

## Генетические факторы наследственных фенотипов пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии

Э.А. Юрьева, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская

ОСП «Научно-исследовательский институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Genetic factors of hereditary phenotypes of vesicoureteral reflux and reflux nephropathy

E.A. Yuryeva, V.V. Dlin, E.S. Vozdvizhenskaya

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлен обзор литературы, посвященный генетически обусловленным пузырно-мочеточниковому рефлюксу и рефлюкс-нефропатии, которые сопровождают определенные фенотипы системных или локальных форм наследственной дисплазии соединительной ткани (синдромы Элерса–Данло, Марфана, Вильямса, вялой кожи). Определена роль мутации генов фибриллярных коллагенов, эластина, трансформирующего фактора роста  $\beta_1$ , тенасцина, лизилпероксидазы, металлопротеиназ и других компонентов соединительной ткани, а также их возможного сочетания в развитии патологии. Авторы призывают специалистов продолжать исследования генетических мутаций при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и рефлюкс-нефропатии.

**Ключевые слова:** дети, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, генетические факторы, синдромы: Элерса–Данло, Марфана, Вильямса, вялой кожи (*cutis laxa*)

**Для цитирования:** Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Генетические факторы наследственных фенотипов пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 32–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-32-38

The article reviews publications on genetically determined vesicoureteral reflux and reflux nephropathy, accompanying certain phenotypes of systemic or local forms of hereditary connective tissue dysplasia (Ehlers–Danlo, Marfan, Williams syndromes, sluggish skin). The authors determined the role of mutations of the genes of fibrillar collagen, elastin, transforming growth factor  $\beta_1$ , tenascin, lysyl peroxidase, metalloproteinases and other components of connective tissue, as well as their possible combination in the development of pathology. The authors call the specialists to continue research on genetic mutations in vesicoureteral reflux and reflux nephropathy.

**Key words:** children, vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, genetic factors, Ehlers–Danlo, Marfan, Williams syndromes, sluggish skin (*cutis laxa*).

**For citation:** Yuryeva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S. Genetic factors of hereditary phenotypes of vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(3): 32–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-32-38

**Р**ефлюкс везикоуретрального соустья, пузырно-мочеточниковый рефлюкс — нередкая педиатрическая проблема, частота которой составляет 1% в общей популяции и 30% — у детей с инфекцией мочевых путей [1–5]. Это врожденный или генетически обусловленный дефект мочевых путей с аномальным строением везикоуретрального соустья, выявляемого с помощью цистогрфии. Причиной пузырно-мочеточникового рефлюкса чаще всего является первичный или вто-

ричный дефект устья мочеточника и/или мочевого пузыря. Основной причиной служит первичный дефект везикоуретрального соустья, при котором не происходит его закрытие во время мочеиспускания. Вторичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс обусловлен повышением давления в везикоуретральном соустье и мочеточнике при анатомической обструкции заднего уретрального клапана, а также при функциональной патологии мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь). Оба варианта встречаются как изолированно, так и как часть синдрома САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) [1–3]. Наследственный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, как установлено в настоящее время, обусловлен мутацией одного или нескольких генов, кодирующих внеклеточные белковые компоненты везикоуретрального соустья и других частей мочевыводящих путей. Генетически обусловленный пузырно-мочеточниковый рефлюкс характерен для лиц с наследственной дисплазией соединительной ткани [4, 5].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., и.о. директора, рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., биолог лаборатории патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

### **Структурные компоненты, участвующие в биомеханических функциях везикоуретрального соустья**

Везикоуретральное соустье — важная структура в мочевых путях, защищающая верхние мочевые пути с низким давлением от высокого давления в мочевом пузыре, возникающем при мочеиспускании. Везикоуретральное соустье предупреждает ретроградный ток мочи к почке, что обеспечивается закрытием его просвета. Такая функция везикоуретрального соустья обусловлена различными факторами: 1) адекватной длиной дистального (внутрипузырного) отдела мочеточника, в норме составляющего 0,5 см у новорожденных и 1,5–2,5 см у старших детей и у взрослых; 2) участием в «закрытии» не только мышц мочеточника, но и детрузора (сочетанное сдавливающее воздействие); 3) участием внеклеточного микроокружения, действующего синергично с мышечными структурами и участвующего в сокращении устья мочеточника в норме [4, 5]. Аномалии в любом из этих элементов создают высокий риск пузырно-мочеточникового рефлюкса. Однако многочисленные исследования показали, что у 50–65% детей пузырно-мочеточниковый рефлюкс без клинических проявлений претерпевает обратное развитие с возрастом [6, 7].

