

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра Педиатрии УПО
(наименование кафедры)

Рецензия к.м.н. доктор Мухомов Б.Т.
(ФИО, ученая степень, должность рецензента)

на реферат ординатора 1 года обучения по специальности педиатрии
Васильева Ольга Макаровна
(ФИО ординатора)

Тема реферата Синдром Аппеля

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	+
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка	<u>сatisfactory</u>

Дата: 13 декабря 20 19 год

Подпись рецензента

Мухомов
(подпись)

Мухомов Б.Т.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора

Васильева
(подпись)

Васильева О.П.
(ФИО ординатора)

24.12.19.
к.м.н. докт.
Васильева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
Кафедра педиатрии ИПО

Зав.кафедрой: д.м.н, проф Таранушенко Т.Е.
Проверил: к.м.н., доцент Макарец Б.Г.

Реферат
На тему: «Синдром Альпорта»

Выполнила:
Врач-ординатор Васильева О.Л.

Красноярск, 2019 г.

1. Определение
2. Этиология и Патогенез
3. Классификация
4. Клинические проявления
5. Диагностика
6. Дифференциальный диагноз
7. Лечение
8. Диспансеризация
9. Список используемой литературы

1.Определение

Синдром Альпорта является семейным почечным расстройством, вызванным патогенетическими вариантами в *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, которые приводят к нарушениям коллагеновой IV α 345 сети базальных мембран. Синдром Альпорта может передаваться по X-связанному (XLAS), аутосомно-доминантному (ADAS) или аутосомно-рецессивному (ARAS) паттерну. Спектр поражения почек колеблется от изолированного, непрогрессирующая гематурия к прогрессирующей нефропатии, характеризующейся гематурией, протеинурией и хронической болезнью почек (ХБП) и терминальной стадией почечной недостаточности. Пострадавшие люди часто имеют нейросенсорную потерю слуха и характерные глазные аномалии. Редкие люди имеют ассоциированную болезнь аорты или диффузный лейомиоматоз.

Синдром Альпорта – этиологически гетерогенное наследственное заболевание моногенной природы. Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. При классическом варианте СА мутация происходит в гене *COL4A5*, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq22.2), который кодирует α 5-цепь коллагена IV типа (НГ). Аутосомно-рецессивная форма синдрома Альпорта обусловлена мутацией генов *COL4A3* и *COL4A4*, расположенных на хромосоме 2 и кодирующих соответственно α 3- и α 4-цепи коллагена этого типа. Аутосомно- доминантная форма СА сцеплена с генным локусом *COL4A3*-*COL4A4*. Частота СА в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев терминальной почечной недостаточности (тПН) в Европе. В 2,3% случаев почечная трансплантация проводится больным с СА. СА описан у представителей всех рас на всех континентах. Встречается СА очевидно чаще, чем о нем сообщается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, мутация которого его обуславливает. Частота различных вариантов СА (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) неодинакова в различных популяциях. По эпидемиологическим данным в России частота СА среди детской популяции составляла 17:100000 населения. При длительном наблюдении за членами семьи с СА было отмечено, что у женщин пожилого возраста, как и у представителей мужского пола, отмечается снижение функции почек.

2. Этиология и Патогенез

Базальная мембрана. Базальные мембраны, листовидные структуры, которые поддерживают эпителиальные и эндотелиальные клетки, состоят из нескольких крупных и мелких гликопротеинов. Коллаген IV присутствует повсеместно в базальных мембранах, где является главным коллагеновым компонентом. Молекулы коллагена IV, секретируемые эндотелиальными и эпителиальными клетками, самоассоциируются в полигональные сети, которые взаимодействуют с сетями ламинина, а также с нидогенами, протеогликанами и другими гликопротеинами, образуя базальные мембраны.

Коллаген IV. цепи α коллагена IV делят основные структурные особенности и показывают обширную гомологию последовательности. Основными структурными особенностями цепей α (IV) являются следующие:

- A (Gly)-X-Y коллагеновый домен приблизительно 1400 остатков
- Карбокси-терминальный неколлагеновый (NC1) домен, состоящий примерно из 230 остатков и 12 консервированных остатков цистеина, которые участвуют во внутрицепочечных и межцепочечных дисульфидных связях
- Неколлагенозная аминокислотная терминальная последовательность из 15-20 остатков

Примерно 20 прерываний коллагеновой триплетной последовательности присутствуют в коллагеновом домене .

Цепи коллагена IV формируют спиральные гетеротримеры через ассоциации между их доменами COO-NC1. Гетеротримеры образуют сети через межмолекулярное взаимодействие, такое как:

- Сквозные связи между доменами COO-NC1 двух гетеротримеров;
- Ковалентные взаимодействия между четырьмя гетеротримерами на их NH-концах;
- Латеральные ассоциации между гетеротримерами через связывание COO-доменов с участками вдоль коллагеновой области другого гетеротримера.

Связи между молекулами коллагена IV образуют каркас для отложения других матричных гликопротеинов и для прикрепления клеток.

