

23. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., William A. G., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 1, pp. 46–54. e42.
24. Reid, C. J., Wyrsh E. R., Chowdhury P. R., Zingali T., Liu M., Darling A. E., Chapman T. A., Djordjevic S. P. Porcine commensal *Escherichia coli*: A reservoir for class 1 integrons associated with IS26. *Microbial genomics*, 2017, vol. 3, no. 12, Article ID e000143, 13 pages. doi:10.1099/mgen.0.000143.
25. Sarowska J., Futoma-Koloch B., Jama-Kmiecik A., Frej-Madrzak M., Ksiaczzyk M., Bugla-Ploskonska G., Choroszy-Krol I. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: Recent reports. *Gut. Pathogens*, 2019, vol. 11, no. 10. doi: 10.1186/s13099-019-0290-0.
26. Sasaki M., Sitaraman S. V., Babbitt B. A., Gerner-Smidt P., Ribot E. M., Garrett N., Alpern J. A., Akyildiz A., Theiss A. L., Nusrat A., Klapproth J. A. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Laboratory investigation: a journal of technical methods and pathology*, 2007, vol. 87, no. 10, pp. 1042–1054. doi: 10.1038/labinvest.3700661.
27. Theede K., Holck S., Ibsen P., Kallemose T., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A. M. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016, vol. 22, no. 5, pp. 1042–1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000736.
28. Tyakht A. V., Alexeev D. G., Popenko A. S., Kostryukova E. S., Govorun V. M. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351–356.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.61-018.2-007.17-07-053.2

DOI 10.17021/2020.15.4.66.72

© А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Е.Н. Вилкова, 2020

ЗНАЧЕНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Обухова Анна Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: (831) 465-66-72, e-mail: obukhovaanna@mail.ru.

Халецкая Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, тел.: (831) 465-66-72, e-mail: ovh14@mail.ru.

Вилкова Елена Николаевна, врач-педиатр, ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Россия, 603081, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 76, тел.: (831) 465-60-93, e-mail: hnvilkova@gmail.com.

Обследовано 100 пациентов детского возраста от 2 до 9 лет с диагнозом «оксалатная нефропатия» (основная группа пациентов). Контрольную группу составили 100 детей указанного возраста с нормальной мочевой экскрецией оксалатов. У всех пациентов проанализированы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани с целью определения характера и частоты ее проявлений в сравниваемых группах.

В результате исследования выявлено, что внешние признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани достоверно чаще встречаются у детей с гипероксалурией ($p = 0,002$). Установлены прямые корреляционные связи балла тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани с уровнем оксалурии ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Исходя из этого выявление фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей должно способствовать ранней диагностике нарушения оксалатного обмена и тем самым предотвращать прогрессирование обменных нарушений.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, гипероксалурия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети.

SIGNIFICANCE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE DIAGNOSIS OF OXALATE NEPHROPATHY IN CHILDREN

Obukhova Anna N., Post-graduate student, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia, tel.: (8831) 465-66-72, e-mail: obukhovaanna@mail.ru.

Khaletskaya Olga V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia, tel.: (8831) 465-66-72, e-mail: ovh14@mail.ru.

Vilkova Elena N., Pediatrician, Children's City Clinical Hospital № 1, 76 Avenue Gagarina, Nizhny Novgorod, 603081, Russia, tel.: (8831) 465-60-93, e-mail: hnvilkova@gmail.com.

100 children aged 2 to 9 years with a diagnosis of oxalate nephropathy (the main group of patients) were examined. The control group consisted of 100 children of the same age with normal urinary excretion of oxalates. All children included in the study were analyzed for phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia to determine the nature and frequency of its manifestations in the compared groups of children. The study revealed that external signs of undifferentiated connective tissue dysplasia are significantly more common in children with hyperoxaluria ($p = 0,002$). Direct correlations were established between the severity score of undifferentiated connective tissue dysplasia and the level of oxaluria ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Based on this the identification of phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in children should contribute to the early diagnosis of disorders of oxalate metabolism and thereby prevent the progression of metabolic disorders.