В тяжелых случаях рефлюкса и рецидивирующего пиелонефрита возникают паренхиматозное перерождение и фиброзное рубцевание почек — рефлюкс-нефропатия. Картина рефлюкс-нефропатии описана F. Tokhmafshan и соавт. [4] как при врожденных, так и при генетически обусловленных формах пузырно-мочеточникового рефлюкса и нередко наблюдается и без пиелонефрита [4]. Рефлюкс-нефропатия — частая причина хронической почечной недостаточности, наблюдающаяся в 10–15% случаев у детей с необходимостью длительного проведения гемодиализа или трансплантации почек [8].

Гистологически рефлюкс-нефропатия характеризуется интерстициальной инфильтрацией и хроническим воспалением, утолщением тубулярных и канальцевых мембран, атрофией и дилатацией канальцевого эпителия, утолщением интимы и мезангиума вокруг артерий и артериол, фиброзом вокруг гломерул и канальцев [9, 10]. Фиброз связывают с активацией миофибробластов, количество которых увеличивается в связи с переходом в миофибробласты предшественников других клеток в ответ на действие провоспалительных цитокинов (TGFβ1), что служит основой патогенеза ренального и мочеточникового фиброза и стимуляции избыточной продукции компонентов внеклеточного матрикса [9, 10]. В норме соотношение мышечных клеток и внеклеточного матрикса составляет 1:0,3, а при пузырно-мочеточниковом рефлюксе — 1:3 с заменой дегенеративных мышечных волокон

на коллагеновые волокна не только в области везикоуретрального соустья, но и в соседнем с ним детрузоре [11, 12].

### **Биомеханические свойства компонентов внеклеточного матрикса везикоуретрального соустья**

Если мышечные клетки обеспечивают продвижение мочи по мочевыводящим путям, то их участие в функции везикоуретрального соустья во многом дополняется компонентами внеклеточного матрикса [4, 13]. От его специфического состава зависят сократительные способности везикоуретрального соустья в ответ на внутренние и внешние воздействия. Выделяют 3 основных свойства внеклеточного матрикса: 1) сила натяжения, обеспечивающая устойчивость ткани к деформации, перерастяжению и разрыву (это свойство зависит от количества, организации и типа коллагена); 2) податливость (комплаентность) ткани к расширению; 3) способность ткани возвращать оригинальные размеры и форму (сокращение) после воздействия внешних или внутренних сил, что обеспечивается количеством и качеством эластических волокон [11, 12, 14–16].

Из коллагенов всех типов в функции внеклеточного матрикса везикоуретрального соустья и мочевыводящих путей принимают участие в основном коллагены 4 типов: I, II, III и V, кодируемые генами *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL5A1*, *COL5A2*, *COL5A3* [4, 12, 16]. Коллаген I типа входит в состав внеклеточного матрикса органов мочевой системы, а также печени, сухожилий, кожи, артерий, дентина, клапанов сердца, роговицы глаза. Мутация генов коллагена I и II типов обуславливает гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи, деформации скелета, зубов, клапанов сердца, патологию глаз, сколиоз. Нарушается расщепление проколлагена в коллаген после секреции предшественника коллагена во внеклеточный матрикс; коллаген II типа содержится во внеклеточном матриксе вместе с коллагеном I типа. Оба коллагена определяют резистентность везикоуретрального соустья к растяжению (сила натяжения) [17, 18]. Коллаген III типа определяет форму и толщину коллагеновых фибрилл, входит в состав внеклеточного матрикса не только везикоуретрального соустья, но и артерий, кожи, паренхиматозных органов. Коллаген III типа образует более тонкие и более растяжимые фибриллы, чем коллаген I типа, и встречается в большем количестве в сосудистых стенках [17–18]. Толстые фибриллы коллагенов I и II типов определяют силу натяжения, а тонкие фибриллы коллагена III типа, имеющие между собой более тесную внутреннюю перекрестную связь, определяют резистентность к гиперрастяжению [19–21]. Коллаген V типа — тонковолокнистый компонент основного вещества сосудистой стенки, регулирует размер и диаметр

