

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

Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Реферат на тему:

«Синдром Альпорта»

Выполнила: Епифанцева А.В.

Врач-ординатор 112 группы, 1 года

Специальность терапия

Проверил: к.м.н., доцент Верещагина Т.Д..

Заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

Никулина С.Ю.

Красноярск, 2023

Оглавление

Введение.....	3
Этиология и патогенез синдрома Альпорта	4
Диагностика синдрома Альпорта	9
Лечение синдрома Альпорта.....	11
Список литературы	14

Введение

Синдром Альпорта (СА) - наследственное прогрессирующее заболевание, обусловленное мутацией в генах $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -цепей коллагена IV типа (COL4A3, COL4A4, COL4A5), характеризующееся развитием нефропатии в переменном сочетании с нейросенсорной тугоухостью (НСТ) и патологией органов зрения [1].

Считается, что распространенность синдрома в среднем составляет 1:5000 – 1:10 000 человек, однако, вероятно, она гораздо выше, так как данные значения не учитывают женщин с X-сцепленным СА, а также пациентов с нетипичной клинической картиной, в том числе с идиопатическим гломерулосклерозом, ассоциированным с мутациями в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5 [1,3]. В структуре наследственных нефропатий у детей СА занимает второе место после аутосомно-доминантной болезни почек, обуславливая 0,3–2,2 % всех случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН) в молодом возрасте. В 2,3% случаев больным с СА требуется почечная трансплантация. Встречается СА очевидно чаще, чем о не 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.

Генетический скрининг синдрома Альпорта затруднен из-за наличия большого числа мутаций и отсутствия «горячих точек» («hot spot» - участков генома, наиболее подтвержденных изменениям).

Этиология и патогенез синдрома Альпорта

Развитие синдрома Альпорта связано с мутацией в генах, кодирующих синтез $\alpha 3$ -, $\alpha 4$ -, $\alpha 5$ -цепей коллагена IV типа, формирующих гетеротримеры, составляющие основу базальной мембраны почечных клубочков, хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, улитки внутреннего уха и легких. В гломерулах $\alpha 3$ -5-цепи коллагена IV типа синтезируются исключительно подоцитами, транспортируются в экстрацеллюлярный матрикс, формируя основу lamina densa гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в постнатальный период [1]. Снижение/отсутствие синтеза одной из цепей ведет к нарушению формирования их гетеротримеров, химической и механической нестабильности, дезорганизации базальных мембран с развитием прогрессирующих клинических проявлений (протеинурия, лентиконус, пунктирная дистрофия сетчатки глаза, НСТ). Считается, что инициальным механизмом повреждения гломерул является растяжение ГБМ под действием внутрикапиллярного давления с активацией эндотелиальных, мезангиальных и подоцитарных клеток клубочка, запуском каскада цитокиновых реакций и репаративного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса [1,3]. Подоциты, пытаясь покрыть увеличивающуюся площадь поверхности «перерастянутых» капилляров, гипертрофируются, их ножки расплываются, со временем утрачивают связь с базальной мембраной клубочков, что приводит к развитию гломерулосклероза [1] (рис. 1).

По данным Аксеновой М.Е., фокально-сегментарный гломерулосклероз выявляется у $\frac{1}{4}$ детей с X-сцепленным СА, распространенность его коррелирует с уровнем протеинурии и скоростью клубочковой фильтрации пациентов [4].

Учитывая патогенез патологии почек при СА, становится понятным, что, наряду с типом мутации в генах COL4A3, COL4A4, COL4A5, на темпы прогрессирования нефропатии могут влиять функциональные особенности подоцитов и их способность к адаптации (наличие генетических вариантов/полиморфизма подоцитарных генов), а также факторов,

