54% в 2019 г. [37], и сейчас подобные вмешательства уже не являются первоначальным выбором для оперативного лечения больных с МКБ. Однако в некоторых клинических случаях (например, наличие пиелонефрита, развивающегося на фоне МКБ) лапароскопические вмешательства могут оказаться предпочтительными [38]. Стоит также отметить, что при использовании лапароскопических и открытых хирургических методов выполнить повторную операцию довольно сложно ввиду образования рубцовых тканей.

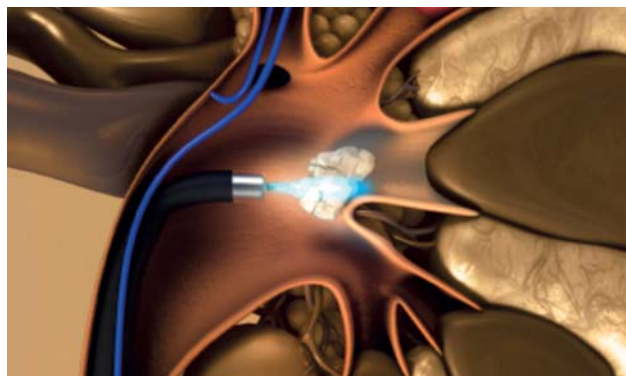
Таким образом, выбор метода хирургического лечения больных МКБ в педиатрической практике основывается на предварительном тщательном анализе состава конкремента, его размеров и локализации, изучении анатомической структуры мочевыводящих путей и аномалий их строения, состояния свертывающей и противосвертывающей систем крови, а также на общем состоянии ребенка. Методами выбора будут являться те, которые обладают наименьшей инвазивностью (ДЛТ < РИРХ < ЧНЛТ), минимальными послеоперационными осложнениями (РИРХ < ДЛТ < ЧНЛТ) и исключают повторные сеансы под общей анестезией (ЧНЛТ < РИРХ < ДЛТ). Вместе с тем в некоторых случаях (множественные конкременты, коралловидные камни)

фрагментацию до мельчайших фрагментов. Операция заканчивается установлением катетера-стента или мочеточникового катетера.

Весомым преимуществом ретроградной интратренальной хирургии перед чрескожной нефролитотомией являются меньшая инвазивность и использование мочеточника (естественного анатомического образования) в качестве оперативного доступа [35]. Именно поэтому ретроградная интратренальная хирургия более предпочтительна для лечения МКБ у взрослых. Использование данного метода лечения в педиатрической практике затруднительно, что связано с меньшим диа-

Рис. 4. Разрушение конкремента с использованием лазерного литотриптера

Fig. 4. Calculus destruction with laser lithotripter



Источник: Глыбочко П.В. и соавт., 2019 [34].

Source: Glybochko P.V. et al., 2019 [34].

требуется объединение нескольких методов хирургического лечения для достижения максимального эффекта. Так, в работе Х. Гао и соавт. приводится пример последовательного применения ЧНЛТ и ДЛТ при лечении коралловидных конкрементов, когда ЧНЛТ использовали с целью удалить все возможные камни, а оставшиеся удалили за один сеанс с применением ДЛТ. Результаты исследования показали, что эффективность комбинированного метода равна сумме эффективностей ЧНЛТ и ДЛТ, что подтверждает рациональность комбинированного метода лечения таких больных с МКБ [39]. Для повышения эффективности лечения также возможно комбинирование РИРХ и ЧНЛТ, при таком подходе лечения эффективность достигает практически 100% [11]. Сравнительная характеристика инвазивных методов лечения МКБ представлена в таблице.

Современные малоинвазивные технологии направлены на фрагментацию конкремента и последующее отхождение фрагментов по естественным мочевым путям. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений является почечная колика, для купирования которой в педиатрии принято применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако следует помнить, что НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью, снижая уровень гломерулярной фильтрации [40]. Кроме того, вызывает сомнения эффективность монохирургического лечения больных с МКБ. Даже при идеально (полное удаление конкремента) выполненном хирургическом пособии риск развития рецидива камнеобразования остается высоким [41]. Помимо послеоперационных осложнений и риска развития рецидива, который у детей особенно велик, возможно неполное удаление камня. Множественные осколки, остающиеся после «дробления» в ходе хирургического вмешательства, не всегда выходят самостоятельно. Именно поэтому комплексный подход к лечению больных с МКБ, как правило, включает проведение литокинетической или медикаментозной экспульсивной терапии после хирургического удаления конкремента.

Консервативное лечение детей с МКБ

Литокинетическая терапия

Литокинетическая терапия представляет собой лечение, способствующее самостоятельному отхождению камня. Показания для проведения данной терапии:

- размер камня 0,5–5 мм (в зависимости от возраста);
- отсутствие сужения мочеточника ниже конкремента;
- отсутствие воспалительного процесса и выраженного нарушения уродинамики выше конкремента.

Таблица. Сравнительная характеристика инвазивных методов лечения МКБ**Table.** Comparative analysis of invasive methods for KSD treatment

Характеристики	ДЛТ	ЧНЛТ	РИРХ
Показания	Дети старше 5 лет, конкремент < 2 см в верхних отделах мочевыделительной системы	Дети в возрасте 3–17 лет, конкремент > 2 см	Множественные конкременты, неэффективность ДЛТ и ЧНЛТ
Противопоказания	Цистиновые, брушитовые камни Конкремент > 2 см Дети младше 5 лет Прием антикоагулянтов Обострение пиелонефрита	Геморрагические гемостазиопатии Инфекция мочевыводящих путей Спленомегалия Интерпозиция толстой кишки	Аномалии развития мочеточников Сужение/стеноз мочеточников
Эффективность*	68–92%	87–98,5%	94,8% (взрослые) 87,5% (дети)
Осложнения	«Каменная дорожка», острый обструктивный пиелонефрит, стойкая гематурия (не требующая переливания компонентов крови), паранефральная и субкапсулярная гематома	Гематурия (требующая переливания компонентов крови), лихорадка, повреждения печени, селезенки, желчного пузыря, толстой кишки, плеврального синуса	Почечная колика, острый пиелонефрит, стриктура мочеточника, перфорация мочеточника

Примечание. ДЛТ — дистанционная литотрипсия, ЧНЛТ — чрескожная нефролитотомия, РИРХ — ретроградная интратенальная хирургия. <*> — полное удаление конкремента.

Note. ДЛТ — extracorporeal lithotripsy, ЧНЛТ — percutaneous nephrolithotomy, РИРХ — retrograde intrarenal surgery. <*> — complete calculus extraction.

Имеются публикации о литокинетической терапии у детей альфа-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов. В исследованиях показано, что ингибирование альфа-1-адренорецепторов, расположенных в основном в гладкой мускулатуре дистального отдела мочеточника, снижает внутриуретеральное давление и усиливает сокращение мышечных волокон, что способствует отхождению камня [42]. Наиболее часто применяемым альфа-1-адреноблокатором при МКБ у взрослых является тамсулозин. В настоящее время данный препарат не разрешен к применению у детей до 18 лет, однако во взрослой когорте пациентов он повышает вероятность прохождения камней по мочевым путям [43, 44]. Результаты исследований свидетельствуют о более высокой частоте отхождения камней при применении тамсулозина у детей, чем у взрослых [45]. Эффективность альфа-1-адренергических антагонистов была подтверждена в систематическом обзоре, в котором были обобщены результаты 3 рандомизированных контролируемых исследований. Показано, что использование препаратов этой группы увеличивает вероятность отхождения камней (в сравнении с вероятностью спонтанного отхождения камня) на 27% [46]. В другом систематическом обзоре вместе с указанными рандомизированными исследованиями были проанализированы результаты 2 ретроспективных когортных исследований [47]. Результаты снова были в пользу медикаментозной экспульсивной терапии, которая повышает вероятность отхождения камней. Важно отметить, что во второй работе было исключено влияние таких факторов, как страна проведения исследования, размер камня, продолжительность наблюдения и пол, которые могли влиять на показатели отхождения камня у детей [47]. Более того, в открытом рандомизированном исследовании Н.А. Aldaqadossi и соавт. было показано, что среднее время прохождения камней на фоне приема тамсулозина (+ ибупрофен) было вдвое меньше, чем в группе ибупрофена (8 в сравнении с 18 сут) [48]. Было обнаружено, что добавление глюкокортикостероидов к терапии тамсулозином более эффективно (меньшее число нежелательных реакций и более быстрое отхождение камней) по сравнению со стандартной терапией [49]. Однако в связи с малым числом исследований в клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2019) глюкокортикостероиды не рассматриваются в качестве препаратов первой линии [50].