коллагеновых фибрилл [17–19]. В составе внеклеточного матрикса везикуоуретрального соустья этот коллаген представлен в меньшем количестве, чем I и II типы [20]. Известно, что мутация генов коллагенов I–V типа приводит к дефициту гидроксизина в их молекулах. Кроме того, недостаток гидроксизина может быть обусловлен мутацией гена лизилгидроксилазы (*PLOD1*), обеспечивающей гидроксирование лизина в молекулах коллагена [21, 22]. Это приводит к снижению стабильности коллагеновых волокон, дегенеративным изменениям соединительной ткани из-за нарушения синтеза коллагена и снижения прочности перекрестных связей между фибриллами.

Кроме того, значительную роль в функции клеточных элементов органов мочевой системы играет нефибриллярный коллаген IV типа (ген *COL4A1*), образующий сетчатые «строительные леса» в базальных клеточных мембранах, в том числе базальных гломерулярных мембранах, является уникальным компонентом внеклеточного матрикса большинства клеточных образований (эпителий, эндотелий, миоциты, шванновские клетки, адипоциты) и содержит значительно больше оксипролина, чем другие коллагены. Коллаген IV типа обеспечивает связь молекул внеклеточного матрикса с клетками, а также между компонентами самого матрикса, включая факторы роста, ламинины, протеогликаны, обеспечивает адгезию, миграцию, созревание и регенерацию клеток, заживление ран, иммобилизацию ферментов [22]. Большинство мутаций генов коллагена IV типа обуславливают полисистемные болезни и часто приводят к эмбриональной летальности, синдрому Альпорта, глухоте, почечной недостаточности.

Помимо коллагенов к главным фибриллярным компонентам внеклеточного матрикса везикуоуретрального соустья относятся эластические волокна, образующиеся путем переплетения эластина, составляющего ядро, с микрофибриллами фибулина и фибриллина, входящими в семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса [4, 23]. Образующиеся эластические волокна обеспечивают сохранность оригинальной формы и размеры (сокращение) ткани везикуоуретрального соустья после повторных циклов «раздувания». Это свойство теряется с возрастом [23]. Кроме того, эластические волокна участвуют в адгезии, пролиферации клеток внеклеточного матрикса. Фибриллин играет ключевую роль в регуляции сигнальной системы трансформирующего фактора роста  $\beta$ , а также образует основу для депозиции эластина [23–26]. Образованию и перекрестному связыванию эластина в микрофибриллы фибриллина способствуют члены семейства фибулинов — фибулин-4 и фибулин-5. Белок тропоэластин, кодируемый геном эластина (*ELN*), является фундаментальным компонентом эластина. Вновь трансплантируемые мономеры тропоэластина

секретируются во внеклеточный матрикс, где они, перекрестно связываясь, образуют эластин [4, 24]. Экспрессия гена эластина начинается еще с 17 нед гестации, что способствует своевременному развитию и созреванию тканей, необходимых для эластического «сжатия», экспрессия эластина с возрастом снижается, наблюдается потеря сократительной способности тканей [23].

Процесс накопления коллагена во внеклеточном матриксе регулируется различными факторами, главные из которых — факторы роста, в частности  $TGF\beta_1$  (ген *TGFB*) — мощный профиброзирующий цитокин [9, 24, 26], усиливающий избыточную продукцию коллагена, снижающий деградацию внеклеточного матрикса и генерирующий приток фибробластов при прогрессировании фиброза [9, 24–26]. Основными молекулярными компонентами фиброзной ткани служат коллагены I и III типов, продуцируемые фибробластами.  $TGF\beta_1$  — член суперсемейства факторов роста  $\beta$ , белок, синтезируемый многими клетками и обладающий многими функциями, включая контроль роста, пролиферацию, дифференцировку клеток и апоптоз [12, 13]. Этот цитокин в норме подавляет воспалительную реакцию и синтез провоспалительных цитокинов, участвует в контроле тонуса сосудов, повышая синтез эндотелина-1 и ренина [27, 28]. Активный  $TGF\beta_1$  влияет на функции Т- и В-лимфоцитов и клетки миелоидного ряда. Дисрегуляция активности этого цитокина и его сигнального пути может обусловить усиление апоптоза. Вариант полиморфизма Leu/Pro гена *TGFB* приводит к замене в его молекуле лейцина на пролин, что увеличивает риск развития артериальной гипертензии, нефропатии, ретинопатии, бронхиальной астмы. Частота этого нуклеотидного варианта составляет 43–55%, тип наследования — аутосомно-доминантный [27, 28]. Однако  $TGF\beta_1$  может оказывать провоспалительное действие на клетки миелоидного ряда (макрофаги, моноциты), функционируя как хемоаттрактант в ответ на некоторые патогены. Действуя на Т-лимфоциты,  $TGF\beta_1$  может повышать экскрецию провоспалительных цитокинов, особенно в незрелых клетках, а через В-лимфоциты — усиливать апоптоз и снижать пролиферацию, экспрессию образования антител и трансферрина в зрелых и незрелых клетках. Под действием  $TGF\beta_1$  может повышаться экспрессия моноцитарных цитокинов — ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  и снижаться продукция Т-хелперов в макрофагах и моноцитах [4, 24, 27, 28].