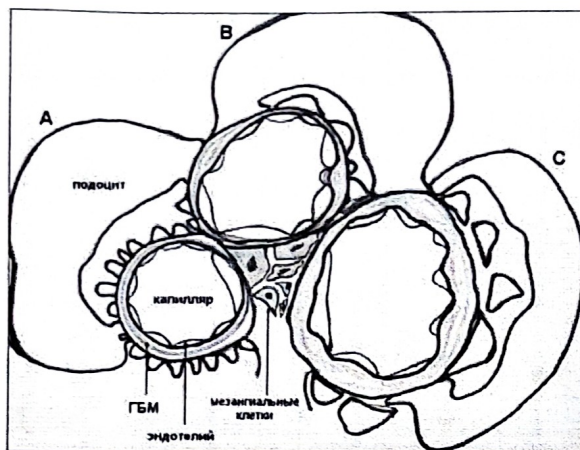


Рисунок 1. Стадии изменения гломерулы при синдроме Альпорта: А – вид ГБМ (гломерулярная базальная мембрана), эндотелия, подоцита в норме; В – расширение капиллярной петли, очаговое утолщение ГБМ, распластывание ножек подоцитов; С – диффузная дезорганизация ГБМ, утрата связи подоцита с ГБМ.

обуславливающих гиперфильтрацию (относительная/абсолютная олигонефрония, артериальная гипертензия).

Нефропатия при СА проходит несколько клинко-морфологических стадий: (0) изолированная гематурия, которой на морфологическом уровне соответствуют тонкие ГБМ, сохранные подоциты, стадии (1) альбуминурии и (2) протеинурии, при которых отмечаются очаговое утолщение/расслоение ГБМ, подоцитопатия, стадии (3 и 4) снижения фильтрационной функции почек с диффузным утолщением и расслоением ГБМ и гломерулосклерозом разной степени выраженности. Наряду с нефропатией, 30–50 % пациентов с СА имеют нейросенсорную тугоухость, которая развивается в детском возрасте у мальчиков с Х-сцепленным и у всех пациентов с аутосомнорецессивным вариантом синдрома Альпорта. Потеря слуха затрагивает, прежде всего, высокочастотный звуковой диапазон и прогрессирует с возрастом [1].

Предположительно НСТ обусловлена двумя механизмами: 1) снижением натяжения базилярной мембраны улитки уха из-за повреждения спиральной связки, 2) перерастяжением дефектной базальной мембраны сосудистого слоя внутреннего уха с нарушением ее функции [18]. Развитие патологии глаз также обусловлено уменьшением механической резистентности мембран капсулы хрусталика (передний/задний лентиконус), сосудистой оболочки глаз (ретинопатия), Боуменовой и Десцеметовой мембран роговицы (дистрофия и эрозии роговицы). Поражение глаз менее чувствительный, но более специфичный по сравнению с НСТ признак синдрома Альпорта. Выявление типичной для СА патологии органов зрения, особенно у девочек, может указывать на характер наследования заболевания. Формирование лентиконуса сопровождается нарушением фокуса зрения, в некоторых случаях лентиконус осложняется спонтанным разрывом капсулы хрусталика с развитием катаракты. Периферическая пунктирная ретинопатия выявляется у большинства мужчин и у 25 % женщин с X-сцепленным синдромом Альпорта, а также характерна для пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом заболевания [3]. Эрозии роговицы могут предшествовать диагностике синдрома Альпорта, чаще появляются в позднем подростковом возрасте у 10 % пациентов и ассоциируются с ранним развитием почечной недостаточности. Задняя полиморфная дистрофия роговицы, связанная с истончением Десцеметовой мембраны субэндотелия, нередко проявляется светобоязнью, слезотечением, чувством инородного тела в глазу и может быть диагностирована путем исследования передней камеры глаза методами оптической когерентной томографии высокого разрешения, конфокальной микроскопии, биомикроскопии в щелевой лампе. К другим клиническим проявлениям синдрома Альпорта относятся лейомиоматоз (развивается при продленной делеции генов COL4A5 и COL4A6) и аномалии сосудов: дилатация аорты, аневризмы нисходящего отдела аорты, внутримозговых и коронарных артерий. Кроме того, пациенты с синдромом

Альпорта могут иметь пролапс митрального и недостаточность аортального клапанов, дефекты межжелудочковой перегородки [3].