В нормально развивающейся почке:

- В первичной гломерулярной базальной мембране(ГБМ) незрелых клубочков преобладают коллагеновые $\alpha 1$ (IV) и коллагеновые $\alpha 2$ (IV) цепи.
- Образование капиллярных петлей внутри созревающих клубочков связано с появлением в ГБМ коллагеновых $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ (IV) цепей.
- По мере того как гломерулярное созревание развивается, цепи $\alpha 3$, $\alpha 4$, и $\alpha 5$ (IV) будут преобладающими цепями коллагена IV в GBM.

Механизм возникновения заболевания. Отсутствие или недостаточная экспрессия коллагеновых $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ и, возможно, $\alpha 6$ (IV) цепей в базальной мембране, приводит к тому что сети, которые они образуют, отсутствуют или являются дефектными, вызывают клинические особенности синдрома Альпорта.

Патогенный вариант, влияющий на одну из цепей, участвующих в сети коллагена IV $\alpha 345$, может препятствовать экспрессии базальной мембраны не только этой цепи, но и двух других цепей. Аналогичным образом, патогенный вариант, включающий цепь $\alpha 5$ (IV), может вмешиваться в экспрессию базальной мембраны цепи $\alpha 6$.

Большинство вариантов миссенс коллагена IV встречаются в кодонах, кодирующих глицин. Присутствие более крупной аминокислоты в положении глицина предположительно создает изгиб или раскрытие в тройной спирали, как это наблюдается в коллагене $\alpha 1$ (I). Аномально сложенные тройные спирали коллагена проявляют повышенную восприимчивость к протеолитической деградации. Положение замещенного глицина или самой замещающей аминокислоты может влиять на свертывание белка и, в конечном счете, на тяжесть клинического фенотипа .

Генетическая основа синдрома Альпорта была впервые установлена в 1985 г. M. Fiengold и соавт. Позднее, в исследованиях начала 90-х годов XX века было показано, что синдром Альпорта может быть обусловлен мутацией в одном из трех генов, кодирующих цепи коллагена IV типа: COL4A3, COL4A4 или COL4A5. Согласно имеющимся данным, мутации указанных генов приводят к посттрансляционным аномалиям сборки протомеров коллагена.

У 80 % пациентов с синдромом Альпорта выявляются дефекты гена COL4A5, который расположен на хромосоме Xq22. Данная форма заболевания характеризуется X-сцепленным доминантным наследованием (преимущественно проявляется у мужчин). У женщин проявление синдрома зависит как от типа мутации гена, так и от паттерна инактивации хромосомы X в клетках организма. На сегодняшний день выявлено около тысячи полиморфизмов и мутаций гена COL4A5, зарегистрированных в международной базе данных открытого доступа, среди них — патогенные мутации, приводящие к аминокислотным заменам, преждевременной термации трансляции, сдвигу рамки считывания, удалению нескольких аминокислот из последовательности белка, а также мутации сайтов сплайсинга. Следует отметить, что подавляющее большинство описанных вариантов составляют однонуклеотидные полиморфизмы (что отмечалось и в ранее опубликованных работах).

Дефекты генов COL4A3 и COL4A4, располагающихся на хромосоме 2 в локусе 2q36, вызывают аутосомную форму синдрома Альпорта, которая обнаруживается примерно у 15 % пациентов. Аутосомно-рецессивная форма синдрома Альпорта с мутацией генов COL4A3 и COL4A4 может быть вызвана как гомозиготными мутациями, так и компаунд-гетерозиготностью одного из указанных генов.

В литературе также сообщалось об аутосомно-доминантных формах синдрома Альпорта с мутациями в генах COL4A3 или COL4A4], однако они являются более редкими (5%). В этих генах выявлены патогенные мутации, приводящие к аминокислотным заменам, преждевременной термации трансляции, сдвигу рамки считывания, а также мутации сайтов сплайсинга.

3. Классификация

В настоящее время классификация синдрома Альпорта проводится по типу наследования генетического дефекта:

Классификация СА в настоящее время проводится по типу наследования:

- X-сцепленный доминантный (классический) XLAS;
- аутосомно-рецессивный ARAS;
- аутосомно-доминантный ADAS.

Около 80% в популяции составляют пациенты с X-сцепленным доминантным вариантом СА, около 15% — с аутосомно-рецессивным СА и около 5% — с аутосомнодоминантным СА. При мутации COL4A5 выделяют более тяжелые варианты: делеции, нонсенс или сплайсинг мутации и более легкий вариант — миссенс мутация.

4. Клиническая картина

При синдроме Альпорта наблюдается целый спектр фенотипов, начиная от прогрессирующей почечной недостаточности с внепочечными аномалиями до изолированной гематурии с непрогрессивным или очень медленно прогрессирующим течением.

Синдром Альпорта имеет почечные и, часто, кохлеарные и глазные проявления. При X-связанной форме синдрома Альпорта проявления заболевания, как правило, более выражены у пострадавших мужчин. Однако у страдающих женщин, имеющих либо XLAS, либо ARAS, также может наблюдаться серьезное вовлечение. ADAS, как правило, является медленно прогрессирующим расстройством; почечная недостаточность и нейросенсорная тугоухость могут развиваться только в относительно поздние сроки жизни.