Key words: *oxalate nephropathy, hyperoxaluria, undifferentiated connective tissue dysplasia, children.*

Введение. Обменная (дисметаболическая) нефропатия – группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, характеризующаяся интерстициальным процессом с поражением канальцев почек вследствие нарушения обмена веществ [14]. Лидирующее место занимает обменная нефропатия с оксалатной кристаллурией, обусловленная нарушением обмена щавелевой кислоты (до 70 % в структуре кристаллурии), показатель заболеваемости которой составляет 32 на 1000 детского населения [5, 19].

Персистирующая кристаллурия может приводить к развитию мочекаменной болезни, возникновению тубулоинтерстициального нефрита с переходом в хроническую болезнь почек [10, 12]. Учитывая высокую распространенность данного состояния в детском возрасте, а также потенциальную опасность для здоровья детей, необходимым является раннее выявление оксалатной нефропатии с целью предупреждения ее прогрессирования.

Установлено, что манифестации нарушения оксалатного обмена способствуют алиментарные факторы (избыточное поступление оксалата с пищей), деструкция мембранных фосфолипидов почечной ткани вследствие ишемии почек, воздействия бактериальных фосфолипаз и мембранотоксических соединений, а также тканевые факторы, к которым относят гистологические аномалии развития мочевых путей, характерные для соединительнотканного дизэмбриогенеза [11, 13, 15].

Проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) как фоновому состоянию для многих заболеваний, влияющему на их течение и прогноз, в настоящее время уделяется большое внимание [2, 7, 9].

Под термином «дисплазия соединительной ткани» понимается гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани [2].

Известно, что НДСТ, характеризующаяся нарушением развития ее элементов в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводит к морфофункциональным нарушениям органов и систем органов, в том числе мочевыделительной системы [17, 18, 20].

Принимая во внимание общие патогенетические моменты в формировании оксалатной нефропатии и НДСТ, видится возможной ранняя диагностика нарушения оксалатного обмена на основе наличия у пациентов признаков дисплазии соединительной ткани.

Цель: проанализировать характер и частоту встречаемости недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с оксалатной нефропатией.

Материалы и методы исследования. В исследование включены дети в возрасте от 2 до 9 лет ($n = 100$, из них 79 девочек, 21 мальчик) с установленным диагнозом «оксалатная нефропатия» (МКБ-10: N39.8). Больные находились на лечении в педиатрическом отделении № 12 ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода, они составили основную группу пациентов. Средний уровень оксалурии среди них составил 24,8 (20,95–29,55) мг/сут.

В группу контроля вошли дети в возрасте от 2 до 9 лет, в анализах мочи которых гипероксалурия отсутствовала ($n = 100$, из них 84 девочки, 16 мальчиков). Средний уровень оксалурии в данной группе составил 12,8 (10,55–15,2) мг/сут.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 7 от 08.05.2020 г.). От родителей всех детей, включенных в исследование, было получено письменное согласие на участие.

Критерием исключения из исследования для обеих групп пациентов явились врожденные аномалии мочевыделительной системы, требующие хирургической коррекции, а также наличие у детей аутоиммунных и онкологических заболеваний, генетических и хромосомных нарушений.

В процессе исследования проанализирован анамнез (в том числе наследственный) у всех больных, изучены результаты их клинико-лабораторного и инструментального обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхокардиография). Особое внимание уделено уровню оксалурии по данным биохимического анализа суточной мочи с помощью энзиматического метода.

Верификацию НДСТ у детей осуществляли на основании выявления 6 и более малых фенотипических и/или 3 и более висцеральных признаков недостаточности соединительной ткани по данным состояния внутренних органов [2, 7, 8].