Нифедипин — наиболее известный блокатор кальциевых каналов, расслабляющий гладкую мускулатуру мочеточника и используемый при МКБ [51]. В педиатрической практике проводилось небольшое количество исследований с использованием этого препарата, результаты которых остаются противоречивыми. Так, S. McClinton и соавт. в 2014 г. показали, что нифедипин (30 мг/сут на протяжении 28 сут) способствует миграции камня по мочевыводящим путям, что было подтверждено спонтанным отхождением камня у 95% пациентов через 4 нед [52], тогда как R. Pickard и соавт. в 2015 г. такое действие нифедипина (30 мг, контроль — через 4 нед) не подтвердили: в группе пациентов, принимающих нифедипин, спонтанное отхождение конкремента наблюдалось у 304 пациентов по сравнению с 303 пациентами в группе плацебо [53]. Возможно, причиной противоречивых результатов является разный состав конкрементов, однако данная гипотеза на сегодняшний день не подтверждена.

Следует учесть, что в настоящее время ввиду недостаточности и противоречивости имеющихся исследований нет однозначного мнения по назначению литокинетической терапии детям с МКБ [54].

При проведении литокинетической терапии необходимо контролировать питьевой режим пациента. Увеличение объема потребляемой жидкости (в среднем на 2–2,5 л) в соответствии с возрастом пациента приводит к возрастанию диуреза, активизации сократительной способности гладкой мускулатуры мочевых путей и ускорению миграции конкремента [55]. Кроме того, известно, что замедлению уродинамики служит гиподинамия по причине снижения тонуса гладкой мускулатуры мочевых путей. Поэтому увеличение физической активности, способствующей самостоятельной миграции конкремента по мочеточнику, является одной из рекомендаций для пациентов с МКБ [56].

Совместно с медикаментозным лечением нередко пациентам назначают различные физиотерапевтические процедуры. Так, при почечной колике рекомендуют индуктотермию зоны мочеточника с пораженной стороны, амплипульс-терапию зоны мочеточника, магнитотерапию, применение минеральных вод — как для приема внутрь, так и для общих ванн. В межприступный период назначают электростимуляцию мочеточника синусоидальными модулированными или диадинамическими токами.

Следует отметить, что частоту волн и время проведения процедуры следует определять индивидуально для каждого пациента в зависимости от его возраста и размера камня. Эти методы широко применяются в Национальном медицинском исследовательском центре реабилитации и курортологии (Москва). Эффективность (полное отхождение конкремента) литокинетической терапии увеличивается при комплексном применении нескольких методов воздействия на мочевые пути [57, 58].

Литокинетическая терапия является высокоэффективным методом лечения детей с камнями мочеточника различной локализации. В исследованиях показано, что эффективность литокинетической терапии выше при локализации конкремента в нижних отделах мочевых путей [50]. У детей частота отхождения камня достаточно высокая [59], а следовательно, по нашему мнению, данный вид лечения может ускорить этот процесс, тогда как сроки его проведения могут варьировать в зависимости от размера и локализации конкремента.

Литолитическая терапия

Литолитическая терапия направлена на растворение камней, состоящих из мочевой кислоты и дигидрата мочевой кислоты. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности литолитической терапии у пациентов с камнями со смешанным составом (оксалат кальция (CaOx) и мочевая кислота) при содержании CaOx до 25% [60]. Основным показанием для проведения литолиза является мочекислый уролитиаз [60]. Полного растворения конкрементов в результате литолитической терапии в таких случаях удается добиться примерно у 90% больных [60].

Широкое применение в практике педиатров при лечении больных с МКБ нашли цитратные смеси. Цитрат снижает абсорбцию кальция в кишечнике из-за связывания кальция с ионами цитрата. В результате образуется комплексное соединение с кальцием, что ограничивает связывание кальция с оксалатом и фосфатом, снижает экскрецию кальция в связи с увеличением его канальцевой реабсорбции, ингибирует спонтанное осаждение и агрегацию кристаллов CaOx и CaP , повышает pH мочи, обладает антиоксидантным эффектом [61]. Цитратные добавки используют для растворения камней из мочевой кислоты (целевой показатель pH мочи — 7,0–7,2) и предупреждения формирования камней из цистина (целевой уровень pH мочи — от 7,0 до 7,5) [62]. Растворимость камней из мочевой кислоты резко возрастает при pH выше 6,0, поскольку константа диссоциации мочевой кислоты составляет 5,75. Применение цитратных смесей приводит к ощелачиванию мочи, увеличению экскреции мочевого цитрата. Следует отметить, что растворение камней из мочевой кислоты и дигидрата мочевой кислоты происходит не только вследствие ощелачивания мочи, а благодаря замещению водорода гидроксильных групп мочевой кислоты во 2 и 6 положениях пуринового ядра на щелочные металлы, поступающие из цитратов [63].

При проведении литолитической терапии важно иметь полноценную информацию о нарушениях обмена у конкретного пациента, так как наличие сочетанных метаболических нарушений, например кальциурии и оксалурии, ограничивает целевые значения pH мочи при проведении литолиза. Повышение pH выше 6,5 может привести к активации кристаллизации CaP . Соответственно, следует контролировать суточные колебания pH мочи (например, с помощью лакмусовых полосок или электронного pH-метра) и поддерживать показатели в пределах 6,5–6,8, не более [64]. При проведении литолитической терапии рекомендуется увеличить потребление фруктов в целом и особенно цитру-

совых (в том числе апельсиновых и лимонных соков) [65]. Показано, например, что применение цитрусовых повышает выделение цитрата, снижает пресыщение мочи CaOx и мочевой кислотой, ощелачивает мочу [66]. При этом цитрусовые действуют синергично с цитратными смесями [67].

Литолитическая терапия проводится с использованием минеральной воды. Применение мало- (1–5 г/л) и среднеминерализованных (5–15 г/л) гидрокарбонатных слабощелочных (pH 7,2–8,5) и щелочных (pH > 8,5) минеральных вод позволяет эффективно влиять на уровень pH мочи, экскрецию цитрата и диурез и, соответственно, снизить дозы цитратных смесей [68], применение которых нередко приводит к развитию желудочно-кишечных расстройств, являющихся причиной их отмены. В педиатрии минеральные воды назначают обычно с 4 лет из расчета 3–5 мл/кг массы, но не более 200 мл на разовый прием [68].

