

# тема: Наследственный нефрит (синдром Альпорта) у детей

Выполнил: Муканов Д.К 705гр

Проверила: Месова А.М.

- Наследственный нефрит (синдром Альпорта) - генетически детерминированная наследственная неиммунная гломерулопатия, проявляющаяся гематурией (иногда с протеинурией), прогрессирующим снижением почечных функций с развитием хронической почечной недостаточности, часто сочетающаяся с нейросенсорной глухотой и расстройствами зрения.



- Впервые заболевание описано в 1902 г. L.G.Guthrie, который наблюдал семью, в нескольких поколениях которой наблюдалась гематурия. В 1915 у членов этой же семьи A.F.Hurst было описано развитие уремии. В 1927 г. A Alport впервые выявил тугоухость у нескольких родственников с гематурией. В 50-е годы прошлого века были описаны поражения глаз при подобном заболевании. В 1972 г. у больных с наследственной гематурией при морфологическом исследовании почечной ткани Hinglais et al. выявили неравномерное расширение и расслоение гломерулярных базальных мембран. В 1985 г. была идентифицирована генетическая основа наследственного нефрита - мутация в гене коллагена IV типа (Fiengold et al., 1985).

- Исследование генетической природы заболевания позволило заключить, что различия в фенотипических проявлениях наследственного нефрита (с тугоухостью или без нее) обусловлены степенью экспрессии мутантного гена. Таким образом, в настоящее время все клинические варианты рассматриваются как проявления одного заболевания и термин "наследственный нефрит" является синонимом термина "синдром Альпорта".
- Согласно данным эпидемиологических исследований наследственный нефрит встречается с частотой 17 на 100 000 детского населения.

# Причины синдрома Альпорта

- Генетическая основа болезни - мутация в гене  $\alpha$ -5 цепи коллагена IV типа. Этот тип универсален для базальных мембран почки, кохлеарного аппарата, капсулы хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, что доказано в исследованиях с использованием моноклональных антител против этой фракции коллагена. В последнее время указывают на возможность применения ДНК-зондов для пренатальной диагностики наследственного нефрита.

- Подчеркивается важность тестирования всех членов семьи с помощью ДНК-зондов для выявления носителей мутантного гена, что имеет большое значение при проведении медико-генетического консультирования семей с этим заболеванием. Однако до 20% семей не имеют родственников, страдающих болезнью почек, что позволяет предполагать высокую частоту спонтанных мутаций аномального гена. У большинства больных наследственным нефритом в семьях имеются лица с почечными заболеваниями, снижением слуха и патологией зрения; имеют значение родственные браки между людьми, имеющими одного или более предков, так как в браке родственных особей возрастает вероятность получения одинаковых генов со стороны обоих родителей. Установлены аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный и доминантный, сцепленный с X-хромосомой пути передачи.



- У детей чаще различают три варианта наследственного нефрита: синдром Альпорта, наследственный нефрит без тугоухости и семейная доброкачественная гематурия.
- Синдром Альпорта - наследственный нефрит с поражением слуха. В основе лежит сочетанный дефект структуры колагена базальной мембраны клубочков почек, структур уха и глаза. Ген классического синдрома Альпорта расположен в локусе 21-22 q длинного плеча X-хромосомы. В большинстве случаев наследуется по доминантному типу, сцепленному с X-хромосомой. В связи с этим у мужчин синдром Альпорта протекает тяжелее, так как у женщин функция мутантного гена компенсируется здоровым аллелем второй, неповрежденной хромосомы.

- Генетической основой развития наследственного нефрита являются мутации в генах альфа-цепей коллагена IV типа. Известно шесть  $\alpha$ -цепей IV коллагена Г типа: гены  $\alpha 5$ - и  $\alpha 6$ -цепей (Col4A5 и Col4A5) находятся на длинном плече X-хромосомы в зоне 21-22q; гены  $\alpha 3$ - и  $\alpha 4$ -цепей (Col4A3 и Col4A4) - на 2-й хромосоме; гены  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепей (Col4A1 и Col4A2) - на 13-й хромосоме.
- В большинстве случаев (80-85%) выявляется X-сцепленный тип наследования заболевания, связанный с повреждениями гена Col4A5 в результате делеции, точечных мутаций или нарушений сплайсинга. В настоящее время оги но более 200 мутаций гена Col4A5, ответственных за нарушение синтеза  $\alpha 5$ -цепей коллагена IV типа. При этом типе наследования заболевание проявляется у детей обоего пола, но у мальчиков протекает тяжелее.



- Мутации в локусах генов Col4A3 и Col4A4, ответственных за синтез  $\alpha 3$ - и  $\alpha 4$  - цепей коллагена IV типа, наследуются аутосомно. По данным исследований аутосомно-доминантный тип наследования отмечается в 16% случаев наследственного нефрита, аутосомно-рецессивный - у 6% больных. Известно около 10 вариантов мутаций генов Col4A3 и Col4A4.
- Результатом мутаций является нарушение процессов сборки коллагена IV типа, приводящее к нарушению его структуры. Коллаген IV типа является одним из основных компонентов гломерулярной базальной мембраны, кохлеарного аппарата и хрусталика глаза, патология которых будет выявляться в клинике наследственного нефрита.