Показано, что стимуляция эпителиомезенхимального перехода при прогрессировании фиброза происходит в результате связывания С-конца неактивного  $TGF\beta_1$  с тенасцином, который играет большую роль во внеклеточном матриксе [5]. Этот крупный гликопротеин (кодируется геном *TNXB*) включает по крайней мере 5 доменов, каждый из которых имеет сходство с различными функцио-

нальными факторами внеклеточного матрикса: эпителиальным фактором роста (EGF), фибронектином III (FNIII), фибриногенподобным С-концевым глобулярным доменом, отвечающим за тримеризацию тенасцина, сигнальным доменом FNIII, отвечающим за конформационную устойчивость компонентов внеклеточного матрикса к физическим воздействиям [4, 5, 29, 30]. Тенасцин взаимодействует с коллагенами I, III, V, XII–XIV типов через EGF-подобный, FNIII-подобный и фибриноген-подобный домены [31]. Важность этих контактов подчеркивается при мутации гена *TNXB*, ведущей к гиперподвижности суставов, гиперрастяжимости кожи [4, 5]. При этом состоянии коллагеновые фибриллы в ткани некомпактно, неплотно упакованы, расположены отдельно друг от друга, что сочетается со снижением количества и качества эластичных фибрилл, их перегибами и фрагментацией. В таких нарушениях задействованы тропоэластины – основной предшественник эластина, а также С-концевой домен, FNIII-домен и фибриногенглобулярный домены тенасцина [4, 5]. Подчеркивается, что 95% мутаций тенасцина затрагивают домены фибронектина III (FNIII) [5]. Таким образом, тенасцин влияет на обеспечение биомеханических свойств тканей через регуляцию образования и стабильности как коллагеновых, так и эластических фибрилл. В дополнение к сохранению тканевой архитектуры тенасцин играет регулируемую роль в клеточных контактах, «обороте» матрикса, биоактивности  $TGF\beta_1$ , активируя его латентные формы. Однако тенасцин может проявлять антиадгезивные свойства, оказывать отрицательное действие на активность матричных металлопротеиназ (ген *ADAMTS2*), модулируя «оборот» внеклеточного матрикса, а через EFG и FNIII-домены способствовать пролиферации эндотелиальных клеток [5, 16].

Частое выявление пузырно-мочеточникового рефлюкса у лиц с наследственной дисплазией соединительной ткани, а также крайняя необходимость участия компонентов стенок мочеточника и мочевого пузыря, включая мускулатуру и внеклеточный матрикс везикоуретрального соустья, в антирефлюксном механизме подтверждают, что дефекты этих структур могут обусловить развитие рефлюкса. Изучение мутаций генов компонентов внеклеточного матрикса при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и рефлюкс-нефропатии позволили определить варианты наследственных дисплазий соединительной ткани с высоким риском развития этих болезней (см. таблицу). Как правило, к таким болезням относятся синдромы Элерса–Данло, Марфана, Вильямса, вялой кожи [4, 16]. Не описаны случаи пузырно-мочеточникового рефлюкса при несовершенном остеогенезе, возможно, в связи с недостаточным количеством наблюдений, хотя в генезе этого синдрома участвуют мутации генов коллагена I и II типов.