Почечные Проявления

Отличительной чертой синдрома Альпорта является микрогематурия. Мужчины с XLAS имеют упорнейшую микрогематурию с раннего возраста. Эпизодическая грубая гематурия может возникнуть, особенно в детском возрасте. Более 90% женщин с XLAS имеют микрогематурию, хотя она может быть и прерывистой. Индивидуумы с ARAS имеют упорную микрогематурию, без разницы в пола. Лица с гетерозиготным патогенным вариантом COL4A3 или COL4A4, ассоциированным с ARAS, имеют примерно 50% случаев персистирующей или прерывистой микрогематурии.

У всех мужчин с XLAS развивается протеинурия и, в конечном итоге, прогрессирующая почечная недостаточность, что приводит к терминальной стадии ХПН. В целом, по оценкам, 60% достигают ХПН в возрасте 30 лет, а 90% - в возрасте 40 лет. На скорость прогрессирования ХПН оказывает влияние характер патогенетического варианта COL4A5

Примерно у 12% женщин с XLAS развивается ХПН до 40 лет, увеличиваясь до 30% в возрасте 60 лет и 40% в возрасте 80 лет.

У большинства лиц с ARAS развивается значительная протеинурия в позднем детском или раннем подростковом возрасте, а также ХПН в возрасте до 30 лет. Прогрессирование ХПН происходит более медленными темпами у лиц с ADAS (часто с задержкой до более позднего совершеннолетия), чем у лиц с XLAS или ARAS.

Кохлеарные Проявления

Потеря слуха при синдроме Альпорта никогда не бывает врожденной. Снижение слуха часто обнаруживается в возрасте 6-10 лет у мальчиков с XLAS. На ранних стадиях дефицит слуха выявляется только с помощью аудиометрии, причем двустороннее снижение чувствительности к тонам происходит в диапазоне 2000-8000 Гц. У мужчин потеря слуха прогрессирует и в конечном итоге распространяется на другие частоты, в том числе на разговорную речь. Потеря слуха часто определяется по формальной оценке слуха в позднем детстве, но в некоторых семьях не обнаруживается до относительно позднего возраста.

Двусторонняя нейросенсорная глухота, которая никогда не проявляется в ранние сроки после рождения, отмечается у 90% гомизиготных мальчиков с X-сцепленным

синдромом Альпорта, у 10% гетерозиготных девочек с X-сцепленным СА и у 67% больных с аутосомнорецессивным синдромом.

Как представляется, не существует гендерных различий в частоте или течении потери слуха в ARAS. Лица с ARAS, как правило, проявляют юношеское начало потери слуха. Потеря слуха может быть очень поздним развитием у людей с ADAS.

Глазные Проявления

Глазные поражения часто встречаются при синдроме Альпорта, встречаясь у 30% - 40% лиц с XLAS. Они гораздо чаще встречается у пораженных мужчин, но может встречаться и у женщин. Спектр поражения глазных яблок сходен с таковым у XLAS и ARAS. Глазные поражения являются относительно редким явлением в ADAS.

- **Передний лентиконус**, при котором центральная часть хрусталика выступает в переднюю камеру, практически патогномоничен при синдроме Альпорта. В настоящее время передний двусторонний лентиконус примерно у 75% больных. Он отсутствует при рождении, обычно появляется на второй-третьей декаде жизни. Прогрессирующее искажение хрусталика может возникать, сопровождаясь нарастанием близорукости. Помутнения хрусталика могут наблюдаться в сочетании с лентиконусом, иногда возникающим в результате разрыва передней капсулы хрусталика.

Все зарегистрированные лица с передним лентиконусом, которые были надлежащим образом обследованы, продемонстрировали признаки хронического нефрита и нейросенсорной тугоухости. **Макулопатия**, состоящая из белесоватых или желтоватых пятен или грануляций в перимакулярной области, была обнаружена примерно у 14% мужчин с XLAS в большой серии. В то время как макулопатия обычно не связана с какими-либо зрительными аномалиями, у некоторых людей развились макулярные отверстия, связанные с тяжелым истончением сетчатки.

- **Эндотелиальные везикулы роговицы** (задняя полиморфная дистрофия) и **рецидивирующая эрозия роговицы** также могут наблюдаться у лиц с синдромом Альпорта.
- **Двусторонние задние субкапсулярные катаракты** также часто встречаются у лиц с синдромом Альпорта с диффузным лейомиоматозом.

Прочее

Аневризмы грудной и брюшной аорты были описаны у небольшого числа мужчин с синдромом Альпорта. Эти аневризмы отличаются относительно ранним возрастом постановки диагноза.

Диффузный лейомиоматоз. Ассоциация синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом пищевода и трахеобронхиального дерева была зарегистрирована в нескольких десятках семей. Это происходит из-за больших делеций, которые охватывают соседние 5' концы *COL4A5* и *COL4A6*. Симптомы обычно появляются в позднем детском возрасте и включают дисфагию, постпрандиальную рвоту, ретростеральную или эпигастральную боль, рецидивирующий бронхит, одышку, кашель и стрidor. Пораженные женщины в этих видах обычно проявляют также

генитальные лейомиомы, вызывая гипертрофию клитора с переменным вовлечением больших половых губ и матки.

5. Диагностика

Диагностика синдрома Альпорта проводится с использованием некоторых или всех этих методов:

- Анамнез заболевания и физикальный осмотр
- Общий анализ мочи, оценка суточной протеинурии, микроскопия осадка мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, протеинограмма, К, Na)
- Подробный семейный анамнез и, возможно, анализ мочи у родственников первой и второй степени родства
- Консультация ЛОРа и проведение аудиометрического исследования
- Консультация окулиста и осмотр при помощи щелевой лампы
- УЗИ почек
- Анализ биопсии почки
- Анализ биопсии кожи
- Генетическое тестирование.