Определение малых фенотипических признаков НДСТ проводили путем выявления 38 внешних стигм дизэмбриогенеза, характерных для соединительнотканной дисплазии. Для установления степени тяжести НДСТ использовали балльную шкалу значимости отдельных фенотипических признаков НДСТ [1]. При первой степени тяжести НДСТ (вариант нормы) сумма баллов не превышала 12. Умеренная степень тяжести НДСТ соответствовала диапазону от 13 до 23 баллов. При выраженной степени тяжести НДСТ сумма баллов составляла 24 и более.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v. 23.0. («IBM», США), Microsoft Excel 2007 («Microsoft», США). Определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

При проверке выборки на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. По результатам оценки отличное от нормального распределение считали при уровне $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости разницы показателей оксалурии в зависимости от степени выраженности НДСТ применяли критерий Краскела-Уоллиса ($p < 0,05$).

Учитывая то, что распределение в совокупностях является отличным от нормального, для выявления связи между количественными данными (балл НДСТ и уровень оксалурии) использовали корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

При оценке качественных показателей применяли описательную статистику, включающую в себя число наблюдений (n), вычисление абсолютных и относительных (усл. %) частот (вероятностей) признака.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у детей с гипероксалурией фенотипические проявления НДСТ встречаются достоверно чаще по сравнению с детьми без нарушения оксалатного обмена ($p = 0,002$). Признаки соединительнотканной дисплазии были обнаружены у 88 пациентов основной группы, в то время как в контрольной группе – у 49 человек.

Статистически значимые различия были получены по следующим признакам НДСТ: голубые склеры ($p = 0,001$), широкое переносье ($p = 0,001$), оттопыренные уши ($p = 0,001$), приросшие мочки ($p = 0,001$), кожа как «замша» ($p = 0,002$), нежная кожа ($p = 0,001$), выраженный венозный рисунок кожи ($p = 0,001$), пигментные пятна ($p = 0,001$), выраженная гипермобильность суставов ($p = 0,038$), легкое вдавление на груди (р = 0,001), легкое возникновение гематом ($p = 0,003$), слабость мышц живота ($p = 0,029$), расширенные капилляры кожи ($p = 0,001$). Частота встречаемости и структура отдельных фенотипических признаков НДСТ среди пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 1.

В структуре висцеральных проявлений НДСТ у пациентов с оксалатной нефропатией наиболее часто встречались малые аномалии развития сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов, эктопическое крепление хорд к створкам митрального клапана, диагональные трабекулы в левом желудочке, открытое овальное окно) – у 14 % детей; деформация желчного пузыря – у 73 % детей; патология зрения (миопия, дальнозоркость, косоглазие, астигматизм) – у 21 % пациентов. Со стороны мочевыделительной системы признаки НДСТ включали в себя пиелоектазию (4 %), удвоение чашечно-лоханочной системы (3 %), нефроптоз (3 %), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (5 %).

Структура и частота встречаемости отдельных фенотипических признаков НДСТ среди пациентов сравниваемых групп

Признак	Основная группа (n = 88), абс. (усл. %)	Группа контроля (n=49), абс. (усл. %)	Значимость различий, p
Гипертелоризм глаз	7 (7,9)	1 (2,1)	0,301
Голубые склеры	65 (73,8)	13 (26,5)	0,001
Широкое переносье	67 (76,1)	13 (26,5)	0,001
Оттопыренные уши	49 (55,6)	9 (18,4)	0,001
Приросшие мочки	68 (77,3)	19 (38,7)	0,001
Асимметрия носовой перегородки	14 (15,9)	10 (20,4)	0,668
Бледность кожи	58 (65,9)	29 (59,2)	0,549
Повышенная растяжимость кожи	16 (18,2)	5 (10,2)	0,320
Кожа как «замша»	37 (42,1)	7 (14,3)	0,002
Нежная кожа	80 (70,4)	24 (48,9)	0,001
Выраженный венозный рисунок кожи	69 (78,4)	10 (20,4)	0,001
Пигментные пятна	80 (90,9)	30 (61,2)	0,001
Выраженная гипермобильность суставов	16 (18,2)	2 (4,1)	0,038
Легкое вдавление на груди	62 (70,5)	19 (38,7)	0,001
Сколиоз	19 (21,6)	8 (16,3)	0,604
Астеническое телосложение	45 (51,1)	20 (40,8)	0,327
Легкое возникновение гематом	46 (52,3)	12 (24,5)	0,003
Слабость мышц живота	49 (55,7)	17 (34,7)	0,029
Плоскостопие	51 (57,9)	22 (44,9)	0,197
Натоптыши	17 (19,3)	3 (6,1)	0,065
Наличие рубчиков на коже	35 (39,7)	20 (40,8)	0,950
Расширенные капилляры кожи	60 (68,2)	18 (36,7)	0,001