Мероприятия по поддержанию условий, при которых мочевая кислота не будет кристаллизоваться, важно продолжать и после эффективно проведенного литолиза. В числе таких мероприятий — поддержание pH в диапазоне 6,2–6,4, что, на наш взгляд, является оптимальным для предотвращения кристаллизации мочевой кислоты, соблюдение диеты с ограниченным содержанием пуринов, адекватный питьевой режим, в том числе применение минеральных вод [69]. Только полноценная нормализация нарушений пуринового обмена позволяет добиться эффективного литолиза, в связи с чем важно контролировать уровень урикемии. Цитратные смеси не могут оказать влияния на все звенья пуринового обмена, поэтому при гиперурикемии необходимо применять ингибиторы ксантиноксидазы, например аллопуринол, который приводит к снижению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и моче [70].

Несмотря на все достижения современной хирургии и фармакологии в лечении больных с МКБ, удаление конкрементов тем или иным способом не приводит к выздоровлению, а лишь создает условия для адекватной коррекции инфекционно-воспалительных процессов в почке и мочевых путях, коррекции нарушений уро- и гемодинамики, коррекции метаболических нарушений, приведших к развитию камнеобразования. Для снижения вероятности развития рецидива заболевания в постоперационном периоде, а также после успешной литолитической терапии необходимо осуществлять комплексные метафилактические мероприятия. Для оценки объема этих мероприятий надлежит выполнить химический анализ камня, оценку метаболических нарушений и на основании этих сведений разработать план общей и лекарственной метафилактики МКБ, направленной на коррекцию обменных нарушений.

Метафилактика

Метафилактика — это комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на купирование воспалительных изменений в мочевых путях, улучшение уро- и гемодинамики, стимуляцию отхождения дезинтегрированных фрагментов камня, коррекцию метаболических нарушений. Цели метафилактики: предупреждение развития рецидива МКБ, предупреждение «роста» резидуальных фрагментов камня, стимуляция отхождения имеющихся мочевых камней. Рациональный подход к метафилактике МКБ не подразумевает обязательную оценку метаболизма у всех пациентов. Однако у детей ее необходимо проводить во всех случаях [50].

При определении объема исследований метаболических показателей и, соответственно, метафилактики необходимо учитывать частоту и скорость рецидивного камнеобразования, степень нарушения функционального состояния почек, особенности строения мочевых путей, тип камнеобразо-

вания, наличие факторов риска возникновения рецидива МКБ. В числе характеристик метаболизма у больных с МКБ следует провести анализ камня (рентгенофазовый, инфракрасная спектрометрия, поляризационная микроскопия); биохимическое исследование крови (креатинин, мочеви́на, белок, моче́вая кислота, кальций общий, кальций ионизированный, натрий, фосфор, магний, хлориды, калий); определение концентрации паратгормона (для исключения гиперпаратиреоза пациентам с повышенным уровнем кальция (ионизированного кальция) в крови); биохимическое исследование суточной мочи — двукратно (креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, натрий, фосфор, магний, кальций, оксалат, цитрат, цистин, микроскопическое исследование осадка на наличие патогномичных кристаллов); исследование кривой суточного колебания уровня pH мочи [50].

Известно, что МКБ связана с идентифицируемой метаболической аномалией примерно у 40–50% детей. При этом гиперкальциурия встречается в 30–40% случаев, гиперурикозурия — в 4–30% (зависит от возраста и страны проживания), гипероксалурия — в 2–15%, гипоцитратурия — в 30–70%, гипомагнизурия — до 42% случаев [71, 72]. При этом у большинства детей с МКБ отмечены питание с повышенным содержанием простых углеводов, жиров и натрия, низкий объем потребляемой воды на фоне увеличенного потребления сладких и газированных напитков [73].

Современные теории камнеобразования определяют следующие факторы литогенеза [74]:

- пресыщение мочи литогенными ионами и анионами, приводящее к оксидативному стрессу, повреждению канальцевого эпителия и базальной мембраны петли Генле, прямых кровеносных или лимфатических сосудов, что обеспечивает условия для образования мочевых кристаллов;
- нарушение интратрениального кровотока и транспорта мочи, которое может привести к гипоксии, воспалению, атеросклеротическим изменениям в стенке сосуда и в базальной мембране петли Генле;
- нарушение интратрениального тока мочи (чем дольше перенасыщенный раствор находится в покое, тем выше вероятность осаждения кристаллов);
- дефицит ингибиторов и избыток активаторов кристаллизации и агрегации кристаллов;
- стойкие изменения pH мочи (щелочные или кислотные значения pH);
- локальные анатомические и функциональные изменения мочевых путей.

Исходя из этих факторов, были определены и способы метафилактики, в частности [75]:

- снижение внутриканальцевого пресыщения камнеобразующих веществ;
- уменьшение или купирование окислительного стресса;
- повышение интратрениального кровотока и транспорта мочи;
- повышение содержания цитрата в моче;
- поддержание pH мочи в диапазоне, в котором осаждение литогенных веществ минимально.

В числе основных принципов общей метафилактики МКБ упоминаются [76]:

- увеличение объема потребляемой жидкости для поддержания низкой удельной плотности мочи и предупреждения кристаллизации и агрегации камнеобразующих веществ;
- сбалансированное питание с большим количеством балластного составляющего (например, клетчатка, коллаген, другие грубоволокнистые вещества), растительных продуктов с целью уменьшения поступления и всасывания камнеобразующих веществ;

- ликвидация гиподинамии, устранение стрессовых ситуаций;
- адекватное лечение сопутствующих заболеваний и их осложнений (ожирение, сахарный диабет, заболевания ЖКТ и печени);
- проведение фитопрофилактики (применение настоек/экстрактов и т.д. из травы хвоща полевого, травы спорыша, шишек хмеля и других растений, обладающих способностью увеличивать диурез, а также препаратов, содержащих данные вещества в своем составе), способствующей увеличению диуреза, выведению камнеобразующих веществ, подавляющей патологическую кристаллизацию этих веществ в моче;
- нормализация pH мочи.

Питьевой режим

Питьевой режим предполагает контроль потребляемой воды, включая минеральную, а также соки, морсы, компоты. При этом разные соки следует употреблять при разном типе камнеобразования в зависимости от их эффектов. Как известно, повышенное потребление жидкости увеличивает объем мочи и препятствует ее перенасыщению кристаллами и, соответственно, их кристаллизации. У детей потребление жидкости, необходимое для обеспечения адекватного суточного диуреза, должно быть рассчитано как 1,5 л/м² площади тела [77]. Следует избегать сладких (на основе глюкозы и фруктозы) ароматизированных напитков, поскольку они увеличивают выведение кальция и оксалата, вызывают подкисление мочи [66]. Потребление жидкости должно быть равномерно распределено на весь день. Поскольку потребность в жидкости варьирует в зависимости от температуры окружающей среды и активности ребенка, мы считаем, что родителям необходимо следить за гидратацией, основываясь на цвете мочи (концентрированная моча имеет более темную окраску, что требует увеличения потребления жидкости) и плотности мочи (с помощью урометра), если это возможно.

Необходимо помнить, что при проведении метафилактики особое внимание следует уделить контролю суточных колебаний pH мочи. При этом важно учитывать, что для детей характерны более высокие показатели pH мочи, чем для взрослых. Стойкие изменения pH мочи определяют состав конкремента, который может быть представлен оксалатом кальция, моно- или дигидратом, фосфатом кальция или мочевой кислотой, а при присоединении микрофлоры pH мочи может способствовать формированию конкремента из магния аммония фосфата гексагидрата (струвит), или магния гидрофосфата тригидрата (ньюберит), или урата аммония, или натрия [78]. Именно желудочно-кишечная абсорбция анионов служит одним из самых сильных предикторов изменения pH мочи как у детей, так и у взрослых [78]. С относительно низким pH мочи ассоциированы также высокий индекс массы тела и диабет [79].

