

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

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Макарец Б. Г.

РЕФЕРАТ

На тему: «Синдром Альпорта».

Выполнила: врач-ординатор Черемных О. А.

4/5
согласование/оформление
доц. Макарец
(Макарец Б.Г.)

Красноярск

2018

08.05.18.
с.м. доц.
Григорьев

Оглавление

1. Введение.
2. Эпидемиология и этиология.
3. Классификация.
4. Патогенез.
5. Клиническая картина.
6. Диагностика.
7. Лечение.
8. Список литературы.

Введение.

Синдром Альпорта (наследственный нефрит) — неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и / или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения.

Постоянным характерным признаком данного заболевания является микрогематурия, выявленная в ранние сроки жизни. У взрослых повторяющиеся эпизоды макрогематурии достаточно редки, а у детей в возрасте до 16 лет наблюдаются примерно в 60 % случаев. Появляются и прогрессируют с возрастом, в зависимости от пола пациента и типа наследования, протеинурия и почечная недостаточность, которые отсутствуют в начале заболевания. Артериальная гипертензия является поздним признаком.

Никогда не бывает врожденной двусторонней нейросенсорной тугоухости, поражающей слух высокой и средней частоты. Как правило, она выявляется в течение первых десяти месяцев жизни и часто имеет прогрессирующее течение у детей.

Зрительные расстройства у пациентов также прогрессируют с возрастом. Отмечается несколько типов поражения, каждый из которых является специфичным и наблюдается примерно у трети пациентов. Передний лентиконус — это конусообразное выпячивание передней части хрусталика. Изменения со стороны сетчатки характеризуются прогрессирующим появлением бессимптомных перимакулярных пятен желтоватого цвета.

При синдроме Альпорта редко наблюдается лейомиоматоз и измененные тромбоциты. *Лейомиоматозом* называется патологический процесс, характеристиками которого являются пролиферация гладких волокон мышц, в тканях и органах, которые содержат в норме гладкомышечную ткань.

Коллаген IV типа – это большая трехспиральная молекула, состоящая из трех альфа-цепей, обмотанных друг вокруг друга. Каждая цепь характеризуется неколлагеновым участком с аминокислотного конца. Выделяют 6 различных альфа-цепей, от альфа-1 до альфа – 6, которые кодируются шестью отдельными генами, от COL4A1 до COL4A6, размещающимися попарно на трех разных хромосомах. Эти цепи самостоятельно компонируются до формирования трех разных типов молекул, объединенных в три разные сети.

Мутации в генах COL4A3, COL4A4 или COL4A5 коллагена IV типа связаны с синдромом Альпорта.

Эпидемиология и этиология.

Частота синдрома Альпорта в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев хронической болезни почек. Синдром Альпорта описан у представителей всех рас на всех континентах. Частота различных вариантов синдрома Альпорта (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) неодинакова в различных популяциях. По эпидемиологическим данным в России частота СА среди детской популяции составляла 17:100000 населения.

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, который кодирует α5-цепь коллагена IV типа.

Аутосомно-рецессивная форма синдрома Альпорта обусловлена мутацией генов *COL4A3* и *COL4A4*, расположенных на хромосоме 2 и кодирующих соответственно α3- и α4-цепи коллагена этого типа.

Аутосомно-доминантная форма СА сцеплена с генным локусом *COL4A3-COL4A4*.

При одновременной мутации генов *COL4A5* и *COL4A6* развивается синдром Альпорта с лейомиозом пищевода.

При однонуклеотидной замене аминокислоты в гене коллагена IV типа заболевание протекает легче, нередко выявляется только гематурия, и болезнь может иметь благоприятное развитие. При делеции значительного участка гена обычно отмечается тяжелое течение заболевания с поражением не только почек, но и органов слуха и зрения, с ранним развитием хронической болезни почек.

Классификация.

Классификация синдрома Альпорта в настоящее время проводится по типу наследования:

- Х-сцепленный доминантный (классический) – 80% всех случаев заболевания;
- аутосомно-рецессивный – 15 %;
- аутосомно-доминантный – 5%

Важность определения типа мутации обосновывается выраженной фенотип-генотипической корреляцией, что важно для прогнозирования сроков оказания помощи (проведение заместительной терапии) этим пациентам.