Примечание: n – число детей в группе; абс. – абсолютная частота встречаемости признака; усл. % – относительная частота (вероятность) встречаемости признака

При оценке тяжести НДСТ в группах обследованных детей установлено, что у пациентов с гипероксалурией доминировала выраженная степень НДСТ (62,5 %). В контрольной группе пациентов преобладала умеренная тяжесть проявления НДСТ (71,4 %). Тяжелая степень дисплазии соединительной ткани статистически значимо превалировала среди больных с нарушением оксалатного обмена по сравнению с пациентами контрольной группы (p = 0,001). У пациентов из группы контроля достоверно чаще отсутствовали фенотипические признаки НДСТ (табл. 2).

Таблица 2

Частота и степень тяжести НДСТ у пациентов сравниваемых групп

Степень выраженности НДСТ	Группы пациентов		Значимость различий, p
	Основная группа (n = 100), абс. (усл. %)	Группа контроля (n = 100) абс. (усл. %)	
Выраженная	55 (62,5)	14 (28,6)	0,001
Умеренная	33 (37,5)	35 (71,4)	0,881
Вариант нормы	12	51	0,001

Примечание: n – число детей в группе; абс. – абсолютная частота встречаемости признака; усл. % – относительная частота (вероятность) встречаемости признака

При анализе уровня оксалурии в зависимости от выраженности проявлений НДСТ получены статистически значимые различия (p = 0,001). Установлено, что уровень оксалурии у пациентов с тяжелой степенью НДСТ достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием фенотипических признаков НДСТ (p = 0,001) и у пациентов с НДСТ умеренной степени выраженности (p = 0,024) (табл. 3). Кроме того, были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи балла тяжести НДСТ и уровня оксалурии ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Выявленная связь имела заметную тесноту по шкале Чеддока.

Коморбидность гипероксалурии и дисплазии соединительной ткани может объясняться общими патогенетическими механизмами в развитии данных состояний. Известно, что разрушение фосфолипидов клеточных мембран любой этиологии приводит к высвобождению аминокислоты серина, которая служит источником образования глицина. Метаболизируясь через гликолат-глиоксилат, данные вещества приводят к образованию конечного продукта – щавелевой кислоты (оксалата) [3].

Уровень оксалурии в зависимости от степени тяжести НДСТ

Показатель суточной экскреции оксалатов		Степень выраженности НДСТ		Значимость различий, р
		Вариант нормы	Умеренная	
Уровень оксалурии, мг/сутки	Ме	13,6	17,3	0,02
	Q1–Q3	11,5–17,3	13,0–25,4	
		Вариант нормы	Выраженная	0,001
Уровень оксалурии, мг/сутки	Ме	13,6	22,1	
	Q1–Q3	11,5–17,3	17,4–27,6	
		Умеренная	Выраженная	0,024
Уровень оксалурии, мг/сутки	Ме	17,3	22,1	
	Q1–Q3	13,0–25,4	17,4–27,6	

Учитывая высокую частоту встречаемости НДСТ у детей с оксалатной нефропатией можно предположить, что одним из факторов, приводящих к нарушению оксалатного обмена, служит соединительнотканная дисплазия почек, проявляющаяся аномалией их тканевой структуры. Кроме того, дефекты межклеточного вещества соединительной ткани (коллагена, фибриллина) обуславливают повышенную ранимость сосудов, что приводит к развитию характерного для нефропатии мочевого синдрома [4, 16, 17]. В связи с этим гипероксалурия в основной группе пациентов имеет полиэтиологический характер и обусловлена как метаболическими нарушениями, так и деструкцией соединительной ткани и клеточных мембран.

