

Особенности заболеваний органов мочевой системы у детей с дисплазиями соединительной ткани

Т.А. Крыганова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Specific features of urinary system diseases in children with connective tissue dysplasia

Т.А. Kryganova

Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Патология органов мочевой системы у детей с дифференцированной формой дисплазии соединительной ткани недостаточно изучена. Имеющиеся сведения крайне скудны, представлены в основном минимальным мочевым синдромом в виде ортостатической протеинурии, микрогематурии, метаболическими нарушениями, структурными (нефроптоз) и сосудистыми аномалиями (аневризмы). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани является активно изучаемой отечественными исследователями патологией. Полиорганность поражения привлекает внимание врачей многих специальностей, в том числе нефрологов. Патология органов мочевой системы в виде рецидивирующей инфекции мочевых путей, аномалий развития почек и чашечно-лоханочной системы, патология мочевого пузыря, тяжелых вариантов САКУТ синдрома часто сопровождаются проявлениями дисплазии соединительной ткани. Рядом авторов выделены маркеры поражения соединительной ткани (матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста- β и др.) для оценки склерозирующих процессов в почках. Имеются единичные работы по изучению данных маркеров при синдроме Альпорта, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, в то время как при дифференцированных формах дисплазии (синдромы Элерса–Данло, Марфана) таких данных нет.

Ключевые слова: дети, дисплазия соединительной ткани, врожденные аномалии почек и мочевого тракта, синдром Альпорта, синдром Элерса–Данло, синдром Марфана, матриксные металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста- β .

Urinary system diseases in children with differentiated connective tissue dysplasia have not been adequately investigated and the available information is extremely scarce. The diseases represent mainly minimal change disease as orthostatic proteinuria, microscopic hematuria, metabolic disturbances, structural (nephroptosis) and vascular abnormalities (aneurysms). Undifferentiated connective tissue dysplasia is an abnormality that is being actively explored by Russian investigators. Multiple organ dysfunctions attract the attention of physicians in many specialties, including nephrologists. Urinary system diseases as recurrent urinary tract infections, renal and calicopelvic malformations, bladder diseases, and severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are often accompanied by the manifestations of connective tissue dysplasia. A number of authors have identified connective tissue disease markers (matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, transforming growth factor- β etc.) to evaluate sclerotic processes in the kidneys. There are single studies of these markers in Alport syndrome or autosomal dominant polycystic kidney disease while such data on the differentiated types of dysplasia (Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome) are unavailable.

Key words: children, connective tissue dysplasia, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, Alport syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Marfan's syndrome, matrix metalloproteinases, transforming growth factor- β .

Под дисплазией соединительной ткани подразумеваются гетерогенная группа заболеваний полигенно-мультифакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Термин «дисплазия соединительной ткани» введен Р. Veighton в 1988 г. В Российской Федерации он был признан в 1990 г. на конференции в Омске. Первые национальные рекомендации «Наследственные нарушения соединительной ткани» были утверждены и изданы в 2009 г., пересмотрены в 2012 и 2014 г. [1].

© Т.А. Крыганова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 6:33–37

Адрес для корреспонденции: Крыганова Татьяна Александровна – врач-педиатр, аспирант отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В основе формирования указанных нарушений лежит сочетанное действие двух ведущих факторов: генетической предрасположенности, обусловленной суммирующим влиянием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, и провоцирующим действием различных внешних факторов. Учитывая полиорганность и полисистемность поражения при дисплазии соединительной ткани, можно предположить, что число генов-кандидатов при этом превысит несколько сотен [1].

Состав компонентов внеклеточного матрикса специфичен в каждой ткани. Все компоненты внеклеточного матрикса разделяют на две большие группы: образующие волокна (коллаген и эластин) и не формирующие волокна (протеогликаны и гликопротеины) [2]. В настоящее время известно 29 типов коллагенов [3].

Соединительная ткань органов мочевой системы содержит волокна коллагенов I, III, V – VII, XVI,

XVIII типов, а также трансмембранный коллаген XVII типа [4]. Гломерулярная базальная мембрана состоит из четырех основных макромолекул: коллагена IV типа, ламинина, нидогена и гепарансульфата [4]. Коллаген IV типа является основным компонентом гломерулярной базальной мембраны, базальных мембран глаза и улитки [5].