Синдром Элерса–Данло – группа болезней соединительной ткани с различными гено- и фенотипами, обусловленных мутацией генов, кодирующих коллагеновые белки, ферменты для посттрансляционной модификации проколлагенов, матричные белки и гликозаминогликаны [32–35]. Распространенность легких форм синдрома, проявляющихся незначительными симптомами, неизвестна. Среднетяжелые формы синдрома Элерса–Данло наблюдаются с частотой 1:5 тыс., а тяжелые – с частотой 1:100 тыс. населения. Более чем в 90% случаях выявляются 1–3-й типы синдрома, обусловленные мутацией генов фибриллярных коллагенов (I, II, III, V, IX, XII типов). Наиболее характерно сочетание синдрома Элерса–Данло с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и дивертикулами мочевого пузыря при наличии гетеро- или гомогенной мутации тенасцина, ведущей к генерализованной или локальной гиперподвижности суставов (чаще всего), гиперрастяжимости кожи, поражению сосудов, сердца, глаз, паренхиматозных органов [4, 32, 36]. В ряде случаев описаны рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, энурез, сочетающиеся с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией [4]. По-видимому, при синдроме Элерса–Данло возможна комбинация мутаций генов коллагена с геном тенасцина или с генами других компонентов внеклеточного матрикса [5, 29–31].

Синдром Марфана (частота 1:10 тыс.) – полисистемное заболевание, характеризующееся гиперподвижностью суставов, аномалиями сердечно-сосудистой системы и глаз. Заболевание обусловлено мутацией гена *FBN1*, кодирующего белок фибриллин-1 и изменяющей стабильность этого белка, вызывающей его деградацию, что нарушает образование эластических волокон [9, 37]. Клинические проявления синдрома Марфана с патологией мочевых путей включают дисфункцию мочеиспускания, дивертикулы мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковый рефлюкс [38, 39].

Синдром вялой кожи (*cutis laxa*) – генетически гетерогенная группа редких болезней соединительной ткани (частота 1:400 тыс.), которая характеризуется неэластичностью кожи. Аутосомно-доминантные формы, обусловленные мутацией гена эластина (*ELN*) или фибулина-5 (*FBLN5*), проявляются у взрослых лиц (избыточная кожа, высокий лоб, широкие мочки ушей, поражение сердца, легких и почек) [38]. Аутосомно-рецессивная форма связана с мутацией генов фибулина-4 или -5 и проявляется в раннем детстве тяжелыми нарушениями состояния сердца (аневризма аорты), легких, желудочно-кишечного тракта (дивертикулы кишечника), пупочными и паховыми грыжами, ранним летальным исходом. Дефекты мочевыводящих путей, описанные в большинстве случаев данного синдрома, включают пузырно-мочеточниковый рефлюкс и дивертикулы



Таблица. Наследственные болезни соединительной ткани, характеризующиеся дисфункцией внеклеточного матрикса, патологией мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковым рефлюксом [4]

Table. Congenital connective tissue diseases characterized by extracellular matrix dysfunction, urinary tract pathology and vesicoureteral reflux

Синдром	Тип наследования	Ген	Характерные проявления	Поражение МВП
Cutis laxa	АД АР	<i>ELN, FBLN4, FBLN5, ATP6V0A2 ATP7A EFEM2</i>	Вялая неэластичная кожа, аномалии сосудов, ЖКТ, абдоминальные грыжи, пролапс гениталий	Дивертикулы, МП и ПМР
Элерса–Данло	АД АР	<i>ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL5A3 PLOD1, TNXB</i>	Гиперэластичность кожи, гиперподвижность суставов, плохая заживляемость ран, легкое появление синяков, подкожные шрамы, гипотония мышц, псевдоопухоли	ДМП и ПМР
Марфана	АД	<i>FBN1</i>	Высокий рост, непропорциональная длина конечностей и пальцев, деформация передней части груди, вялые суставы, деформация позвоночника, высокое небо, сердечно-сосудистые аномалии (аневризмы)	ДМП, ПМР
Вильямса	АД	<i>ELN</i>	Сердечно-сосудистые аномалии, задержка умственного развития, аномалии суставов, кожи, лица	ДМП, ПМР, стеноз почечной артерии, эктопия, агенезия почки

Примечание. МВП — мочевыводящие пути; МП — мочевого пузыря; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ДМП — дивертикул мочевого пузыря; АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

мочевого пузыря. Нарушение структуры фибулина обуславливает образование аномального белка, который не способен обеспечить перекрестные связи в эластических волокнах [38].