Х-сцепленный доминантный тип наследования.

При таком варианте наследования имеются различия среди мужского и женского пола в скорости прогрессирования тяжести заболевания.

У лиц мужского пола – заболевание имеет прогрессирующее течение: ХБП развивается у 50% в возрасте до 25 лет, у 90% – в возрасте до 40 лет и почти у 100% в возрасте до 60 лет.

Как правило, сроки развития ХБП у мальчиков с Х-сцепленным доминантным вариантом синдрома Альпорта схожи с другими членами семьи мужского пола, таким образом, время наступления ХБП может быть спрогнозировано даже без определения генотипа.

У лиц женского пола с Х-сцепленным доминантным вариантом СА такой взаимосвязи наступления сроков хронической болезни почек не наблюдается из-за Х-инактивации. Решение вопроса об активной терапии у женщин с Х-сцепленным доминантным вариантом СА зависит от факторов риска прогрессирования: протеинурия, макрогематурия и нейросенсорная тугоухость.

Аутосомно-рецессивный тип наследования синдрома Альпорта связан с мутацией в обоих аллелях COL4A3 или

COL4A4. Генофенотипические корреляции не так выражены, но характерно развитие ХБП к 30-летнему возрасту.

Аутосомно-доминантный тип наследования синдрома Альпорта связан с мутацией в COL4A3 или COL4A4 прогрессирует медленно. Следовательно, имеет мало показаний для начала терапии в детском возрасте.

Патогенез.

В связи с мутацией гена, ответственного за структуру коллагена IV типа, отмечаются изменения в базальных мембранах, прежде всего клубочковых капилляров. Гломерулярная базальная мембрана — сложное образование, которое состоит из геометрически правильно расположенных молекул коллагена IV типа и полисахаридных компонентов. При мутациях в гене *COL4A5* образование спиральной структуры коллагена нарушается.

На первых этапах развития синдрома Альпорта происходит истончение базальной мембраны, особенно ее средней пластинки lamina densa, одновременно наблюдается расщепление базальной мембраны и появление ее слоистости. Все это является следствием изменения свойств молекул коллагена.

При электронной микроскопии биоптата почки одновременно с тонкими гломерулярными базальными мембранами выявляются утолщенные базальные мембраны с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. Базальные мембраны теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества.

По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция гломерулярной базальной мембраны с ее дальнейшим утолщением и дистрофией.

Изменения касаются базальных мембран не только клубочковых капилляров, но и канальцев, а также мембранных структур внутреннего уха и глаз.

Клиническая картина.

Для синдрома Альпорта характерны следующие признаки:

- жалобы на быструю утомляемость, гематурию;
- при осмотре: бледность, снижение мышечного тонуса, а на поздних стадиях заболевания, как правило, появляется артериальная гипертензия;
- наличие внешних и соматических стигм дизэмбриогенеза (гипертелоризм глаз и сосков, высокое небо, микроаномалии пальцев верхних и нижних конечностей: искривление и укорочение мизинца, сандалевидная щель, синдактилия или тенденция к ней II и III пальцев стопы и др.). Своеобразие дерматоглифики, отличной от других нефропатий;
- изменения в анализах мочи и крови:
 - ✓ гематурия;
 - ✓ возможна лейкоцитурия (лимфоцитурия), носящая абактериальный характер;
 - ✓ протеинурия (обычно появляется при неблагоприятном развитии заболевания; в стадии начинающейся хронической почечной недостаточности может развиваться нефротический синдром);
 - ✓ снижение почечных функций вплоть до развития терминальной хронической почечной недостаточности.

При X-сцепленном типе наследования у лиц мужского пола отмечается:

- ✓ всегда более тяжелое течение; отсутствие передачи по мужской линии;
- ✓ гематурия- постоянный признак;
- ✓ протеинурия – нарастает с возрастом;
- ✓ заболевание прогрессирует до терминальной стадии болезни почек (5 стадия ХБП по СКФ).