Ламинины α_3 , β_2 и γ_1 присутствуют в зрелой гломерулярной базальной мембране [6]. В 2012 г. в гломерулярной базальной мембране был идентифицирован трансмембранный коллаген XVII типа, недостаток которого вызывает слияние ножек подоцитов на гломерулярной базальной мембране [7]. Нидогены I-го и 2-го типов связываются с коллагеном IV типа и ламинином, участвуя в формировании базальной мембраны [8]. Агрин представляет собой основной протеогликан – гепарансульфат в гломерулярной базальной мембране здоровых почек, в то время как перлекан является распространенным компонентом базальных мембран других органов [9].

Тубулярный интерстиций, как правило, состоит из коллагена I, III, V – VII и XV типов, гликозаминогликанов, гликопротеинов и полисахаридов. Фиброз интерстиция является результатом чрезмерного накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса: коллагенов I, III, V, VI типов, гиалуроновой кислоты, версикана [10, 11].

Матриксные металлопротеиназы участвуют в ремоделировании соединительной ткани. Установлена корреляция между изменением баланса протеолитической активности матриксных металлопротеиназ и активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ и накоплением внеклеточного матрикса [12]. В последние годы значительное внимание уделяется матриксным металлопротеиназам как сывороточным маркерам фиброза [13].

Иммуногистохимическими исследованиями подтверждена экспрессия широкого спектра матриксных металлопротеиназ (-1, -2, -3, -9, -13, -14, -24, -25, -27, -28) и их тканевых ингибиторов (-1, -2, -3) в почечной ткани здоровых людей [14, 15]. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы экспрессируются в разных структурах почки: матриксные металлопротеиназы -2, -3, -9 выявляются на протяжении всего нефрона (в клубочке, в проксимальных и дистальных канальцах, петле Генле, собирательных трубочках), матриксные металлопротеиназы -13, -14 и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ -1, -2 – в клубочках; матриксная металлопротеиназа -24 – в канальцах почек. Подтверждена возможность оценки воспалительных и фиброзных изменений в почке у больных с хроническим гломерулонефритом, диабетической нефропатией, синдромом Альпорта, аутосомно-доминантной поликистозной болезнью с помощью изучения системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в моче, в частности, матриксных металлопротеиназ

-2, -3, -9, тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ-1, -2, ингибитора активатора плазминогена I-го типа [16–18]. Трансформирующий фактор роста β_1 признан ключевым медиатором в патогенезе фиброза почек [19], повышенная экскреция с мочой которого определяется у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, рефлюкс-нефропатией, хроническим гломерулонефритом [20].

Данные о распространенности дисплазии соединительной ткани разноречивы: от 13 до 65–85,4% среди лиц молодого возраста. Такой разброс данных обусловлен различными классификационными и диагностическими подходами [1, 21, 22].

Дисплазию соединительной ткани разделяют на наследственные нарушения соединительной ткани и диспластические фенотипы. Наследственные нарушения соединительной ткани (синонимы: наследственные заболевания соединительной ткани; ранее в России – дифференцированные дисплазии соединительной ткани, синдромальные дисплазии соединительной ткани) характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования, а во многих случаях – верифицированным молекулярно-генетическим диагнозом. Наследственные нарушения соединительной ткани с локализованным дефектом имеют шифр в Online Mendelian Inheritance in Man. На сегодня существуют 7 нозологических форм наследственных нарушений соединительной ткани, для которых согласованы международные критерии диагностики:

- синдром Марфана;
- синдром Элерса–Данло;
- синдром гипермобильности суставов;
- несовершенный остеогенез;
- пролапс митрального клапана;
- семейный синдром марфаноидной внешности (ранее синдром Марфана тип 2);
- MASS-синдром.