Известно, что нестабильность цитомембранканальцевого эпителия почек может носить семейный характер [6]. Это подтверждается данными об отягощенном семейном анамнезе по заболеваниям органов мочевыделительной системы у 80 из 100 пациентов основной группы с оксалатной нефропатией. В структуре нефрологических заболеваний родственников пробандов наиболее часто встречались хронический цистит – 60 % (n = 48) и хронический пиелонефрит – 40 % (n = 32). У родственников 4 пациентов присутствовала хроническая болезнь почек. Мочекаменная болезнь отягощала наследственный анамнез у 47,5 % (n = 38) детей.

Что касается пациентов группы контроля с нормальной мочевой экскрецией оксалатов, то семейный анамнез по заболеваниям мочевыделительной системы был отягощен у 47 детей. Из них мочекаменная болезнь присутствовала в семьях у 42,5 % (n = 20) пациентов, хронический цистит – у 27,6 % (n = 13), хронический пиелонефрит – у 42,5 % (n = 20), хроническая болезнь почек – в семьях 3 пациентов.

Таким образом, формирование у детей оксалатной нефропатии на фоне отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям мочевыделительной системы у большинства пациентов может свидетельствовать о генетической детерминированности данного заболевания.

Выводы.

1. Оксалатная нефропатия у детей в большинстве случаев протекает на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани достоверно чаще встречаются и более выражены у пациентов с гипероксалурией, чем среди пациентов, не имеющих нарушений оксалатного обмена (p = 0,002).

2. В группе детей с выраженной степенью недифференцированной дисплазии соединительной ткани уровень оксалурии достоверно выше, чем среди детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани умеренной степени тяжести (p=0,024) и вариантом нормы (p = 0,001).

3. Обнаружение внешних признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей должно способствовать раннему выявлению гипероксалурии и тем самым предотвращать прогрессирование патологического процесса в почках.

Список литературы

1. Аббакумова, Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: методические рекомендации / Л. Н. Аббакумова. — СПб. : СПб ГПМА, 2006. – 36 с.
2. Аббакумова, Л. Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, С. Ф. Гнусаев, И. И. Иванова, Т. И. Кадурина, Е. Л. Трисветова, В. В. Чемоданов, М. Л. Чухловина // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.
3. Аверьянова, Н. И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балужева, Н. В. Иванова, Т. И. Рудакина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 174–179.

4. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – № 4. – С. 164–172.
5. Длин, В. В. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В. В. Длин, И. М. Османов // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2013. – № 42 (4). – С. 8–17.
6. Длин, В. В. Дисметаболические нефропатии у детей / В. В. Длин, М. С. Игнатова, И. М. Османов, Э. А. Юрьева, С. Л. Морозов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 36–44.
7. Иванова, И. И. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / И. И. Иванова, И. И. Макарова, С. Ф. Гнусаев, Н. Ю. Коваль, А. А. Иванова // Экология человека. – 2016. – №3. – С. 24–29.
8. Кадурина, Т. И. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения / Т. И. Кадурина, С. Ф. Гнусаев, Л. Н. Аббакумова, И. Л. Алимова, Н. С. Антонова, Ю. С. Апенченко, В. Г. Арсентьев, А. Н. Дакуко, И. И. Иванова, И. Л. Иванова, А. В. Копцева, Е. Е. Краснова, Е. Г. Кудинова, Л. В. Кузнецова, А. М. Мамбетова, В. В. Мурга, О. В. Плотникова, А. В. Сертакова, Н. Н. Смирнова, Е. Е. Статовская, В. В. Суменко, А. Н. Узунова, О. Ю. Фадеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 1–40.
9. Крыганова, Т. А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей / Т. А. Крыганова, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 81–86.
10. Попова, Е. В. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией / Е. В. Попова, Е. Б. Храмова, К. А. Лебедева, Т. Д. Журавлева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 25–31.
11. Смирнова, И. С. Факторы риска развития вторичной оксалурии у детей / И. С. Смирнова, О. А. Игнатова // Экология человека. – 2009. – № 11. – С. 57–62.
12. Степаненко, В. М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей / В. М. Степаненко // Курортная медицина. – 2017. – № 3. – С. 150–157.
13. Халецкая, О. В. Анализ факторов риска развития обменных нефропатий в раннем детском возрасте / О. В. Халецкая, Е. В. Туш, А. Н. Обухова // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 54, № 3. – С. 74–78.
14. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста : руководство для врачей / М. В. Эрман. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 683 с.
15. Юрьева, Э. А. Дизметаболические нефропатии у детей / Э. А. Юрьева, С. Л. Морозов // Практика педиатра. – 2017. – № 4. – С. 34–38.
16. Юрьева, Э. А. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, Е. С. Воздвиженская, В. С. Сухоруков, А. Н. Семьякина, М. Н. Харабазе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 71–76.
17. Bonnans, C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease / C. Bonnans, J. Chou, Z. Werb // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 786–801. doi.org/10.1038/nrm3904.
18. Pozzi, A. The nature and biology of basement membranes / A. Pozzi, P. D. Yurchenco, R. V. Iozzo // Matrix Biol. – 2017. – Vol. 57. – P. 1–11. doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009.
19. Tekgül, S. Guidelines on Paediatric Urology / S. Tekgül, H. S. Dogan, E. Erdem, P. Hoebeke, R. Kocvara, J. M. Nijman, C. Radmayr, M.S. Silay, R. Stein, S. Undre. – European Society for Paediatric Urology. – 2015. – 130 p.
20. Theocharis, A. D. Extracellular matrix structure / A. D. Theocharis, S. S. Skandalis, C. Gialeli, N. K. Karamanos // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2016. – Vol. 97. – P. 4–27. doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001.

References

1. Abbakumova L. N. Klinicheskiye formy displazii soyedinitel'noy tkani u detey: metodicheskiye rekomendatsii [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: guidelines]. Saint Petersburg, SPb GPMA Publishing House, 2006, 36 p.
2. Abbakumova L. N., Arsent'yev V. G., Gnusayev S. F., Ivanova I. I., Kadurina T. I., Trisvetova Ye. L., Chemodanov V. V., Chukhlovina M. L. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soyedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskiye rekomendatsii [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. The diagnostic algorithms. Management tactics. Russian recommendations]. Pediatr [Pediatrician], 2016, vol. 7, no. 2, pp. 5–39.
3. Aver'yanova N. I., Baluyeva L. G., Ivanova N. V., Rudavina T. I. Narusheniya obmena shchavel'voy kisloty u detey [Disorders of oxalic acid metabolism in children]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education], 2015, no. 3, pp. 174–179.
4. Ben Salkha M., Repina N. B. Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani [Clinical diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [Russian medical and biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov], 2016, no. 4, pp. 164–172.