Изменения pH мочи играют ключевую роль в кристаллизации мочевой кислоты. Растворимость последней контролируется двумя константами диссоциации (pKa). Первая pKa — с pH 5,5 — регулирует превращение мочевой кислоты в более растворимый анионный урат. Вторая pKa — с pH 10,3 — клинического значения не имеет, так как pH мочи человека колеблется в пределах от 4,4 до 8,0. Таким образом, при pH менее 5,5 почти 100% мочевой кислоты находятся в недиссоциированной форме, и наоборот, при pH более 6,5 большее количество мочевой кислоты находится в виде растворимого анионного урата [80]. Исследования J. Manissorn и соавт. показали, что моногидрат CaOx, патогенная форма, кристаллизуется при большом размере, количестве и общей массе в кислой среде

(при pH 4,0) и практически не кристаллизуется при pH 8,0. Тогда как дигидрат CaOx кристаллизуется в обратном порядке. Соответственно, умеренное подщелачивание pH мочи может помочь предотвратить кальций-оксалатное, мочекишечное и смешанное камнеобразование [81]. В отличие от мочекишечных камней, формирование фосфатных камней усиливается при защелачивании мочи. Постоянно высокий уровень pH мочи ($> 6,5$) способствует усилению кристаллизации фосфата кальция, соответственно, повышает вероятность развития камней данного типа. Таким образом, учитывая влияние pH мочи на образование мочевых камней, крайне важно любым возможным способом (диета, питьевой режим и др.) поддерживать показатели pH мочи, при которых кристаллизация камнеобразующих веществ минимальна в зависимости от типа камнеобразования.

Диета

У взрослых основными факторами риска развития МКБ являются ожирение, диабет, заболевания печени, ЖКТ, состояния после резекции кишечника, наложения обводных анастомозов, болезнь Крона [82]. У детей большее значение имеют нарушения питания с повышенным потреблением простых углеводов, жиров и натрия на фоне генетических аномалий [83]. Терапевтическая стратегия снижения риска возникновения и рецидивирования мочевых камней должна включать обучение родителей/детей (в подростковом возрасте) / опекунов и др. по вопросам питания, поскольку связь между характером питания и метаболическими нарушениями, вызывающими МКБ, изучалась в течение длительного времени и не вызывает сомнений [84]. Среди макронутриентов, связанных с литогенезом, особенного внимания заслуживают белки. В исследованиях показали, что диеты, богатые белком, особенно животного происхождения, приводят к увеличению выведения кальция почками, гиперурикозурии и снижению цитратурии, поскольку повышенное потребление белка увеличивает кислотную нагрузку в крови, что приводит к подкислению мочи [85].

Пищевой кальций также влияет на развитие МКБ [86]. Изучение рациона более чем 45 000 человек на протяжении 4 лет продемонстрировало значительно более низкий риск развития МКБ у людей с диетой, богатой кальцием, по сравнению с людьми, потребляющими недостаточное количество этого минерала [87]. Диеты с низким содержанием кальция могут увеличить кишечную абсорбцию оксалата и повысить экскрецию оксалата с мочой, а соответственно — увеличить пресыщение мочи CaOx , повысить риск развития CaOx -камнеобразования и способствовать развитию гипероксалурии [88].

Выделяют 3 типа первичной гипероксалурии в зависимости от генетически детерминированного недостатка определенных ферментов [89]. Наиболее распространенным является гипероксалурия 1-го типа — редкое наследственное заболевание, при котором в периферической крови повышен уровень гликолата (аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма гликоксалата, обусловленное недостаточностью в печени фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы). На клиническом уровне это заболевание почек, на молекулярном — печени. Однако диета с ограниченным потреблением оксалата и кальция при первичной гипероксалурии 1-го типа неэффективна.

Причинами кишечной (вторичной) гипероксалурии считают [90]:

- недостаточность образования кальций-оксалатных комплексов в кишечнике в результате низкого содержания кальция в пище;

- образование комплексов кальций + жирные кислоты у пациентов с гастроинтестинальными нарушениями и после бариатрической хирургии;
- повышение абсорбции щавелевой кислоты по неизвестным причинам;
- употребление очень высоких доз аскорбиновой кислоты;
- снижения в кишечнике популяции оксалат-деградирующих бактерий (*Oxalobacter formigenes*, лакто-, бифидобактерии).

При вторичной гипероксалурии рекомендуют диету с ограниченным потреблением продуктов, богатых оксалатом (щавель, шпинат, орехи, какао, шоколад и их производные, витамин C в больших количествах). При гипероксалурии анион щавелевой кислоты после всасывания в кишечнике связывается с катионом кальция в моче, образуя плохо растворимое соединение CaOx , которое существует в виде моногидрата (вевеллит) или дигидрата (ведделлит) и способствует развитию камнеобразования в случае перенасыщения этими солями. В качестве диеты целесообразно сочетать потребление продуктов, содержащих кальций и оксалат [91], так как кальций связывает оксалат в кишечнике и снижает пресыщение CaOx в моче.

Натрий является одним из микроэлементов, связь которого с МКБ доказана уже давно [92]. Известно, что чрезмерное его потребление приводит к кальциурии и способствует образованию кальциевых камней [93]. В современном мире потребление натрия как детьми, так и взрослыми остается высоким вследствие содержания в рационе большого количества обработанной и консервированной пищи, поэтому важно снизить потребление этого микроэлемента в своем рационе до 3–5 г/сут [94]. Следует подчеркнуть, что в случае гипероксалурии ограничение потребления фруктов и овощей является нежелательным в связи с тем, что данные продукты содержат, помимо оксалата, и другие микро- и макроэлементы (кальций, магний, калий, фолаты и т.д.), необходимые нашему организму. Такие продукты являются важными источниками магния, цитрата и калия и должны обязательно быть включены в рацион детей с МКБ. Исследования показали, что у лиц с гипоцитратурией диета, богатая этими компонентами, увеличивает экскрецию магния и цитрата почками [95].

В исследовании Д.М. Махмаджонова и соавт. (2018) принял участие 201 ребенок с диагнозом МКБ. При pH мочи свыше 7,0 детям были рекомендованы препараты и пищевые продукты, способствующие подкислению мочи: витамины группы A, B, D, рыбные, мясные, зерновые продукты и некоторые фрукты и ягоды. В качестве напитков были рекомендованы сок облепихи, отвар шиповника и сиропы. При низких значениях pH мочи — 5,5–6,5 — пациентам назначили витамины V_1 и V_6 , щелочные минеральные воды, цитратные смеси. При такой терапии риск развития рецидивов снизился до 8,2% (без метафилактики рецидивы наблюдались у 17,5%) [96].

Особенности ведения больных с конкрементами различного состава

Кальцийсодержащие камни

Наиболее частыми метаболическими нарушениями при данном типе камнеобразования являются гиперкальциурия, гипероксалурия, гипоцитратурия.