В МКБ-10 к классу XVII (врожденные аномалии и пороки) отнесены только 5 нозологических форм наследственных нарушений соединительной ткани: синдром Элерса–Данло (Q79.6), синдром Марфана (Q87.4), несовершенный остеогенез (Q78.0), синдром гипермобильности суставов (M35.7) и пролапс митрального клапана (I34.1). В настоящее время описано более 250 нарушений соединительной ткани, обусловленных мутациями в генах коллагенов и белков внеклеточного матрикса [1].

Синдром Элерса–Данло представляет собой гетерогенную группу наследственных соединительнотканых заболеваний, объединенных на основе общих клинических признаков: гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, нарушение развития скелета, сердечно-сосудистые изменения и другая симптоматика, обусловленная дисплазией соединительной ткани. Данные о частоте встречаемости синдрома значительно варьируют – от 1:100 000 до 1:10 000 [1, 23, 24]. Согласно последней классифи-

кации выделяют 6 типов синдрома Элерса–Данло: классический, гипермобильный, васкулярный, кифосколиотический, артрохалазия и дерматопраксис. По сведениям литературы, у больных с этим синдромом отмечена следующая патология со стороны органов мочевой системы: дивертикулы мочевого пузыря, нередко рецидивирующие после хирургического лечения (описаны у лиц мужского пола в возрасте от 18 мес до 49 лет при классическом, гипермобильном, кифосколиотическом и сосудистом типах), нефроптоз, ортостатическая протеинурия, микрогематурия [25]; описан случай сочетанной патологии – нефронофтиз и синдром Элерса–Данло у 16-летнего пациента [26].

При сосудистом типе синдрома Элерса–Данло возможно развитие аневризм сосудов почек. В литературе рядом авторов описаны случаи разрыва аневризм почечных артерий, приводящие к инфаркту почек [27].

Другим примером дифференцированной дисплазии соединительной ткани является синдром Марфана, в основе которого в 95% случаев лежат мутации в гене белка фибриллина 1-го типа (FBN1), расположенного на длинном плече хромосомы 15 (15q21.1). [1, 28]. Это заболевание встречается с частотой 1:5000 – 1:15 000, без расовой и половой детерминированности [1].

Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях (2010). При синдроме Марфана описаны кисты почек (существуют публикации, в которых сообщается о сочетании синдрома Марфана с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек), медулярная губчатая почка, возвратный нефролитиаз, протеинурия и микрогематурия. Морфологическая картина в нефробиоптате больных с микрогематурией и протеинурией соответствовала мезангиальной пролиферации с ранними признаками склероза, с дегенеративными изменениями артериол [29]. Описано сочетание синдрома Марфана с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [30], неполным синдромом Фанкони [31]. При синдроме Марфана высок риск внезапной смерти в связи с расслоением аорты [32]. Пациенты с синдромом Марфана могут развить терминальную почечную недостаточность из-за массивной кровопотери и выраженного ишемического поражения почек вследствие разрыва аневризм брюшной аорты и ее ветвей (в частности, почечных артерий) и/или операций на них.

В литературе нет данных о патогенетической роли металлопротеиназ и ингибиторов матриксных металлопротеиназ при синдромах Элерса–Данло и Марфана, крайне немногочисленны работы по изучению характера нарушений органов мочевой системы у пациентов с данными нозологиями.

Синдром Альпорта, являющийся примером дифференцированной дисплазии соединительной ткани почек, представляет собой гломерулопатию, в основе которой лежит мутация генов коллагена IV типа – гена COL4A5, расположенного на хромосоме Xq22,

COL4A4 и COL4A3, расположенных на хромосоме 2q36. Заболевание клинически проявляется торпидной гематурией, у части пациентов – нарастающей протеинурией, медленно прогрессирующим снижением почечных функций и нередко сенсоневральной тугоухостью и поражением органа зрения [33]. Распространенность синдрома составляет 1 на 5000–10 000 населения [34]. При заболевании отмечаются ультраструктурные изменения гломерулярной базальной мембраны в виде ее истончения, утолщения, расслоения, может наблюдаться слияние ножек подоцитов в области повреждений гломерулярной базальной мембраны [35]. Морфологически при светоптическом исследовании могут иметь место склерозирующие процессы (чаще фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефросклероз) и мезангиальная пролиферация, характерно наличие пенистых клеток в интерстиции [36].