Известны три основных варианта наследования СА: 1) Х-сцепленный (ММ#301050), выявляемый у 80–85 % пациентов и обусловленный мутациями в гене COL4A5; 2) аутосомно-рецессивный (ММ#203780), связанный с вариантами в генах COL4A3 или COL4A4 и 3) аутосомно-доминантный (ММ#104200), на долю которых приходится около 10–15 % пациентов с синдромом Альпорта. При близительном у 1 % пациентов отмечается дигенное наследование СА, обусловленное сочетанными мутациями в разных генах коллагена IV типа: генетические варианты в генах COL4A3 и COL4A4 в цис- или трансположениях, мутация в гене COL4A5 в сочетании с вариантами в генах COL4A3 или COL4A4. Х-сцепленный СА характеризуется более тяжелой клинической картиной у мужчин с прогрессирующим течением нефропатии, неизбежно приводящей к развитию тПН на второй–третьей декаде жизни, и наличием нейро-сенсорной тугоухости более чем в половине случаев. Женщины чаще имеют изолированный мочевого синдром (20 % – изолированная гематурия, 75 % – гематурия с протеинурией), тПН и нейросенсорная тугоухость развиваются менее чем в половине случаев (42 %), как правило, после 55 лет [1,2].

Клинические проявления и прогноз пациентов с аутосомно-рецессивным СА не зависят от пола и соответствуют таковым у мужчин с Х-сцепленным вариантом болезни [2]. Аутосомно-доминантная форма СА характеризуется наиболее благоприятным течением: как правило, экстраренальные проявления отсутствуют, тПН развивается у 20–30 % пациентов в позднем возрасте (после 60 лет) [34]. Наличие гетерозиготных мутаций COL4A3 или COL4A4 у пациентов с Х-сцепленным СА ухудшает прогноз заболевания. В настоящее время описано около 3000 вариантов в генах COL4A3, COL4A4 и COL4A5, из них 60 % приходится на долю последнего, включая около 1200 уникальных вариантов, абсолютное большинство из которых являются патогенными. У мужчин с Х-сцепленным

СА установлена четкая зависимость фенотипических проявлений болезни от типа и локализации мутации в гене COL4A5. Генетические варианты, обуславливающие преждевременную терминацию синтеза белка (большие перестройки, нонсенс мутации и сдвиг рамки считывания), ассоциируются с развитием тПН на второй декаде жизни (ювенильная форма СА); при миссенс-вариантах, как правило, отмечается благоприятный прогноз (взрослая форма СА), пациенты с вариантами, затрагивающими сайты сплайсинга, имеют промежуточный фенотип. Показано также, что тПН развивается раньше при мутациях в гене COL4A5, расположенных в области гена, кодирующего сигнальный пептид, по сравнению с коллагеновым и неколлагеновым NC1 доменами (медиана возраста 22 [14;23] vs 29 [27;32] vs 36 [33;40] лет соответственно). У женщин зависимость клинических проявлений СА от генотипа менее очевидна, что обусловлено случайной лайонизацией одной из X-хромосом и, как следствие, мозаичным синтезом $\alpha 5$ -цепи коллагена подоцитами (даже в пределах одной гломерулы). Интересно, что из всех патогенных вариантов COL4A5 только 12 были описаны в неродственных семьях более чем 5 раз с преобладанием в отдельных географических регионах мира. Например, вариант COL4A5 p.Gly624Asp, обусловленный глициновой заменой в коллагеновом домене гена, является самым распространенным в Центральной и Западной Европе (39 % семей с миссенс-вариантами). Показано, что COL4A5 p.Gly624Asp обуславливает относительно благоприятное течение нефропатии с более поздним развитием тПН по сравнению с другими миссенс-вариантами: 54 [50;62] vs 26 [22;30] лет соответственно. В некоторых случаях у пациентов с синдромом Альпорта отмечается несоответствие тяжести фенотипических проявлений характеру выявленной мутации COL4A5. Так, например, делеции в гене COL4A5, кратные триплету оснований, приводящие вместо полного отсутствия синтеза белка к синтезу протеина с измененными свойствами, соматический мозаицизм по X-хромосоме улучшают прогноз пациентов с X-сцепленным СА. Нетипичная тяжесть фенотипа (раннее появление и высокий уровень

протеинурии, раннее развитие НСТ, быстрое снижение функции почек) может определяться характером нарушения функции синтезируемого белка при миссенс-мутациях (например его неспособностью покинуть клетку), сочетанием мутаций в разных генах α -цепей коллагена IV типа или в других генах, включая подоцитарные, наличием гомозиготной мутации COL4A5 у женщин, наследием гломерулонефрита [4].