При X-сцепленном типе наследования у лиц женского пола отмечается:

- ✓ гематурия – периодически возникающая, чаще всего во взрослом возрасте;
- ✓ протеинурия – обычно средней выраженности или отсутствует;

- ✓ хроническая болезнь почек развивается в единичных случаях.

При аутосомно-рецессивном типе наследования определяются следующие характерные признаки:

- ✓ родственные браки в анамнезе;
- ✓ тяжелое течение болезни у пациентов женского пола, отсутствие тяжелого заболевания у родителей;
- ✓ микрогематурия у отца;
- ✓ болезнь протекает крайне тяжело;
- ✓ обязательно встречается нарушение слуха.

При аутосомно-доминантном типе наследования заболевание протекает более легко, чем предыдущие типы наследования, с поздним прогрессированием ХБП и потерей слуха.

Диагностика.

1. Для диагностики синдрома Альпорта необходимо наличие трех из пяти признаков:

- 1) гематурия или летальный исход от хронической почечной недостаточности в семье;
- 2) гематурия и / или протеинурия в семье;
- 3) специфические изменения базальных мембран клубочков у больного при электронной микроскопии биоптата;
- 4) снижение слуха по данным аудиометрического исследования;
- 5) врожденная патология зрения.

2. Биопсия почки. Электронная микроскопия нефробиоптата.

Критериями диагностики являются истончение базальной мембраны, ее средней пластинки lamina densa, одновременно наблюдается расщепление БМ и появление ее слоистости. При электронной микроскопии биоптата почки одновременно с тонкими ГБМ выявляются утолщенные ГБМ с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. Базальные мембраны теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция ГБМ с ее дальнейшим утолщением и дистрофией

3. Проведение молекулярно-генетического исследования. Уточнение, в каком гене произошла мутация, имеет решающее значение для диагностики заболевания.

Лечение.

Специфического лечения синдрома Альпорта нет.

- Первой линией терапии синдрома Альпорта являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Используют препараты:

- ✓ рамиприл в дозе 1-2 мг/м²/сут (после 18 лет),
- ✓ эналаприл в дозировке вдвое выше (2-4 мг/м²/сут), (после 18 лет)
- ✓ лизиноприл, фозиноприл в дозировке вчетверо выше (4-8 мг/м²/сут) (после 18 лет)
- Второй линией терапии СА являются блокаторы рецепторов ангиотензина.

Используют препараты:

- ✓ лозартан в дозе 12,5 мг/м²/сут, (удваивая дозу каждые 3 месяца до достижения максимальной дозы (при отсутствии побочных эффектов) до 50 мг/м²/сут.) (после 18 лет),
- ✓ ирбисартан – тройная доза лозартана (37,5 мг/м²/сут) (после 18 лет),
- ✓ вальсартан – 1,5 доза лозартана (18,75 мг/м²/сут) (после 18 лет).

Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов к ангиотензину II или комбинация обеих групп препаратов способствует не только предотвращению прогрессирования почечного повреждения, но и регрессии гломерулосклероза, тубулоинтерстициального и сосудистого поражения при хронической болезни почек. Ренопротективный эффект и-АПФ осуществляется за счет снижения выраженности внутрипочечной вазоконстрикции и внутригломерулярной гипертензии, что приводит к уменьшению выраженности протеинурии.

Основным методом лечения больных с синдромом Альпорта при развитии хронической почечной недостаточности является своевременное проведение

почечной трансплантации.

Лечение проводится под регулярным контролем уровня калия.

Повышение его уровня может быть связано с действием и-АПФ или БРА и требует снижение дозы препарата на 50%, а при персистенции гиперкалиемии – полная отмена терапии.

В терминальной стадии ХПН выполняют гемодиализ.

Список литературы.

1. Э. Лойманн, А. Н. Цыгин, А. А. Саркисян. Детская нефрология. 2010г. Стр. 171-179
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. //Нефрология, 2015. Т. 19 №3.
3. М. С. Игнатова, В.В. Длин. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014 №3.
4. М. С. Игнатова, Ф.Д. Цаликова. Наследственный нефрит (синдром Альпорта). Нефрология. Руководство для врачей, 2000, стр. 340-345.