Диагноз синдрома Альпорта устанавливается на основании трех из пяти следующих критериев:

1. Гематурия или летальный исход от хронической почечной недостаточности в семье.
2. Гематурия и / или протеинурия в семье.
3. Специфические изменения базальной мембраны клубочков при электронной микроскопии нефробиоптата.
4. Снижение слуха по данным аудиометрии (никогда не бывает врожденной).
5. Патология зрения (передний лентиконус).

Анализ мочи

Мужчины с XLAS; Мужчины и женщины с ARAS. Анализ мочи обычно показывает гематурию (от десятков до сотен эритроцитов в поле мощного микроскопа). Перекрытие с нормальными результатами минимально. Протеинурия развивается в основном у 100% пострадавших лиц, хотя сроки ее возникновения варьируют.

Женские гетерозиготы для XLAS. Примерно 95% гетерозигот проявляют стойкую или прерывистую микрогематурию. Протеинурия развивается примерно у 75% гетерозиготных женщин.

Как Мужчины, так и женщины с XLAS могут иметь прерывистую или постоянную грубую гематурию.

Как мужчины, так и женщины с ADAS. Анализ мочи часто показывает микрогематурию, хотя некоторые люди бессимптомны. У значительной части пострадавших в конечном итоге развивается протеинурия.

Установление диагноза

Диагноз синдрома Альпорта устанавливается у пробанда с патогенным вариантом в *COL4A3*, *COL4A4* или *COL4A5*, идентифицированным при молекулярно-генетическом тестировании.

Подходы к молекулярно-генетическому тестированию могут включать комбинацию **генно-целевого тестирования** (мультигеновая панель) и **комплексного геномного тестирования** (экзомное секвенирование, массив экзом, геномное секвенирование) в зависимости от фенотипа.

Генно-целевое тестирование требует, чтобы врач-клиницист определил, какие гены, вероятно, участвуют, в то время как геномное тестирование не требует этого.

Вариант 1: использование **мультигеновой панели**, когда фенотипические и лабораторные данные указывают на диагноз синдрома Альпорта. **Мультигеновая панель**, включающая в себя *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* и другие гены, представляющие интерес, скорее всего, идентифицирует генетическую причину состояния с наиболее разумной стоимостью, ограничивая идентификацию вариантов неопределенной значимости и патогенных вариантов в генах, которые не объясняют основной фенотип.

Вариант 2: **комплексное геномное тестирование** является лучшим вариантом, когда диагноз синдрома Альпорта не рассматривается из-за того, что индивидуум имеет атипичные фенотипические особенности. Наиболее часто используется экзомное секвенирование; также возможно секвенирование генома.

Биопсия Почки

Иммуногистохимический анализ

- **Мужчины с XLAS** типично показывают полное отсутствие окрашивания срезов для цепи $\alpha 3(\text{IV})$ коллагена, цепи $\alpha 4(\text{IV})$, и цепи $\alpha 5(\text{IV})$ на ренальной биопсии.
Приблизительно у 20% мужчин с ХЛАП наблюдается нормальное окрашивание почечных базальных мембран для коллагеновой цепи $\alpha 3(\text{IV})$, цепи $\alpha 4(\text{IV})$ и цепи $\alpha 5(\text{IV})$.
- **Женщины, гетерозиготные по XLAS**, как правило, демонстрируют пятнистую потерю окрашивания для цепей коллагена $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5(\text{IV})$ в БМ и трубчатых базальных мембранах. Некоторые гетерозиготные женщины демонстрируют нормальное окрашивание для коллагеновых $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5(\text{IV})$ цепей в базальных мембранах почек.
- **У лиц с ARAS** наблюдаются нарушения экспрессии коллагена IV типа почек, которые отличаются от таковых у лиц с X-сцепленным заболеванием. Лица с ARAS обычно демонстрируют полное отсутствие окрашивания для коллагеновой цепи $\alpha 3(\text{IV})$ и цепи $\alpha 4(\text{IV})$. Однако, в то время как их БМ не показывают окрашивания для цепи коллагена $\alpha 5(\text{IV})$, окрашивание капсул Боумена и трубчатых базальных мембран для цепи коллагена $\alpha 5(\text{IV})$ является положительным. Некоторые люди с Aras демонстрируют нормальное окрашивание почечной базальной мембраны для коллагеновой цепи $\alpha 3(\text{IV})$, цепи $\alpha 4(\text{IV})$ и цепи $\alpha 5(\text{IV})$.
- **Люди с ADAS** показывают нормальный гбм окрашивая для цепи коллагена $\alpha 3(\text{IV})$, цепи $\alpha 4(\text{IV})$, и цепи $\alpha 5(\text{IV})$.

Электронная микроскопия

- **Нормальный.** Нормальная стенка клубочкового капилляра имеет триламнарный вид, состоящий из однородного электронно-плотного слоя (lamina densa), зажатого между двумя электронно-светящимися слоями. Наружный (субэпителиальный) слой стенки клубочковых капилляров, где он примыкает к ножным отросткам клубочковых висцеральных эпителиоцитов, является гладким и регулярным.