При гиперкальциурии — одном из самых часто встречающихся нарушений — следует соблюдать диету с пониженным содержанием белка и натрия, но увеличенным потреблением калия и воды [97]. Также в соответствии с возрастом следует назначать тиазидные и родственные

диуретики. Известно, что они оказывают гипокальциурическое действие, усиливая реабсорбцию кальция в проксимальных и дистальных извитых канальцах, снижают активность камнеобразования у пациентов с нормокальциурией, а также снижают синтез 1,25-дигидроксивитамина D₃, не увеличивая всасывание кальция в кишечнике. Достижение нормокальциурии при применении тиазидных диуретиков в малых дозах (что особенно важно для детей) было установлено уже в 2011 г. [98]. Согласно исследованию, минимальная доза гидрохлортиазида, вызывающая необходимое снижение концентрации кальция в моче и предотвращающая камнеобразование, составляет 0,5 мг/кг/сут, однако она может быть увеличена до 1–2 мг/кг/сут по назначению врача. Следует, однако, учитывать риск развития побочных эффектов тиазидных диуретиков: гипокалиемию, гиперурикемию, повышение концентрации глюкозы в крови, кальциемию, гипоцитратурию. Эти метаболические нарушения могут способствовать повторному образованию мочевых камней. Поэтому при приеме тиазидных диуретиков, как правило, назначают цитратные смеси или калий-магнийсодержащие препараты и пищевые продукты (курага, изюм, абрикос). При лечении тиазидными диуретиками следует обязательно контролировать уровень мочевой кислоты, глюкозы, калия и кальция в сыворотке крови. Сообщается, что тиазидные диуретики эффективны в предотвращении повторного появления кальциевых камней, несмотря на изменение образа жизни [99]. Для коррекции гипокалиемии может быть использован калийсберегающий диуретик триамтерен, но при этом существует риск формирования триамтеренового камня из-за низкой растворимости препарата [100]. При гиперкальциурии эффективны и цитратные смеси [101], так как цитрат является хелатирующим агентом, который связывается с ионизированным кальцием, содержащимся в моче, и тем самым снижает количество свободного кальция. Поэтому цитратные смеси также рекомендуют применять при гиперкальциурии в дозах с учетом возраста больных с МКБ [40].

Целью лечения гипероксалурии является снижение выработки оксалата и повышение его растворимости в моче. Предлагаемые методы лечения в педиатрии включают увеличение потребления жидкости, прием пиридоксина, диету с низким содержанием оксалатов, регулярное потребление кальция [50]. Пиридоксин снижает концентрацию оксалата в моче на 30% при применении в дозе 5–10 мг/кг/сут у 10–30% детей с первичной гипероксалурией [102]. При этом при первичной гипероксалурии более эффективно применение цитратных смесей, а при кишечной гипероксалурии — препаратов магния, кальция, витаминов В₁ и В₆ [89].

Гипоцитратурия характеризуется сниженным содержанием цитрата — мощнейшего ингибитора образования камней [100]. Увеличение риска образования камней при гипоцитратурии стало основанием рекомендовать восстановление нормального уровня цитрата в кислой среде с помощью цитратных смесей [103].

Мочекислые камни

Как уже было отмечено выше, для детей характерен относительно низкий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Повышение ее уровня чаще всего генетически детерминировано [104]. Основными факторами риска появления мочекислых камней у детей являются постоянно резко кислый pH мочи и повышенные уровни мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. В качестве терапии назначают препараты для подщелачивания мочи и коррекции гипоцитратурии. При высоких показателях

урикемии назначают ингибиторы ксантиноксидазы — аллопуринол. Аллопуринол снижает выработку мочевой кислоты путем ингибирования фермента ксантиноксидазы, который отвечает за превращение ксантина в мочевую кислоту, но также этот препарат может увеличивать экскрецию ксантина с мочой. В связи с этим необходимы подбор дозы препарата и соблюдение питьевого режима.

Цистиновые камни

Целью лечения цистинурии является снижение насыщения мочи цистином и повышение его растворимости. Рекомендуется употребление большого количества жидкости, диета с низким содержанием натрия, подщелачивание мочи и использование хелаторов [105]. Хелаторы цистина, такие как тиопронин, D-пеницилламин и/или каптоприл, рекомендуются, когда предварительная цитратная терапия и терапия с высоким содержанием жидкости не дала удовлетворительных результатов [50]. Однако следует учитывать, что у 85% пациентов, принимающих D-пеницилламин, возникают значительные побочные эффекты, и около 70% в конечном итоге прекращают его принимать [106]. Альфа-меркаптопропионилглицин (или тиопронин) является лучше переносимой альтернативой D-пеницилламину, но его эффективность и доступность намного ниже по сравнению с D-пеницилламином [107]. Считается, что максимальная концентрация цистина в моче обнаруживается ночью, поэтому важны прием жидкости и хелатная терапия перед сном [108].

Струвитные камни

Формирование струвитных камней происходит в присутствии вторичного повышения продукции аммония и/или при присоединении инфекционного процесса, вызванного продуцирующими уреазу микроорганизмами, такими как *Proteus* или *Klebsiella* [109]. Аммиак и углекислый газ преобразуются в аммоний и бикарбонат, что приводит к высокому pH мочи. В результате в присутствии больших количеств фосфатов магния формируются гексагидрата магния-аммония фосфат (струвит) и карбонатный апатит. Основными принципами лечения пациентов со струвитными камнями являются полное удаление камней и их фрагментов, поскольку микрофлора находится и внутри камня, а также проведение антибактериальной терапии, назначенной в соответствии с анализом посева камня. При оставлении резидуальных фрагментов чрезвычайно высока вероятность быстрого роста конкремента [50]. При проведении метафилактики рекомендуется подкисление продуктов питания и напитков, что приведет к подкислению мочи. Применяют метионин курсами под контролем pH мочи. Ингибиторы уреазы — ацетогидроксамовую кислоту — в педиатрии используют редко и только в случаях, когда другие методы лечения оказались неэффективны.

Заключение

МКБ является актуальной проблемой в педиатрической практике. Эффективное лечение детей с МКБ представляет собой междисциплинарную проблему и требует участия не только урологов и не только оперативного удаления мочевых камней, даже с применением высокотехнологичных методов. Важным является последующее консервативное, в т.ч. и медикаментозное, лечение с учетом типа камнеобразования и наличия метаболических нарушений у ребенка при участии гастроэнтерологов, педиатров, эндокринологов, генетиков, нефрологов и диетологов. Даже при идеально выполненном хирургическом пособии риск рецидивного камнеобразования остается значительным. Медикаментозное лечение детей с МКБ затруднено раз-

витаем побочных эффектов и сложностями в определении дозы препаратов у детей первых лет жизни, а хирургические методы лечения отличаются высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений. Дальнейшие исследования генетической составляющей патогенеза болезни, влияния изменений образа жизни на развитие МКБ, разработка и внедрение новых лекарственных препаратов для коррекции метаболических нарушений у детей представляются крайне актуальной проблемой современной педиатрии и здравоохранения в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003;44(6):709–713. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00415-9
2. Scales CD, Jr, Smith AC, Hanley JM, et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160–165. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.052
3. Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, et al. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology.* 2009;74(1):104–107. doi: 10.1016/j.urol.2008.12.079
4. Мочекаменная болезнь у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2016. [*Mochekamennaya bolezn' u detei*: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Mochekamennaya-bolezn-u-detej-2016.pdf>. Ссылка активна на 26.04.2021.
5. Gouru VR, Pogula VR, Vaddi SP, et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis. *Urol Ann.* 2018;10(1):94–99. doi: 10.4103/ua.ua_98_17
6. Alelign T, Petros B. Kidney Stone Disease: An Update on Current Concepts. *Adv Urol.* 2018;2018:3068365. doi: 10.1155/2018/3068365
7. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16008. doi: 10.1038/nrdp.2016.8
8. Samotyjek J, Jurkiewicz B, Krupa A. Surgical Treatment Methods of Urolithiasis in the Pediatric Population. *Dev Period Med.* 2018; 22(1):88–93.
9. Chaussy C, Brendel W, Schmiedt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet.* 1980; 2(8207):1265–1268. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92335-1
10. Talso M, Tefik T, Mantica G, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy: current knowledge and future perspectives. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71(4):365–372. doi: 10.23736/s0393-2249.19.03415-5
11. Sultan S, Umer SA, Ahmed B, et al. Update on Surgical Management of Pediatric Urolithiasis. *Front Pediatr.* 2019;7:252. doi: 10.3389/fped.2019.00252
12. Маликов Ш.Г. Оптимизация режимов дистанционной ударно-волновой литотрипсии у детей с уrolитиазом: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2018. [Malikov ShG. *Optimizatsiya rezhimov distantsionnoi udarno-volnovoj litotripsii u detei s urolitiazom*. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
13. He Q, Xiao K, Chen Y, et al. Which is the best treatment of pediatric upper urinary tract stones among extracorporeal shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery: a systematic review. *BMC Urol.* 2019;19(1):98. doi: 10.1186/s12894-019-0520-2
14. Akin Y, Yucel S. Long-term effects of pediatric extracorporeal shockwave lithotripsy on renal function. *Res Rep Urol.* 2014;6: 21–25. doi: 10.2147/RRU.S40965
15. McAdams S, Shukla AR. Pediatric extracorporeal shock wave lithotripsy: Predicting successful outcomes. *Indian J Urol.* 2010; 26(4):544–548. doi: 10.4103/0970-1591.74457