О роли металлопротеиназ и ингибиторов металлопротеиназ при синдроме Альпорта в литературе имеются единичные сообщения. Установлено, что у детей с синдромом Альпорта уровень матриксных металлопротеиназ-2,-3, ингибитора матриксных металлопротеиназ-2, ингибитора активатора плазминогена I-го типа в крови и уровень матриксных металлопротеиназ-3/Cr, -9/Cr и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1/Cr в моче был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1/Cr мочи у детей с более выраженной суточной протеинурией (> 30 мг/кг) достоверно выше и прямо коррелирует с суточной потерей белка независимо от наличия прогрессирования. У детей с прогрессирующим течением синдрома Альпорта выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между суточной протеинурией и уровнем матриксной металлопротеиназы-2/Cr и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1/Cr в моче, между уровнем креатинина крови и матриксной металлопротеиназы-1 в крови и матриксной металлопротеиназы 10 в крови, а в группе с непрогрессирующим синдромом Альпорта – обратные между уровнем матриксной металлопротеиназы-2/Cr в моче и суточной протеинурией и скоростью клубочковой фильтрации [17].

Диспластические фенотипы, в отличие от наследственных синдромов, характеризуются более доброкачественным течением. К наиболее распространенным диспластическим фенотипам относятся: MASS-подобный фенотип, пограничный пролапс митрального клапана, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип. Дисплазия соединительной ткани в детском возрасте проявляется преимущественно тремя основными фенотипами: марфаноидным, элерсоподобным и неклассифицированным [1].

По данным ряда авторов, синдром дисплазии соединительной ткани наблюдается более чем у половины детей с заболеваниями органов мочевой системы [37]. В целом дисплазия соединительной ткани часто ассоциируется со следующей патологией мочевыделительной системы: нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, энурезом, аномалиями органов мочевой системы (гипоплазия, ротация, удвоение почки, врожденная аномалия почечных сосудов, дистопия почек, удвоение чашечно-лоханочной системы или мочевыводящих путей, аномалия развития мочеточников, нефроптоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), поликистозом, дивертикулезом мочевого пузыря, дисметаболической нефропатией [1, 21, 22]. Как правило, при часто рецидивирующих микробно-воспалительных заболеваниях почек выявляется высокая степень внешних и висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани, врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей, в том числе тяжелые варианты САКУТ синдрома (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, врожденные аномалии почек и мочевых путей), что нередко приводит к снижению функции почек с развитием хронической почечной недостаточности [38]. Наи-

большее внимание среди проявлений САКУТ привлекают тяжелые формы пузырно-мочеточникового рефлюкса, следствием которого нередко оказывается рефлюкс-нефропатия и гидронефроз [39].

Сведения о патологической роли металлопротеиназ, ингибиторов матричных металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста- β в литературе при САКУТ-синдроме крайне скудны и в основном касаются рефлюкс-нефропатии, пузырно-мочеточникового рефлюкса. Известно, что при формировании склеротических процессов в почках у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом происходит увеличение продукции трансформирующего фактора роста TGF- β_1 в почечной ткани, больше по мере прогрессирования интерстициального фиброза у пациентов с рефлюкс-нефропатией [40].