Диагностика синдрома Альпорта

Начиная с 1974 года [45] разные группы исследователей предлагали критерии диагностики СА, наиболее широкое распространение получили критерии, разработанные F.A. Flint и соавт., согласно которым для диагностики СА необходимо наличие у пациента с гематурией трех из четырех следующих признаков: 1) семейный анамнез, отягощенный по микро/макрогематурии и/или почечной недостаточности, 2) типичные изменения ГБМ по электронной микроскопии, 3) типичная патология глаз (передний лентиконус, макулярная дистрофия), 4) высокотоновая нейросенсорная тугоухость. Однако сопоставление результатов генетического и клинического обследования пациентов с СА показало, что клинически диагноз мог быть поставлен только у $\frac{1}{3}$ из 206 пациентов с генетически подтвержденным заболеванием: в 67 % случаев выявлялись только 2 клинических критерия [4].

В 2013 году Международная группа экспертов выделила критерии, позволяющие заподозрить СА у пациента с постоянной гломерулярной гематурией: 1) типичный для СА семейный анамнез или случаи почечной недостаточности в семье при отсутствии других возможных причин ее развития или 2) наличие у пробанда специфических клинических симптомов (нейросенсорная тугоухость, лентиконус, ретинопатия), и критерии, подтверждающие диагноз: 1) расслоение ГБМ или 2) выявление патогенной мутации в COL4A5 или двух патогенных мутаций в генах COL4A3, или COL4A4. Однако, учитывая, что расслоение ГБМ появляется по мере

прогрессирования нефропатии (как правило, на стадии протеинурии), не является специфичным признаком синдрома Альпорта и выявляется при других генетических синдромах (мутации в генах PAX2, MYH9), с одной стороны, а прогноз пациентов с синдромом Альпорта определяется сроками назначения нефропротективной терапии независимо от характера мутации с другой стороны – генетическое исследование имеет первостепенное значение для подтверждения диагноза и прогноза. Генетический анализ дает возможность: 1) рано установить диагноз и 2) назначить нефропротективную терапию, 3) прогнозировать течение болезни, сроки развития почечной недостаточности, 4) определить риск развития анти-ГБМ нефрита в почечном трансплантате, 5) провести каскадное обследование членов семьи и 6) семейное генетическое консультирование, 7) определить возможность родственного донорства. Поэтому в настоящее время пересмотрены критерии и алгоритм диагностики (табл.1) и ведения пациентов с СА, согласно которому «идеальное» обследование пациентов с изолированной гломерулярной гематурией и клинической картиной/семейным анамнезом, соответствующих синдрому Альпорта, должно начинаться с генетического исследования [2].

Таблица 1

Критерии диагностики синдрома Альпорта

Синдром Альпорта критерии	Х-сцепленный	Аутосомно - рецессивный	Аутосомно-доминантный	Дигенный
Первичные: подтвержденная патогенная мутация в гене	COL4A5 у пациента или родственников	Два аллеля COL4A3 или COL2A4 у пациента	Гетерозиготная COL4A3 или COL 4A4	COL4A3 и COL4A4 (в транс-диспозиции) или COL4A5 и

				COL 4A3, или COL4A4
В сочетании с 1 критерием и более из ниже перечисленных:				
Вторичные	Гематурия Протеинурия (альбумин/креатинин мочи > 30 г л) Снижение СКФ Типичные морфологические изменения почечной ткани			
С возможным наличием следующих критериев, предполагающих диагноз				
Добавочные	Высокотональная нейросенсорная тугоухость Передний лентиконус хрусталика глаза «пунктирная» ретинопатия			