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.В. Байрашевская

<https://orcid.org/0000-0003-3815-1325>

С.П. Байдин

<https://orcid.org/0000-0002-5171-6450>

Д.Г. Цариченко

<https://orcid.org/0000-0002-3608-8759>

В.С. Саенко

<https://orcid.org/0000-0003-3107-8161>

16. Jee JY, Kim SD, Cho WY. Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Pediatric and Adolescent Urolithiasis. *Korean J Urol.* 2013;54(12):865–869. doi: 10.4111/kju.2013.54.12.865
17. Bakri MH, Ismail EA, Ali MS, et al. Behavioral and emotional effects of repeated general anesthesia in young children. *Saudi J Anaesth.* 2015;9(2):161–166. doi: 10.4103/1658-354X.152843
18. Iqbal N, Assad S, Hasan A, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the treatment of pediatric nephrolithiasis: Comparison of the outcome between preschool and schoolgoing children: A single-center study. *Transl Surg.* 2016;1(4):91–94. doi: 10.4103/2468-5585.197491
19. Özgür BC, Irkilata L, Ekici M, et al. Pediatric extracorporeal shock wave lithotripsy: multi-institutional results. *Urologia.* 2016; 83(2):83–86. doi: 10.5301/urologia.5000053
20. Keshavamurthy R, Kumar S, Karthikeyan VS, et al. Tubeless Pediatric Percutaneous Nephrolithotomy: Assessment of Feasibility and Safety. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2018;23(1):16–21. doi: 10.4103/jiaps.jiaps_22_17
21. Oner S, Akgul AK, Demirbas M, et al. Upper pole access is safe and effective for pediatric percutaneous nephrolithotomy. *J Pediatr Urol.* 2018;14(2):183e1–183e8. doi: 10.1016/j.jpurol.2017.12.013
22. Zeng G, Zhu W, Lam W. Miniaturised percutaneous nephrolithotomy: Its role in the treatment of urolithiasis and our experience. *Asian J Urol.* 2018;5(4):295–302. doi: 10.1016/j.ajur.2018.05.001
23. Hong Y, Xu Q, Huang X, et al. Ultrasound-guided minimally invasive percutaneous nephrolithotomy in the treatment of pediatric patients <6 years: A single-center 10 years' experience. *Medicine.* 2018;97(13):e0174. doi: 10.1097/md.00000000000010174
24. Celik H, Camtosun A, Dede O, et al. Comparison of the results of pediatric percutaneous nephrolithotomy with different sized instruments. *Urolithiasis.* 2017;45(2):203–208. doi: 10.1007/s00240-016-0887-4
25. Öztürk H. Gastrointestinal system complications in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review. *J Endourol.* 2014; 28(11):1256–1267. doi: 10.1089/end.2014.0344
26. Shah HN, Hegde SS, Mahajan AP, et al. Splenic injury: rare complication of percutaneous nephrolithotomy: report of two cases with review of literature. *J Endourol.* 2007;21(8):919–922. doi: 10.1089/end.2006.0451
27. Patil NA, Kundargi VS, Patil SB, et al. Conservative management of accidental gall bladder puncture during percutaneous nephrolithotomy. *Cent Eur J Urol.* 2014;67(2):191–192. doi: 10.5173/cej.2014.02.art15
28. Dongol UMS, Limbu Y. Safety and Efficacy of Percutaneous Nephrolithotomy in Children. *J Nepal Health Res Counc.* 2017; 15(2):130–134. doi: 10.3126/jnhrc.v15i2.18192
29. Valecha NK, Bagheri F, Hassani SA, et al. Delayed Haematuria after Percutaneous Nephrolithotripsy and its Management. *Med Sur Urol.* 2017;6:3. doi: 10.4172/2168-9857.1000189
30. Chakraborty JN, Hatimota P. Same-day angiography and embolization in delayed hematuria following percutaneous nephrolithotomy: an effective, safe, and time-saving approach. *Res Rep Urol.* 2019;11:83–89. doi: 10.2147/RRU.S192175