Таким образом, распространенность заболеваний органов мочевой системы, их частая встречаемость у детей с дисплазиями соединительной ткани при отсутствии данных о клинико-функциональных особенностях течения обосновывают актуальность изучения проблемы патологии мочевой системы при моногенной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Педиатрия 2014; 93:5: 40. (The Committee of Experts pediatric group «Connective tissue dysplasia» with the Russian Society of Physicians. Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue. Algorithms for diagnostic tactics. Russian project recommendations. *Pediatriya* 2014; 93:5: 40.)
2. Järveläinen H., Sainio A., Koulu M. et al. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 2: 198–223.
3. Mandal A. Collagen Types and Linked Disorders. 2013; [http://www.news-medical.net/health/Collagen-Types-and-Linked-Disorders-\(Russian\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Collagen-Types-and-Linked-Disorders-(Russian).aspx)
4. Genovese F., Manresa Alba A., Leeming D. et al. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair* 2014; 7: 4: doi:10.1186/1755-1536-7-4.
5. Miner J.H., Baigent C., Flinter F. et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014; 86: 4: 679–684.
6. Chen Y.M. Glomerular basement membrane and related glomerular disease. *Transl Res* 2012; 160: 291–297.
7. Hurskainen T., Moilanen J., Sormunen R. Transmembrane collagen XVII is a novel component of the glomerular filtration barrier. *Cell Tissue Res* 2012; 348: 579–588.
8. Miner J.H. The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res* 2012; 318: 973–978.
9. Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1200–1207.
10. Bakun M., Niemczyk M., Domanski D. et al. Urine proteome of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin Proteomics* 2012; 9: 13.
11. Rudnicki M., Perco P., Neuwirt H. et al. Increased renal vesican expression is associated with progression of chronic kidney disease. *PLoS One* 2012; 7: 9: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024773>.
12. Webster N.L., Crowe S.M. Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages, and their potential role in HIV-related diseases. *J Leukocyte Biol* 2006; 80: 1–15.
13. Потеряева О.Н. Матричные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. Медицина и образование в Сибири 2010; 5: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449 (Poteryaeva O.N. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the development of pathological conditions. *Medicina i obrazovanie v Sibiri* 2010; 5: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449.)
14. Altemtam N., Nahas M.E., Johnson T. Urinary matrix metalloproteinase activity in diabetic kidney disease: a potential marker of disease progression. *Nephron Extra* 2012; 2: 219–232.
15. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Ли О.А. Матричные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек (Обзор литературы). Нефрология и диализ 2008; 10; 2: 105–111. (Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Lee O.A. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease (review of literature). *Neftrologiya i dializ* 2008; 10; 2: 105–111.)
16. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Романов В.В. Мочевая экскреция матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией. Клинический нефролог 2012; 5-6: 24–27. (Bondar I.A., Klimontov V.V., Romanov V.V. Urinary excretion of matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with type 1 diabetes with nephropathy. *Klin nefrol* 2012; 5-6: 24–27.)
17. Баширова З.Р., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Османов И.М. Клиническое значение определения матричных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом

- Альпорта. *Клин нефрол* 2014; 4: 51–57. (Bashirova Z.R., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Osmanov I.M. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with Alport syndrome. *Klinicheskaya nefrologiya* 2014; 4: 51–57.)
18. Баширова З.Р., Воздвиженская Е.С., Османов И.М. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. *Клин нефрол* 2014; 2: 61–63. (Bashirova Z.R., Vozdvizhenskaya E.S., Osmanov I.M. Clinical significance of determination of matrix metalloproteinases and their inhibitors in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Klin nefrol* 2014; 2: 61–63.)
 19. Yanagita M. Inhibitors/antagonists of TGF- β system in kidney fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 10: 27: 3686–3691.
 20. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. и др. Определение экскреции с мочой моноцитного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста- β , у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке. *Клин нефрол* 2010; 3: 51–55. (Chebotareva N.V., Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V. et al. Determination of urinary excretion of monocyte chemotactic protein-1 and transforming growth factor- β_1 in patients with chronic glomerulonephritis as a method of evaluation of fibrogenesis in the kidney. *Klinicheskaya nefrologiya* 2010; 3: 51–55.)
 21. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани (Обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири* 2011; 2: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478. (Dedova V.O., Dotsenko N.Ya., Boev S.S. et al. Prevalence of connective tissue dysplasia (review of literature). *Medicina i obrazovanie v Sibiri* 2011; 2: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478)
 22. Конюшевская А.А., Франчук М.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты. *Здоровье ребенка* 2012; 7: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34950>. (Konyushevskaya A.A., Franchuk M.A. Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. Pulmonary aspects. *Zdorov'e rebenka* 2012; 7: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34950>)
 23. Nimisha K., Niranjana S.K. Ehler Danlos Syndrome: An Overview. *J Chem Pharmac Res* 2011; 3: 3: 98–107.
 24. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Семячкина А.Н. Моногенные болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло) и бронхолегочная патология. *Земский врач* 2010; 3: 17–22. (Shakhnazarova M.D., Rozinova N.N., Semyachkina A.N. Monogenic diseases of connective tissue (Marfan's syndrome and Ehlers Danlos) and bronchopulmonary diseases. *Zemskiy vrach* 2010; 3: 17–22). <http://www.ehlersdanlos.org>
 26. Tarrass F., Benjelloun M., Hachim K. et al. Ehlers-Danlos syndrome coexisting with juvenile nephronoptosis. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 2: 117–119.
 27. Conway R., Bergin D., Coughlan R.J., Carey J.J. Renal infarction due to spontaneous renal artery dissection in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Rheumatol* 2012; 39: 1: 199–200.
 28. Клеменов А.В., Суслов А.С. Наследственные нарушения соединительной ткани: современный подход к классификации и диагностике (обзор). *СТМ* 2014; 6: 2: 128. (Klemenov A.V., Suslov A.S. Hereditary connective tissue disorders: a modern approach to the classification and diagnosis (overview). *СТМ* 2014; 6: 2: 128.)
 29. Chow K., Pyeritz R.E., Litt H.I. Abdominal vis-ceral findings in patients with Marfan syndrome. *Genet Med* 2007; 9: 4: 208–212.
 30. Gupta A., Gaikwad J., Khaira A., Rana D.S. Marfan syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: A novel association. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 754–755.
 31. Udayakumar N., Sivapraksh S., Rajendiran C. A case of Marfan syndrome with aminoaciduria. *J Postgrad Med* 2007; 53: 214–215.
 32. Cook, J.R., Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 77–94.
 33. Savige J., Gregory M., Gross O. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 364–375.
 34. Miner J.H., Baigent C., Flinter F. et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014; 86: 4: 679–684.
 35. Beicht S., Strobl-Wildemann G., Rath S. et al. Next generation sequencing as a useful tool in the diagnostics of mosaicism in Alport syndrome. *Gene* 2013; 526: 474–477.
 36. Потемкина А.П., Маргиева Т.В., Комарова О.В. и др. Возможности дифференциальной диагностики основных причин гломерулярной гематурии у детей. *Клин нефрол* 2012; 9: 3: 50–55. (Potemkina A.P., Margieva T.V., Komarova O.V. et al. The possibilities of differential diagnosis of the main causes of glomerular hematuria in children. *Klin nefrol* 2012; 9: 3: 50–55.)
 37. Рахматуллина З.А. Соединительнотканые дисплазии у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы. Автореф. дисс.... канд.мед.наук. М., 2009; 25. (Rakhmatullina Z.A. Connective tissue dysplasia in children of chronic diseases of the gastrointestinal tract and urinary tract: Avtoref. diss.... k.m.n. Moscow, 2009; 25.)
 38. Минаев С.В., Павленко И.В., Чумаков П.И. и др. Проявление дисплазии соединительной ткани у детей с врожденной патологией почек и мочевыводящей системы. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2014; 9: 3: 273–274. (Minaev S.V., Pavlenko I.V., Chumakov P.I. et al. The manifestation of connective tissue dysplasia in children with congenital disorders of the kidneys and urinary system. *Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2014; 9: 3: 273–274.)
 39. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А. и др. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клин нефрол* 2013; 2: 58–64. (Ignatova M.S., Morozov S.L., Kryganova T.A. et al. Modern conceptions of congenital anomalies of the urinary congenital anomalies of the urinary system (syndrome САКУТ) in children. *Klin nefrol* 2013; 2: 58–64.)
 40. Вялкова А.А., Зорин И.В. Роль трансформирующего фактора роста β в формировании и прогрессировании интерстициального фиброза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Бюллетень Оренбургского научного центра УРОАН (электронный журнал)* 2013; 4: 1–10. <http://www.elmag.uran.ru>. (Vyalkova A.A. Zorin I.V. The role of transforming growth factor β in the formation and progression of interstitial fibrosis in children with puzyrno-ureteral reflux. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo centra UrORAN* 2013; 4: 1–10. <http://www.elmag.uran.ru>)

Поступила 01.07.15