Для измерения ширины ГБМ были использованы различные методы. Величина среза у взрослых колеблется от 250 Нм до 330 Нм, в зависимости от техники. Величина отсечения у детей колеблется от 200 Нм до 250 Нм, в зависимости от методики (250 Нм находится в пределах 2 SD от среднего значения в возрасте 11 лет).

- **Синдром Альпорта.** При диффузном наличии следующие три изменения являются патогномоничными для синдрома Альпорта:
 - Lamina densa, по-видимому, разделена на несколько переплетающихся нитей из электронно-плотного материала, напоминающих плетение корзины.
 - Пробелы между этими нитями часто заняты круглыми, электронно-плотными телами (возможно, захваченной цитоплазмой).
 - Стенка клубочковых капилляров диффузно утолщена, а ее эпителиальный компонент фестончат.

Однако самое раннее изменение при синдроме Альпорта - диффузное истончение БМ. Дети с XLAS и ARAS часто показывают только утончение БМ на ренальной биопсии. Женщины с XLAS и индивидуумы с ADAS также могут показать только прореживание БМ. Выраженная вариабельность ширины БМ в пределах клубочка у индивидуума с персистирующей микрогематурией должна вызывать подозрение на синдром Альпорта.

Биопсия кожи

Если биопсия почки противопоказана (а генетическое тестирование невозможно), вместо биопсии почки может быть выполнена биопсия кожи со следующими результатами:

- **Мужчины с XLAS.** Примерно у 80% мужчин инкубация биоптата кожи с моноклональным антителом, направленным против цепи коллагена $\alpha 5$ (IV), показывает полное отсутствие окрашивания базальных мембран эпидермиса. Примерно у 20% мужчин наблюдается нормальное окрашивание.
- **Женщины, гетерозиготные по XLAS.** Примерно 60-70% гетерозиготных женщин демонстрируют прерывистое окрашивание цепи коллагена $\alpha 5$ (IV). Это объясняется инактивацией X-хромосомы, в результате чего можно было бы ожидать, что одна половина базиллярных кератиноцитов будет экспрессировать нормальную коллагеновую $\alpha 5$ (IV) цепь.
- **Лица с ARAS.** Все индивидуумы имеют нормальную реактивность кожи для цепи коллагена $\alpha 5$ (IV).
- **Индивидуумы с ADAS.** Все индивидуумы имеют нормальную реактивность кожи для цепи коллагена $\alpha 5$ (IV).

После установления основного диагноза, необходимо провести оценку следующих показателей (если они не проводились в рамках оценки, приведшей к постановке диагноза).

Система	Оценка	Комментарий
Почки	Исходное исследование экскреции белка с мочой	Протеинурия (соотношение белка и креатинина мочи $>0,2\text{мг/мг}$ у детей старше 2-х лет, $>0,5\text{мг/мг}$ у детей младше 2-х лет, или, у ребенка, 24-часовой белок мочи $> 4 \text{ мг / м}^2 / \text{ч}$) является важным показателем прогрессирования почечной недостаточности у лиц с синдромом Альпорта.
Слух	Базовая аудиограмма	Высокочастотная сенсоневральная глухота обычно выявляется аудиограммой в позднем детском возрасте.
Зрение	Исходная офтальмологическая оценка, осмотр при помощи щелевой лампы	Оценка для выявления макулопатий и лентиконуса, которые обычно бессимптомны.
Прочее	Консультация с клиническим генетиком и / или генетическим консультантом	

6. Дифференциальный диагноз.

Синдром Альпорта чаще всего проявляется в детском возрасте, и поэтому его необходимо дифференцировать от других причин стойкой (>6 мес.) микрогематурии у детей.

- Первым шагом в оценке гематурии у детей является попытка установить источник гематурии (почечный/клубочковый, почечный/постгломерулярный, постпеченочный).
 - Это часто включает в себя оценку морфологии мочевых эритроцитов с помощью фазовой контрастной микроскопии, измерения кальция в моче и / или ультразвукового исследования почек.
 - Семейный анамнез является важным компонентом первичной оценки состояния ребенка с гематурией. Когда это возможно, получение анализов мочи у родственников первой степени также может быть информативным.

- Как только микрогематурия предварительно локализуется в клубочках, возможные этиологии включают в себя ряд хронических гломерулопатий.

Синдром Альпорта, прежде всего, дифференцируют с гематурической формой гломерулонефрита. В последнее время наблюдаются случаи сочетания синдрома Альпорта с иммунной гломерулопатией, что более характерно для болезни тонких базальных мембран. Болезни тонких базальных мембран свойственно аутосомно-доминантное наследование. Электронная микроскопия почечных биоптатов выявляет равномерное истончение базальных мембран клубочковых капилляров.

Сложности могут возникнуть при дифференцировании синдрома Альпорта с нефропатией, связанной с гипопластической дисплазией почек. Однако при прогрессирующем течении нефропатии, связанной с гипопластической дисплазией почек, как правило, хроническая почечная недостаточность развивается раньше, а при нефробиопсии определяются выраженные признаки структурного дизэмбриогенеза, свойственные этой патологии.

Нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза синдрома Альпорта с дисметаболической нефропатией, протекающей с оксалатно-кальцевой кристаллурией на стадии выраженного интерстициального нефрита, определяемого клинически и при нефробиопсии. При электронной микроскопии типичные признаки синдрома Альпорта отсутствуют. Обязательно проведение медико-генетического консультирования в семье с синдромом Альпорта. Если в семье несколько детей, причем часть из них, как и мать, страдают синдромом Альпорта, у практически здорового ребенка возможна пресимптоматическая диагностика заболевания на основании молекулярно-генетического исследования и определения унаследованной хромосомы X.

Болезнь тонких базальных мембран — генетически детерминированная неиммунная гломерулопатия, зависящая от мутации генов коллагена IV типа COL4A4 / COL4A3, проявляющаяся гематурией, в большинстве случаев не имеющая тенденции к прогрессированию, поэтому нередко называемая «семейной доброкачественной гематурией».

Патогенез и данные нефробиопсии. В связи с этиологической связью болезни тонких базальных мембран с мутацией генов COL4A4 / COL4A3 патогенез заболевания близок тому, что наблюдается при синдроме Альпорта. Однако признаки дизэмбриогенеза базальных мембран ограничиваются их истончением. Как показали исследования, в норме толщина базальных мембран клубочковых капилляров находится в пределах 321 ± 56 нм, т. е. нижняя граница нормы составляет 256 нм. У больных с болезнью тонких базальных мембран отмечается выраженный дисморфизм эритроцитов, превышены показатели, которые выявляются при несемейной спонтанной гематурии. Для прохождения дисморфных эритроцитов через тонкую базальную мембрану достаточна величина пор в пределах 2,25 нм, причем деформированный эритроцит как бы ввинчивается в базальную мембрану.

Клиническая характеристика. Основным клиническим проявлением болезни тонких базальных мембран является гематурия, которая наблюдается пожизненно; при этом, как правило, не отмечается снижения почечных функций. Правда, динамическое наблюдение за пациентами с рассматриваемым заболеванием показало, что в некоторых случаях, уже у взрослых, отмечается развитие почечной недостаточности. Это заставляет относиться с настороженностью к определению «доброкачественная семейная гематурия». Болезнь

тонких базальных мембран может быть предрасполагающим фактором к развитию иммунной нефропатии. Эмбрионально измененные базальные мембраны были основой для развития гломерулонефрита, особенно IgA-нефропатии, что показано на основании анализа 487 биопсий.

Ранее считалось, что доброкачественная семейная гематурия, или болезнь тонких базальных — генетически детерминированное аутосомно-доминантное непрогрессирующее заболевание, клинически проявляющееся микрогематурией. Исследования последних лет показали, что около 40 % пациентов с болезнью тонких базальных мембран являются гетерозиготными носителями аутосомно-рецессивного варианта синдрома Альпорта.

Трудности диагностики синдрома Альпорта и болезни тонких базальных мембран в значительной степени позволяют преодолеть современные методы генетического тестирования.

Лечение. Когда стоит вопрос о терапевтической тактике по отношению к больному с болезнью тонких базальных мембран и изолированной гематурией, целесообразно исследование функционального состояния почек. Должно проводиться лечение интеркуррентных заболеваний. Повторные вирусные и бактериальные инфекции могут привести к развитию иммунной нефропатии при болезни тонких базальных мембран, что требует назначения иммуносупрессивной терапии наложившегося гломерулонефрита. Нами при сочетании болезни тонких базальных мембран с гломерулонефритом при тенденции к прогрессированию заболевания для коррекции склеротических изменений в почках назначается и-АПФ. При этом отмечается уменьшение или исчезновение протеинурии, артериальной гипертензии, но гематурия сохраняется. Прогноз. Прогноз обычно благоприятный, не даром существует термин «доброкачественная семейная гематурия». Однако диспансерное наблюдение необходимо, так как, во-первых, в некоторых случаях под маской болезни тонких базальных мембран скрывается синдром Альпорта, во-вторых, возможно наложение гломерулонефрита, требующего иммуносупрессивного лечения, и, в-третьих, существуют данные о возможном прогрессировании болезни тонких базальных мембран вплоть до развития почечной недостаточности у взрослых людей.

7. Лечение.

Клинические рекомендации поощряют раннее выявление микроальбуминурии и протеинурии посредством регулярного наблюдения и раннего вмешательства, направленного на подавление протеинурии с использованием антагонистов ангиотензина.

Лечение проявлений у лиц с синдромом Альпорта

Проявление / Беспокойство	Лечение	Комментарий
Почечная болезнь	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина	Раннее лечение задерживает наступление тХПН.
	Стандартное лечение артериальной гипертензии	
	Трансплантация почки для тХПН	Особые соображения применимы к отбору потенциальных живых родственных доноров почек для отдельных лиц XLAS
Дефицит слуха	Слуховые аппараты по мере необходимости	
Нарушение зрения	Удаление катаракты	
Диффузный лейомиоматоз	Симптоматические лейомиомы могут потребовать хирургического вмешательства.	