31. Gadzhieva N, Malkhasyanb V, Akopyanc G, et al. Percutaneous nephrolithotomy for staghorn calculi: Troubleshooting and managing complications. *Asian J Urol.* 2020;7(2):139–148. doi: 10.1016/j.ajur.2019.10.004
32. Joshi MP, Zade PS, Doshi BH, Gavai MS. Paediatric ureterolithotripsy: Tips and tricks — Experience at a single center. *Afr J Paediatr Surg.* 2017;14(1):1–4. doi: 10.4103/0189-6725.226199
33. Yuruk E, Tuken M, Gonultas S, et al. Retrograde intrarenal surgery in the management of pediatric cystine stones. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):487. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.01.015
34. Глыбочко П.В., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. и др. Гибкая эндоскопия в диагностике и лечении заболеваний верхних мочевых путей. — М.: ИндексМед Медиа; 2019. [Glybochko PV, Rapoport LM, Tsarichenko DG, et al. *Gibkaya endoskopiya v diagnostike i lechenii zaboolevaniy verkhnikh mochevykh putei.* Moscow: IndeksMed Media; 2019. (In Russ).]
35. Lu P, Song R, Yu Y, et al. Clinical efficacy of percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for pediatric kidney urolithiasis: A PRISMA-compliant article. *Medicine.* 2017;96(43):e8346. doi: 10.1097/md.00000000000008346
36. Чернышев И.Б., Меринов Д.С., Епишов В.А. и др. Возможности ретроградной интратеральной хирургии в лечении крупных и коралловидных камней почек // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2012. — № 4. — С. 67–73. [Chernishev IV, Merinov DS, Epishov VA, et al. Retrograde intrarenal surgery for treatment of large and staghorn kidney stones. *Experimental and clinical urology.* 2012;(4):67–73 (In Russ).]
37. Cassell A, Jalloh M, Ndoye M, et al. Surgical Management of Urolithiasis of the Upper Tract — Current Trend of Endourology in Africa. *Res Rep Urol.* 2020;12:225–238. doi: 10.2147/RRU.S257669
38. Starý D, Tůma J, Doušek R, et al. Laparoscopy at the pediatric surgery department for a five-year period. *Rozhl Chir.* 2018;97(3):128–132.
39. Gao X, Fang Z, Lu Ch, et al. Management of staghorn stones in special situations. *Asian J Urol.* 2020;7(2):130–138. doi: 10.1016/j.ajur.2019.12.014
40. European Association of Urology. *Guidelines 2018.* Available online: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-2018-compilation-of-all-guidelines.pdf>. Accessed on April 26, 2021.
41. Kutluev MM, Safiullin RI, Mochalov KS. Time to recurrence after complete removal of calculi from different parts of the urinary system. Five-year follow-up study. *Urologija.* 2018;(1):20–24.
42. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MAM, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 355:i6112. doi: 10.1136/bmj.i6112
43. Krocak T, Pace KT, Lee JY. Medical Expulsive Therapy: Worthwhile or Wishful Thinking. *Curr Urol Rep.* 2017;18(4):29. doi: 10.1007/s11934-017-0673-z
44. Atan A, Balci M. Medical expulsive treatment in pediatric urolithiasis. *Turk J Urol.* 2015;41(1):39–42. doi: 10.5152/tud.2015.82856
45. Tsuda Y, Tatami S, Yamamura N, et al. Population pharmacokinetics of tamsulosin hydrochloride in paediatric patients with neuropathic and non-neuropathic bladder. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):88–101. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03662.x
46. Glina FP, Castro PMV, Monteiro GGR, et al. The use of alpha-1 adrenergic blockers in children with distal ureterolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2015;41(6):1049–1057. doi: 10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0048
47. Velázquez N, Zapata D, Wang HHS, et al. Medical expulsive therapy for pediatric urolithiasis: Systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2015;11(6):321–327. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.04.036
48. Aldaqdossi HA, Shaker H, Saifelnasr M, Gaber M. Efficacy and safety of tamsulosin as a medical expulsive therapy for stones in children. *Arab J Urol.* 2015;13(2):107–111. doi: 10.1016/j.aju.2015.02.007
49. Nouri A, Hassali MA, Hamza AA. The role of corticosteroids in the management of kidney stones disease: a systematic review. *Clin Pract.* 2017;14(7):368–375. doi: 10.4172/clinical-practice.1000133
50. Европейская ассоциация урологов. *Клинические рекомендации 2019.* [European Association of Urology. *Clinical guidelines 2019.* (In Russ).] Доступно по: http://asur-crimea.ru/wp-content/uploads/2019/09/89P-EAU_2019_Block_Disk.pdf. Ссылка активна на 26.04.2021.
51. Moudi E, Ghaffari R, Moradi A. Pediatric Nephrolithiasis: Trend, Evaluation and Management: A Systematic Review. *J Pediatr Rev.* 2017;5(1):e7785. doi: 10.17795/jpr-7785
52. McClinton S, Starr K, Thomas R, et al. Use of drug therapy in the management of symptomatic ureteric stones in hospitalized adults (SUSPEND), a multicentre, placebo-controlled, randomized trial of a calcium-channel blocker (nifedipine) and an α -blocker (tamsulosin): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15(1):238. doi: 10.1186/1745-6215-15-238
53. Pickard R, Starr K, MacLennan G, et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9991):341–349. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60933-3
54. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available online: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>. Accessed on May 17, 2021.
55. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr. Clin North Am.* 2012;59(4):881–896. doi: 10.1016/j.pcl.2012.05.009
56. Коцарь А.Г. *Математическое моделирование и алгоритмизация прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения мочекаменной болезни:* дис. ... докт. мед. наук. — Курск; 2013. [Kotsar' AG. *Matematicheskoe modelirovanie i algoritimizatsiya prognozirovaniya, diagnostiki, profilaktiki i lecheniya mochekamennoi bolezni.* [dissertation]. Kursk; 2013. (In Russ).]
57. Кияткин В.А., Бобков А.Д., Казанцев С.Н., Шашлов С.В. Комплексная физиобальнеотерапия пациентов с мочекаменной болезнью и мочекаменным диатезом // *Российский журнал восстановительной медицины.* — 2018. — № 2. — С. 37–45. [Kiyatkin VA, Bobkov AD, Kazantsev SN, Shashlov SV. Complex physio-balno-treatment of patients with urgentium disease and urbum diatezy. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine.* 2018;(2):37–45 (In Russ).]
58. Константинова О.В., Дутов В.В., Катибов М.И. и др. Опыт применения минеральной воды «Нафтуся» Збручанского месторождения в лечении пациентов с мочевыми камнями // *Урология.* — 2013. — № 6. — С. 9–13. [Konstantinova OV, Dutov VV, Katibov MI, et al. Experience in the use of mineral water «Naftusya» of Zbruchansk field in the treatment of patients with uroliths. *Urologija.* 2013;(6):9–13. (In Russ).]
59. Sheth KR, White JT, Perez-Orozco AF, et al. Evaluating Natural History and Follow Up Strategies for Non-obstructive Urolithiasis in Pediatric Population. *Front Pediatr.* 2018;6:353. doi: 10.3389/fped.2018.00353
60. Протоцак В.В., Паронников М.В., Орлов Д.Н., Киселев А.О. Медико-экономическое обоснование применения современных методов лечения мочекаменной болезни // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2019. — № 3. — С. 12–18. [Protoshchak VV, Paronnikov MV, Orlov DN, Kiselev AO. Medical and economic rationale for the use of modern methods of treating urolithiasis. *Experimental and clinical urology.* 2019;(3):12–18 (In Russ).] doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-12-18
61. Caudarella R, Vescini F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. *Arch Ital Urol Androl.* 2009;81(3):182–187.
62. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(4):750–763. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029
63. Пепенин В.Р., Спиридоненко В.В., Комаревцев В.Н. и др. Роль цитатной терапии при лечении уратного уролитиаза с помощью малоинвазивных технологий // *Здоровье мужчины.* — 2011. — № 4. — С. 140–147. [Pepenin VR, Spiridonenko VV, Komarevtsev VN, et al. Rol' tsitatnoi terapii pri lechenii uratnogo urolitiaza s pomoshch'yu maloinvazivnykh tekhnologii. *Health of a man.* 2011;(4):140–147. (In Russ).]
64. Mir C, Rodriguez A, Rodrigo D, et al. Analysis of urine composition from split 24-h samples: use of 12-h overnight samples to evaluate risk factors for calcium stones in healthy and stone-forming children. *J Pediatr Urol.* 2020;16(3):371.e1–371.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.02.011
65. Nirumand MC, Hajialyani M, Rahimi R, et al. Dietary Plants for the Prevention and Management of Kidney Stones: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):765. doi: 10.3390/ijms19030765
66. Agarwal MM, Singh SK, Mavuduru R, Mandal AK. Preventive fluid and dietary therapy for urolithiasis: An appraisal of strength,