Синдром Вильямса (1:10 тыс.) обусловлен делецией специфического региона хромосомы 7, затрагивающей 26–28 генов в зависимости от размера делеции [4, 40, 41]. Крупная делеция включает ген эластина (*ELN*), который отвечает за соединительнотканый и сердечно-сосудистый фенотип синдрома и обуславливает снижение количества эластина на 50% ниже нормы, снижение образования эластических волокон, нарушает сократительную способность всех тканей. Синдром Вильямса характеризуется различной степенью задержки интеллекта, повреждаемостью кожи. Поражение мочевых путей характеризуется дивертикулами мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (в 20 и 7% случаев соответственно) [40, 41].

### Заключение

Нормальная функция мочевого тракта нуждается в деликатном балансе сил натяжения и сократительной способности тканей, что обеспечивается качественным и количественным составом коллагеновых и эластических волокон. При генетической или врожденной патологии с нарушением этого баланса возрастает частота дефектов структуры и функции мочевыводящих путей. Так, активация сигнального пути трансформирующего

фактора роста  $\beta_2$  потенцирует фиброз внеклеточного матрикса с преобладанием сил натяжения (накопление коллагена I типа), в результате чего повышается давление внутри мочеточников, препятствующее току мочи, с нарушением закрытия пузырно-мочеточникового соустья и развитием рефлюкса. С повреждением структуры и дисфункцией мышц мочевого пузыря (гиперрефлекторный мочевого пузыря) повышается риск нарушения градиента давления между мочевым пузырем и везикоуретральным соустьем во время мочеиспускания, что способствует появлению пузырно-мочеточникового рефлюкса. Характерная для классических вариантов синдрома Элерса–Данло гипермобильность суставов может свидетельствовать о снижении сил натяжения и сократительной способности тканей и наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. Мутация гена теназина — крупного многофункционального гликопротеина внеклеточного матрикса, обуславливает уменьшение как сил натяжения, так и сократительной способности тканей при гипермобильности суставов с развитием пузырно-мочеточникового рефлюкса. По мнению ряда авторов, сочетание пузырно-мочеточникового рефлюкса и дивертикулов мочевого пузыря является результатом наследственной дисплазии соединительной ткани, в связи с чем целесообразны дальнейшие генетические исследования у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Williams G., Fletcher J.T., Alexander S.I., Craig J.C. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 847–862. DOI: 10.1681/ASN.2007020245
2. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2015; 385: 371–379. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60383-4
3. Fillion M.L., Watt C.L., Gupta I.R. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 757–766. DOI: 10.1007/s00467-014-2761-3
4. Tokhmashan F., Brophy P.D., Gradedesin R.A., Gupta I.R. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(4): 565–576. Doi: 10.1007/s00467-016-3386-5
5. Gbadegesin R.A., Brophy P.D., Adeyemo A., Hall G., Gupta I.R., Hains D. et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1313–1322. DOI: 10.1681/ASN.201211
6. Sjostrom S., Sillen U., Bachelard M., Hansson S., Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172: 694–698.
7. Arlen A.M., Garcia-Roig M., Weiss A.D., Leong T., Cooper C.S., Kirsch A.J. Vesicoureteral reflux index: 2-institution analysis and validation. *J Urol* 2016; 195(4 Pt 2): 1294–1299. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.094
8. Smellie J.M., Barratt T.M., Chantler C., Gordon I., Prescod N.P., Ransley P.G., Woolf A.S. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329–1333.
9. Duffield J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2014; 124: 2299–2306. DOI: 10.1172/JCI72267
10. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 684–696. DOI: 10.1038/nrneph.2011.149
11. Oswald J., Schwentner C., Brenner E., Deibl M., Fritsch H., Bartsch G., Radmayr C. Extracellular matrix degradation and reduced nerve supply in refluxing ureteral endings. *J Urol* 2004; 172: 1099–1102.
12. Schwentner C., Oswald J., Lunacek A., Pelzer A.E., Fritsch H., Schlenck B. et al. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180: 694–700. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.048
13. Radmayr C., Schwentner C., Lunacek A., Karatzas A., Oswald J. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *TherAdv Urol* 2009; 1: 243–250. DOI: 10.1177/1756287209348985