Лечение синдрома Альпорта

Согласно Рекомендациям по ведению пациентов с СА, всем пациентам при наличии протеинурии (белок мочи > 4 мг/м² /ч или > 0,2 мг/мг креатинина), а также пациентам группы высокого риска по развитию тПН при наличии альбуминурии показано назначение off-label ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II типа [55]. Результаты плацебо-контролируемого исследования «EARLY PROTECT» (n=20, катамнез 6 лет) по применению рамиприла (4,5–4,8 мг/м² /сут) у пациентов с СА с микрогематурией в сочетании или без альбуминурии показали относительную безопасность и эффективность терапии: снижение темпов прогрессирования, определяемое по переходу одной стадии нефропатии в другую, было отмечено у 40 % пациентов на фоне лечения [1,3]. Принимая во внимание полученные результаты и данные предшествующих ретроспективных и экспериментальных исследований [1], а также неизбежное прогрессирование нефропатии при СА с ранним развитием

тПН у пациентов мужского пола, в 2020 году рекомендации по началу нефропротективной терапии были пересмотрены (табл.3).

Таблица 2

Рекомендации по введению пациентов с синдромом Альпорта

Вариант синдрома Альпорта	Х-сцепленный		Аутосомно- рецессивный	Аутосомно- доминантный
	Мальчики	Девочки		
Медикаментозная терапия				
показания	С момента диагностики, не ранее 12 мес	МА*	С момента диагностики, не ранее 12 мес	МА*
Стартовая доза** рамиприла	1 мг/м ² /сут			
Целевая доза рамиприла	Не зависит от уровня МА, титруется в течение 3-4 мес до 6 мг/м ² /сут или до максимально переносимой дозы			
Критерии эффективности	Белок/креатинин мочи < 1 мг/мг или белок мочи < 4 мг/м ² /ч			
Аддитивная терапия при сохранении протеинурии	- блокаторы рецепторов ангиотензина II - антагонисты альдостерона			
Рекомендации по уровню артериального давления и образу жизни:				
- АД на уровне 50 % по полу, возрасту и росту -умеренное потребление мяса, соли в пищу - индекс массы тела < 25 кг/м ² - исключение курения -избегать воздействия шума				
Наблюдение				
аудиометрия	С 5-6 лет ежегодно		С 5-6 лет ежегодно	
	При наличии протеинурии, задержке речевого развития или других признаках снижения слуха			
офтальмоскопия	В момент постановки диагноза, при нарушении остроты зрения (далее ежегодно)			

	Ежегодно у подростков с неблагоприятными мутациями*** (лентиконус)		Ежегодно у подростков (лентиконус)	
--	--	--	------------------------------------	--

При ведении пациентов с СА важно обращать внимание на наличие модифицируемых факторов риска прогрессирования патологии почек. Известно, что частота артериальной гипертензии у детей и молодых взрослых с СА увеличивается с 13,4 % на протеинурической стадии до 73 % на 3–4 стадиях хронической болезни почек [1], поэтому важно выявлять и корректировать артериальную гипертензию. Рекомендуется поддерживать артериальное давление на уровне 50% по полу, возрасту и росту пациента. Низкое в пределах нормальных значений артериальное давление (синдрома Альпорта, включая генную терапию, препараты с противовоспалительным (anti-micro RNA-21), антифибротическим (bardoxalone methyl) и другими механизмами действия. Таким образом, учитывая достаточно высокую распространенность в популяции, клиногенетический полиморфизм синдрома Альпорта, неблагоприятный прогноз пациентов при естественном течении болезни, необходимо направить наши усилия на раннюю диагностику заболевания с целью назначения нефропротективной терапии, способной замедлять темпы прогрессирования болезни почек [1].

Список литературы

1. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. Нефрология 2021;25(3):75-83. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
2. Длин В.В., Игнатова М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома альпорта у детей. Нефрология. 2015;19(3):86-89.
3. Дунаева, Е. Н. Клинический случай синдрома Альпорта / Е. Н. Дунаева, М. С. Балашова, Т. И. Субботина // Орфанные болезни: прошлое, настоящее, будущее : Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 28 февраля – 01 2022 года / Отв. редакторы Г.В. Павлова, И.Г. Тулузановская. – Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2022. – С. 22-26. – EDN ZCUXCJ.
4. Каюков И. Г., Есаян А. М., Смирнов А. В., Сиповский В. Г., Кучер А. Г. Редкие заболевания в практике «Взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония // Нефрология. 2008. №3.
5. Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Тутельман К.М. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. Нефрология. 2020;24(6):78-84.