5. Dlin V. V., Osmanov I. M. Dismetabolicheskaya nefropatiya s oksalatno-kal'tsiyevoy kristalluriyey [Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria]. *Effektivnaya farmakologiya [Effective pharmacology]*, 2013, vol. 42, no. 4, pp. 8–17.
6. Dlin V. V., Ignatova M. S., Osmanov I. M., Yur'yeva E. A., Morozov S. L. Dismetabolicheskiye nefropatii u detey [Dysmetabolic nephropathies in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2012, vol. 57, no. 5, pp. 36–44.
7. Ivanova I. I., Makarova I. I., Gnusayev S. F., Koval' N. Yu., Ivanova A. A. Sravnitel'naya kharakteristika metodov diagnostiki displazii soyedinitel'noy tkani u detey [Comparative characteristics of methods for diagnosing connective tissue dysplasia in children]. *Ekologiya cheloveka [Human ecology]*, 2016, no. 3, pp. 24–29.
8. Kadurina T. I., Gnusayev S. F., Abbakumova L. N., Alimova I. L., Antonova N. S., Apenchenko Yu. S., Arsent'yev V. G., Dakuko A. N., Ivanova I. I., Ivanova I. L., Koptseva A. V., Krasnova Ye. Ye., Kudina Ye. G., Kuznetsova L. V., Mambetova A. M., Murga V. V., Plotnikova O. V., Sertakova A. V., Smirnova N. N., Statovskaya Ye. Ye., Sumenko V. V., Uzunova A. N., Fadeyeva O. Yu. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soyedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki, taktika vedeniya [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms and management tactics]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Log them. G.N. Speransky]*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 1–40.
9. Kryganova T. A., Dlin V. V. Chastota anomalii organov mochevoy sistemy i funktsional'noye sostoyaniye pochek v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti displazii soyedinitel'noy tkani u detey [The frequency of abnormalities of the urinary system and the functional state of the kidneys, depending on the severity of connective tissue dysplasia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2016, no. 3, pp. 81–86.
10. Popova E. V., Khramova Ye. B., Lebedeva K. A., Zhuravleva T. D. Faktory riska i markery razvitiya tubulointerstitsial'nogo nefrita u detey s oksalatno-kal'tsiyevoy kristalluriyey [Risk factors and markers of tubulointerstitial nephritis in children with calcium oxalate crystalluria]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 25–31.
11. Smirnova I. S., Ignatova O. A. Faktory riska razvitiya vtorichnoy oksalurii u detey [Risk factors of secondary oxaluria progress in children]. *Ekologiya cheloveka [Human ecology]*, 2009, no. 11, pp. 57–62.
12. Stepanenko V. M. Kliniko-laboratornaya kharakteristika obmennoy nefropatii u detey [Clinical and laboratory characteristics of exchange nephropathy in children]. *Kurortnaya meditsina [Resort medicine]*, 2017, no. 3, pp. 150–157.
13. Khaletskaya O. V., Tush Ye. V., Obukhova A. N. Analiz faktorov riska razvitiya obmennykh nefropatiy v rannem detskom vozraste [Analysis of risk factors for the development of metabolic nephropathies in early childhood]. *Meditsinskiy al'manakh [Medical almanac]*, 2018, vol. 54, no. 3, pp. 74–78.
14. Erman M. V. Nefrologiya detskogo vozrasta : rukovodstvo dlya vrachey [Pediatric Nephrology: a guide for doctors]. Saint Petersburg, SpecLit Publishing House, 2010, 683 p.
15. Yur'yeva E. A., Morozov S. L. Dismetabolicheskiye nefropatii u detey [Dysmetabolic nephropathies in children]. *Praktika pediatria [Pediatrician's practice]*, 2017, no. 4, pp. 34–38.
16. Yur'yeva E. A., Dlin V. V., Vozdvizhenskaya Ye. S., Sukhorukov V. S., Semyachkina A. N., Kharabadze M. N. Dismetabolicheskaya nefropatiya u detey s nasledstvennoy displaziyei soyedinitel'noy tkani [Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. 71–76.
17. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 786–801. doi.org/10.1038/nrm3904.
18. Pozzi A., Yurchenco P. D., Iozzo R. V. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol.*, 2017, vol. 57, pp. 1–11. doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009.
19. Tekgül S., Dogan H. S., Erdem E., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman J. M., Radmayr C., Silay M. S., Stein R., Undre S. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology, 2015, 130 p.
20. Theocharis A. D., Skandalis S. S., Gialeli C., Karamanos N. K. Extracellular matrix structure. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, vol. 97, pp. 4–27. doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001.