- controversies and lacunae of current literature. *Indian journal of urology*. *Indian J Urol*. 2011;27(3):310–319. doi: 10.4103/0970-1591.85423
67. Penido M, de Sousa Tavares M. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol*. 2015;4(4):444–454. doi: 10.5527/wjn.v4.i4.444
68. Балуева Л.Г. Клинико-лабораторные особенности пиелонефрита, протекающего с кристаллурией у детей, и усовершенствование методов лечения: дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2014. [Balueva LG. *Kliniko-laboratornye osobennosti pielonefrita, protekayushchego s kristalluriei u detei, i usovershenstvovanie metodov lecheniya*. [dissertation]. Perm'; 2014. (In Russ).]
69. García-Perdomo HA, Solarte PB, España PP. Pathophysiology associated with forming urinary stones. *Urol Colomb*. 2016;25(2):118–125. doi: 10.1016/j.uuro.2015.12.012
70. Akin Y, Uçar M, Yücel S. Current medical treatment in pediatric urolithiasis. *Turk J Urol*. 2013;39(4):253–263. doi: 10.5152/tud.2013.063
71. Cetin N, Gencler A, Tufan AK. Risk factors for development of urinary tract infection in children with nephrolithiasis. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(1):76–80. doi: 10.1111/jpc.14495
72. Barata SB, Ortiz C, Valette S. Clinical epidemiological profile of 106 pediatric patients with urolithiasis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(3):261–267. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;3;00009
73. Baştuğ F, Düşünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nature reviews. Urology*. 2012;9(3):138–146. doi: 10.1038/nrurol.2012.4
74. Chung HJ, Abrahams HM, Meng MV, Stoller ML. Theories of Stone Formation. In: *Urinary Stone Disease*. *Current Clinical Urology*. Stoller ML, Meng MV, eds. Humana Press; 2007.
75. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. *World J Urol*. 2005;23(5):309–323. doi: 10.1007/s00345-005-0029-z
76. Saenko VS, Gazimiev MA, Pesegov SV. The place of mineral water in the metaphylaxis of urolithiasis. *Urologiia*. 2016; (2 Suppl 2):87–94.
77. Kaygısız O. Metaphylaxis in Pediatric Urinary Stone Disease. In: *Updates and Advances in Nephrolithiasis — Pathophysiology, Genetics, and Treatment Modalities*. Layron Long; 2017. doi: 10.5772/intechopen.69982
78. Wagner C.A, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation. *J Nephrol*. 2010;23(16):165–169.
79. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Metabolic basis for low urine pH in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1277–1281. doi: 10.2215/CJN.08331109
80. Саенко В.С., Лачинов Э.Л., Жантлисов Д.А. и др. Коррекция рН мочи — эффективный инструмент успешной метафилактики мочекаменной болезни. Фитотерапия // *Урология*. — 2020. — № 3. — С. 104–110. [Saenko VS, Lachinov EL, Zhantlisov DA, et al. Adjustment of urine pH as effective tool for successful metaphylaxis of urinary stone disease. *Phytotherapy. Urologiia*. 2020;(3): 104–110. (In Russ).] doi: 10.18565/urology.2020.3.104-110
81. Manissson J, Fongngern K, Peerapen P, Thongboonkerd V. Systematic evaluation for effects of urine pH on calcium oxalate crystallization, crystal-cell adhesion and internalization into renal tubular cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):1798. doi: 10.1038/s41598-017-01953-4
82. Baatiah NY, Alhazmi RB, Albathi FA, et al. Urolithiasis: Prevalence, risk factors, and public awareness regarding dietary and lifestyle habits in Jeddah, Saudi Arabia in 2017. *Urol Ann*. 2020;12(1): 57–62. doi: 10.4103/UA.UA_13_19
83. Sas DJ. Dietary risk factors for urinary stones in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(2):284–287. doi: 10.1097/MOP.0000000000000886
84. Carvalho-Salemi J, Moreno L, Michael M. Medical Nutrition Therapy for Pediatric Kidney Stone Prevention, Part 3: Cystinuria. *J Ren Nutr*. 2017;27(3):e19–e21. doi: 10.1053/j.jrn.2017.02.002
85. Kovacevic L, Caruso JA, Lu H, et al. Urine proteomic profiling in patients with nephrolithiasis and cystinuria. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(4):593–599. doi: 10.1007/s11255-018-2044-1
86. Szmigielska A, Pańczyk-Tomaszewska M, Borowiec M, et al. Vitamin D and Calcium Homeostasis in Infants with Urolithiasis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1133:75–81. doi: 10.1007/978-1-4939-9310-8_10
87. Amancio L, Fedrizzi M, Bresolin NL, Penido MG. Urolitíase pediátrica: experiência de um hospital infantil de cuidados ter-
- ciários. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):90–98. doi: 10.5935/0101-2800.20160014
88. Scoffone CM, Cracco CM. Pediatric calculi: cause, prevention and medical management. *Curr Opin Urol*. 2018;28(5):428–432. doi: 10.1097/mou.0000000000000520
89. Milliner DS, Harris PC, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 3. 2015. In: *GeneReviews®*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316514>. Accessed on April 26, 2021.
90. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol*. 2015; 4(2):235–244. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.235
91. D'Alessandro C, Ferraro PM, Cianchi C, et al. Which Diet for Calcium Stone Patients: A Real-World Approach to Preventive Care. *Nutrients*. 2019;11(5):1182. doi: 10.3390/nu11051182
92. Sorensen MD, Kahn AJ, Reiner AP, et al. Impact of nutritional factors on incident kidney stone formation: a report from the WHI OS. *J Urol*. 2012;187(5):1645–1649. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.077
93. Hernandez JD, Ellison JS, Lendvay TS. Current trends, evaluation, and management of pediatric nephrolithiasis. *JAMA Pediatr*. 2015;169(10):964–970. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.1419
94. Carvalho-Salemi J, Moreno L, Michael M. Medical Nutrition Therapy for Pediatric Kidney Stone Prevention, Part Two. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):e11–e14. doi: 10.1053/j.jrn.2016.12.001
95. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T, et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. *Arch Ital Urol Androl*. 2015;87(2):105–20. doi: 10.4081/aiua.2015.2.105
96. Махмадзонов Д.М., Султонов Ш.Р., Бобоев З.А. Вопросы метафилактики нефролитиаза у детей в эндемическом очаге // *Вестник Авиценны*. — 2018. — Т. 20. — № 1. — С. 84–89. [Makhmadzhonov DM, Sultonov ShR, Boboev ZA. Voprosy metafilitaktiki nefrolitiazu u detey v endemicheskoy ochage // *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(1):84–89. (In Russ).] doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-1-84-89
97. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1659–1673. doi: 10.1007/s00467-007-0482-6
98. Choi JN, Lee JS, Shin JI. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr*. 2011; 100(8):e71–e74. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02191.x
99. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD010057. doi: 10.1002/14651858.cd010057.pub2
100. Dickstein ES, Loeser WD. Triamterene Calculus. *J Urol*. 1985; 133(6):1019. doi: 10.1016/S0022-5347(17)49358-X
101. Krieger NS, Asplin JR, Frick KK, et al. Effect of Potassium Citrate on Calcium Phosphate Stones in a Model of Hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3001–3008. doi: 10.1681/ASN.2014121223
102. Sharifian M, Hatamian B, Dalirani R. Evaluation of response to treatment with polycitra-K in urolithiasis of children. *J Qazvin Univ Med Sci*. 2011;14(4):28–33.
103. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: pathophysiology and medical management. *Rev Urol*. 2009;11(3):134–144.
104. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature reviews. Rheumatology*. 2012; 8(10):610–621. doi: 10.1038/nrrheum.2012.144
105. Goldfarb DS. Potential Pharmacologic Treatments for Cystinuria and for Calcium Stones Associated with Hyperuricosuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):2093–2097. doi: 10.2215/cjn.00320111
106. Leslie SW, Nazzal L, Sajjad H. *Renal calculi (cystinuria, cystine stones)*. In: Pearls S, ed. *Treasure Island, FL*; 2020. p. 1.
107. Bawari S, Sah AN, Tewari D. Urolithiasis: An Update on Diagnostic Modalities and Treatment Protocols. *Indian J Pharm Sci*. 2017;79(2): 164–174. doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000214
108. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, et al. Cystine analyses of separate day and night urine as a basis for the management of patients with homozygous cystinuria. *Urol Res*. 2001;29(5): 303–310. doi: 10.1007/s002400100201
109. Konieczna I, Zarnowiec P, Kwinkowski M, et al. Bacterial urease and its role in long-lasting human diseases. *Curr Protein Pept Sci*. 2012;13(8):789–806. doi: 10.2174/138920312804871094