Рекомендации по лечению

Ретроспективные данные Регистра убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов, у которых терапия ингибиторами АПФ инициировалась сразу после развития протеинурии скорость клубочковой фильтрации хорошо сохранялась. На основании этих наблюдений, а также на основании общего консенсуса о том, что подавление внутриглазного давления и протеинурии является важным компонентом ведения хронических гломерулярных заболеваний, рекомендуется лечение протеинурии как пациентов препаратами, уменьшающими протеинурию. Протеинурия у детей определяется как отношение белка к креатинину мочи, постоянно превышающее 0,2 мг/мг у детей старше 2 лет, у детей младше 2 лет больше 0,5 мг/мг или экскреция белка с мочой, превышающая 4 мг /м² / ч при своевременном сборе.

Кортикальная интерстициальная объемная доля (VvI/C) является мерой интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Существует сильная обратная корреляция между VvI/C и клиренсом креатинина у мальчиков с АС. У этих мальчиков VvI/C обычно находится в пределах нормы в течение первого десятилетия жизни, когда клиренс креатинина также нормален, но часто начинает увеличиваться в подростковом

возрасте одновременно со снижением клиренса креатинина. Мы предполагаем, что *COL4A5* мутации, связанные с относительно быстрым прогрессированием ХПН, такие как делеции, нонсенс и сплайсинг мутации, приводят к более раннему началу и более агрессивному развитию интерстициального фиброза и атрофии канальцев. В свете этих наблюдений рекомендуется, чтобы у мальчиков с АС, имеющих мутации делеции, нонсенс или сплайсинга или имеющих семейный анамнез ХПН до 30 лет, мониторинг экскреции белка с мочой должен начинаться в ранние сроки жизни и что следует придерживаться агрессивного подхода к инициации и эскалации подавления протеинурии терапии.

Исходя из этих принципов, существуют рекомендации, направленные на предотвращение повреждения эпителиоцитов канальцев почек и подавление фиброгенных процессов в почечном интерстиции:

1. Мониторинг микроальбуминурии и протеинурии следует начинать с возраста 1 года у детей группы риска, либо сразу же после установления диагноза синдрома Альпорта, и повторять не реже одного раза в год.
2. Страдающие лица с явной протеинурией (соотношение белка и креатинина в моче постоянно превышает 0,2 мг/мг у детей старше 2 лет, у детей младше 2 лет больше 0,5 мг/мг, или экскреция белка с мочой превышает 4 мг/м²/ч при своевременном сборе) должны получать лечение.
3. Лечение должно быть рассмотрено у мальчиков с микроальбуминурией, у которых риск развития ХПН к 30-летнему возрасту высок, например у детей с делециями *COL4A5*, мутациями нонсенс или сплайсинга, или у родственников-мужчин с ТХПН в анамнезе до 30 лет.

Цель

Оптимальная цель для снижения уровня белка в моче неопределенна. В литературе описаны рекомендации основанные на произвольной цели белка мочи: соотношение креатинина менее 0,5 мг/мг, если исходное значение больше 1,0 мг / мг, или снижение на 50%, если исходное значение больше 0,2, но меньше 1,0. Когда терапия начата у лиц с микроальбуминурией, мы рекомендуем целевое соотношение микроальбумин: креатинин менее 50-100 мг / г креатинина.

Протеинурия может сохраняться на уровнях, превышающих эти целевые показатели, несмотря на максимальное дозирование препаратов первой и второй линии. В этих случаях мы рекомендуем продолжить терапию, с регулировкой дозировки, как показано ростом и функцией почек.

Препараты первой линии

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в качестве терапии первой линии выбраны по нескольким причинам. Во-первых, ингибирование АПФ является выбором большинства нефрологов для начальной иммунологической терапии протеинурической гломерулярной болезни. Следовательно, практикующие врачи имеют большой опыт дозирования этих препаратов и знакомы с их побочными эффектами. Ингибиторы АПФ широко доступны и относительно недороги. В исследовании Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Lungary Artery Cateterization Efficiency (ESCAPE) trial было показано, что ингибирование АПФ рамиприлом ассоциировано с очень низкой частотой побочных явлений у детей с хронической болезнью почек и, по крайней мере, транзиторным снижением протеинурии.

В таблице Рамиприл принят в качестве референтного ингибитора АПФ и предложены эквивалентные дозы других ингибиторов АПФ

Таблица 1 терапия первой линии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента)

Из: Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative

Агент	Доза
Рамиприл	Начальная доза от 1 до 2 мг / м ² / сут; увеличение на 1 до 2 мг / м ² / сут каждые 3 месяца до достижения целевого СБК или побочного эффекта; максимальная доза 6 мг / м ² / сут
Эналаприл	от 2 до 4 мг / м ² / сут
Лизиноприл	от 4 до 8 мг / м ² / сут
Беназеприл	
Фозиноприл	
Квинаприл	
Силазаприл	от 1 до 2 мг / м ² / сут
Периноприл	
Трандолаприл	0,5-1 мг / м ² / сут

Противопоказания: Повышенная чувствительность к эналаприлу или другим ингибиторам АПФ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим применением ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими ЛС у

пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. «Взаимодействие»); возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучены); беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Ограничения к применению: Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз (с нарушением показателей гемодинамики); гипертрофическая обструктивная кардиомопатия; ИБС; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); почечная недостаточность (С1 креатинина <80 мл/мин); угнетение костномозгового кроветворения; системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка), иммуносупрессивная терапия, лечение с применением аллопуринола или прокаинамида или комбинация указанных осложняющих факторов; печеночная недостаточность; сахарный диабет; гиперкалиемия; одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей поваренной соли и препаратов лития; проведение процедуры афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте); проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных мембран (таких как AN 69®); после больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; у пациентов негроидной расы; пожилой возраст (>65 лет); первичный альдостеронизм.