14. Jarvelainen H., Sainio A., Koulou M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289
15. Agostiniani R., Mariotti P. The natural history of vesicoureteral reflux. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(Suppl 1): 2–3. DOI: 10.3109/14767058.2011.607557.
16. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable and Rare Diseases Research* 2019; 8(2): 98–107. Doi: 10.5582/irdr.2019.01064
17. Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 247–257. DOI: 10.1007/s00441-009-0844-4
18. Gelse K., Poschl E., Aigner T. Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 1531–1546.
19. Wenstrup R.J., Florer J.B., Brunskill E.W., Bell S.M., Chervonova I., Birk D.E. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* 2004; 279: 53331–53337.
20. Mouw J.K., Ou G., Weaver V.M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 771–785. DOI: 10.1038/nrm3902
21. Liu X., Wu H., Byrne M., Krane S., Jaenisch R. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 1852–1856.
22. Brown K.L., Cummings C.F., Vanacore R.M., Hudson B.G. Building collagen IY smart scaffolds on the outside of cells. *Protein Science* 2017; 26: 2151–2161. DOI: 10.1002/pro.3283
23. Kielty C.M., Sherratt M.J., Shuttleworth C.A. Elastic fibres. *J Cell Sci* 2002; 115: 2817–2828.
24. Rifkin D.B. Latent transforming growth factor-beta (TGF-beta) binding proteins: orchestrators of TGF-beta availability. *J Biol Chem* 2005; 280: 7409–7412.
25. Dillon M.J., Goonasekera C.D. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2377–2383.
26. Schnaper H.W., Hayashida T., Hubchak S.C., Poncelet A.C. TGF-beta signal transduction and mesangial cell fibrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: 243–252.
27. Bottinger E.P. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 309–320. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.009
28. Lopez-Hernandez F.J., Lopez-Novoa J.M. Role of TGF-beta in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 141–154. DOI: 10.1007/s00441-011-1275-6
29. Lethias C., Carisey A., Comte J., Cluzel C., Exposito J.Y. A model of tenascin-X integration within the collagenous network. *FEBS Lett* 2006; 580: 6281–6285. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.10.037
30. Bristow J., Carey W., Egging D., Schalkwijk J. Tenascin-X, collagen, elastin, and the Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet* 2005; 139C: 24–30.
31. Egging D., van den Berkmoortel F., Taylor G., Bristow J., Schalkwijk J. Interactions of human tenascin-X domains with dermal extracellular matrix molecules. *Arch Dermatol Res* 2007; 298: 389–396. DOI: 10.1007/s00403-006-0706-09
32. Schalkwijk J., Zweers M.C., Steijlen P.M., Dean W.B., Taylor G., van Vlijmen I.M. et al. A recessive form of the Ehlers–Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345: 1167–1175.
33. Callewaert B., Malfait F., Loeys B., De Paepe A. Ehlers–Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 165–189. DOI: 10.1016/j.berh.2007.12.005
34. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers–Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012; 82: 1–11. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x
35. De Wandele I., Rombaut L., Malfait F., De Backer T., De Paepe A., Calders P. Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 873–881. DOI: 10.1016/j.ridd.2012.11.018
36. Beiraghdar F., Rostami Z., Panahi Y., Einollahi B., Teimoori M. Vesicourethral reflux in pediatrics with hypermobility syndrome. *Nephrourol Mon* 2013; 5: 924–927. DOI: 10.5812/numonthly.10770
37. Robinson P.N., Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000; 37: 9–25.

38. Mohamed M., Voet M., Gardeitchik T., Morava E. Cutis Laxa. Adv Exp Med Biol 2014; 802: 161–184. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1\_11
39. Al-Hakim W., Goldsmith D.J. Bilateral popliteal aneurysms complicating adult polycystic kidney disease in a patient with a marfanoid habitus. Postgrad Med J 2003; 79: 474–475.
40. Stromme P., Bjornstad P.G., Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. J Child Neurol 2002; 17: 269–271.
41. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome. N Engl J Med 2010; 362: 239–252. DOI: 10.1056/NEJMra0903074

Поступила: 14.08.19

Received on: 2019.08.14

*Источник финансирования:*

*Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2*

*Конфликт интересов:*

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

*Source of financing:*

*The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.*