Вторая Линия

В качестве альтернативы терапии второй линии предложены: блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРАП) и антагонисты альдостерона. Принят Лозартан в качестве референсного БРАП, основываясь на опубликованном опыте у детей с хронической болезнью почек.

Таблица 2 терапия второй линии (блокатор рецепторов ангиотензина)

Агент	Доза
Лозартан	12,5 мг / м ² / сут; двойная доза каждые 3 месяца до достижения целевого СБК или неблагоприятного эффекта; максимальная доза 50 мг / м ² / сут
Candesartan	6,25 мг / м ² / сут
Ирбесартан	37,5 мг / м ² / сут
Телмисартан	10 мг / м ² / сут
Валсартан	18,75 мг / м ² / сут

Агент	Доза
Эпресартан	150 мг / м ² / сут

Применение вещества Лозартан: Артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ); снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка; защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией с целью снижения протеинурии, уменьшения прогрессирования поражения почек, снижения риска развития терминальной стадии (предотвращение необходимости проведения диализа, вероятности увеличения уровня креатинина в сыворотке крови).

Противопоказания: Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению: Детский возраст (безопасность и эффективность применения у детей не определены).

Существует ограниченное число опубликованных сообщений, касающихся применения комбинированной терапии с ингибитором АПФ и бра у детей с хроническими протеинурическими заболеваниями почек. У 10 детей с хронической болезнью почек и стойкой протеинурией, несмотря на максимальные дозы ингибитора АПФ, наблюдалось стойкое снижение протеинурии после добавления лозартана, без существенных изменений артериального давления или скорости клубочковой фильтрации. В другом небольшом исследовании десяти детей с хронической болезнью почек и протеинурией, в котором использовался перекрестный дизайн, комбинированная терапия с ингибитором АПФ и бра снижала протеинурию в значительно большей степени, чем только один из этих агентов.

В небольшой группе пациентов с АС комбинированная терапия ингибитором АПФ и спиронолактоном подавляла протеинурию в большей степени, чем комбинация ингибитора АПФ с бра. Гиперкалиемия не встречалась в этой небольшой группе пациентов.

Спиронолактон	25 мг ежедневно для лиц в возрасте 10-20 лет; рассмотреть более низкую стартовую дозу у детей младше 10 лет
---------------	---

ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ. Лечение проводят под регулярным контролем уровня калия. Повышение его уровня может быть связано с действием иАПФ или БРА и требует снижения дозы препарата на 50%, а при персистенции гиперкалиемии – полной отмены терапии. При тПН начинают лечение гемодиализом или выполняют трансплантацию почки. Примерно у 5% больных, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной мембране клубочков, главным образом у лиц мужского пола с X-сцепленным синдромом, у которых тПН развивается до 30-летнего возраста.

8. Диспансеризация

Рекомендуемое наблюдение для лиц с синдромом Альпорта

Система	Оценка	Частота
Почки	Регулярное наблюдение нефролога для оценки анализа мочи, оценки функции почек и определения артериального давления	- Ежегодно, если в моче микроальбумин-креатининное отношение <30 мг / г или белок мочи-креатининовое отношение <0.2 mg/mg - Каждые 6 месяцев, если микроальбумин мочи-коэффициент креатинина >30 mg / g или протеин мочи-коэффициент креатинина $> > 0.2$ mg/mg
	Для реципиентов трансплантата из группы риска: мониторинг развития анти-гломерулярного базального мембранного антитело-опосредованного гломерулонефрита.	Ежемесячно первые 12 месяцев после трансплантации
Слух	Аудиологическая оценка начиная с возраста 6-7 лет	Каждые 1-2 года
Зрение	Наблюдение для выявления макулопатий, переднего лентиконуса, разрывов роговицы, катаракт.	Начиная с подросткового возраста у мужчин с усеченным патогенным вариантом COL4A5 и у особей с ARAS; повторяют каждые 1-2 года.
Сердце	Оценка сердца на предмет дилатации аорты (для мужчин с XLAS) в рамках подготовки трансплантата	Интервал наблюдения за эхокардиограммой определяется по результатам исследования и направляется кардиологом

9. Список используемой литературы

Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией/ РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 3, 2014

Kashtan, C.E., Ding, J., Gregory, M. *et al.* Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol* **28**, 5–11 (2013) doi:10.1007/s00467-012-2138-4

Clifford E Kashtan, MD. Alport Syndrome / Initial Posting: August 28, 2001; Last Update: February 21, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/#alport>

<http://alportsyndrome.org/connect/international-groups/>

М.С. Игнатова, В.В. Длин / Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией / Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва /2014

Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей / Длин В.В., Игнатова М.С. , Конькова Н.Е./ 2014 г.

Alport Syndrome in Women and Girls/ Judy Savige, Deb Colville, Michelle Rheault, Susie Gear, Rachel Lennon, Sharon Lagas / Clinical Journal of the American Society of Nephrology/ 2016