- Коллаген IV типа, входящий в состав гломерулярной базальной мембраны, состоит в основном из двух  $\alpha 1$ -цепей (IV) и одной  $\alpha 2$ -цепи (IV), а также содержит  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ -цепи. Наиболее часто при X-сцепленном наследовании мутация гена COL4A5 сопровождается отсутствием  $\alpha 3$ -,  $\alpha 4$ -,  $\alpha 5$ - и  $\alpha 6$ -цепей в структуре коллагена IV типа, а количество  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепей в гломерулярной базальной мембране возрастает. Механизм этого феномена неясен, предполагается, что причиной являются посттранскрипционные изменения мРНК.
- Отсутствие  $\alpha 3$ -,  $\alpha 4$ - и  $\alpha 5$ -цепей в структуре IV типа коллагена базальных мембран клубочков приводит к их истончению и ломкости на ранних стадиях синдрома Альпорта, что клинически проявляется чаще гематурией (реже гематурией с протеинурией или только протеинурией), снижением слуха и лентиконусом. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к утолщению и нарушению проницаемости базальных мембран на поздних стадиях заболевания, с разрастанием в них коллагена V и VI типов, проявляющихся в нарастании протеинурии и снижении почечных функций.

- Характер мутации, лежащей в основе наследственного нефрита, во многом определяет его фенотипическое проявление. При делеции X-хромосомы с одновременной мутацией генов Col4A5 и Col4A6, ответственных за синтез  $\alpha 5$ - и  $\alpha 6$ -цепей коллагена IV типа, синдром Альпорта сочетается с лейомиоматозом пищевода и половых органов. По данным исследований при мутации гена Col4A5, связанной с делецией, отмечаются большая тяжесть патологического процесса, сочетание почечного поражения с экстраренальными проявлениями и ранним развитием хронической почечной недостаточности, по сравнению сточечной мутацией этого гена.
- Морфологически при электронной микроскопии выявляется истончение и расслоение гломерулярных базальных мембран (особенно lamina densa) и наличие электронно-плотных гранул. Поражение гломерул может быть неоднородным у одного и того же больного, от минимального фокального поражения мезангия до гломерулосклероза. Гломерулит при синдроме Альпорта всегда носит иммунонегативный характер, что отличает его от гломерулонефрита. Характерны развитие атрофии канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация, наличие "пенистых клеток" с включениями липидов - липофагами. При прогрессировании заболевания выявляется утолщение и выраженная деструкция базальных мембран клубочков.

- Выявляются определенные сдвиги в состоянии иммунной системы. У больных наследственным нефритом отмечено снижение уровня Ig A и склонность к повышению концентрации IgM в крови, уровень IgG может быть повышен на ранних стадиях развития заболевания и снижаться на поздних сроках. Возможно, повышение концентрации IgM и G является своеобразной компенсаторной реакцией в ответ на дефицит IgA.
- Функциональная активность системы Т-лимфоцитов снижена; отмечается избирательное снижение В-лимфоцитов, ответственных за синтез Ig A, нарушается фагоцитарное звено иммунитета, в основном за счет нарушения процессов хемотаксиса и внутриклеточного переваривания в нейтрофилах

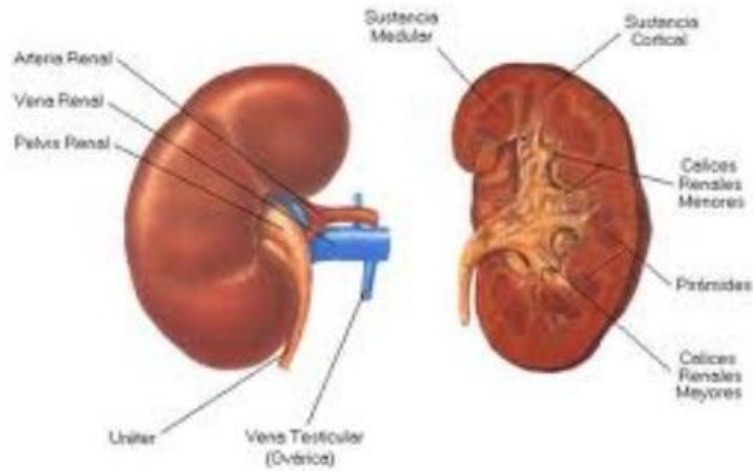
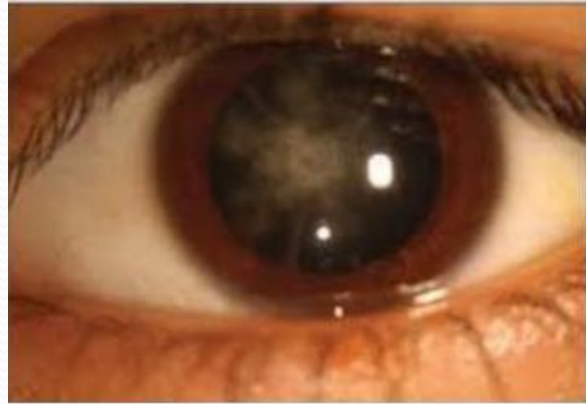
- При исследовании биоптата почек у больных с синдромом Альпорта по данным электронной микроскопии наблюдаются ультраструктурные изменения базальной мембраны клубочка: истончение, нарушение структуры и расщепление гломерулярных базальных мембран с изменением ее толщины и неравномерностью контуров. На ранних стадиях наследственного нефрита дефект определяет истончение и ломкость гломерулярных базальных мембран.
- Истончение гломерулярных мембран является более благоприятным признаком и чаще встречается у девочек. Более постоянный электронно-микроскопический признак при наследственном нефрите - расщепление базальной мембраны, причем выраженность деструкции ее коррелирует с тяжестью процесса.



# Классификация

- Выделяют три варианта наследственного нефрита
- I вариант - клинически проявляется нефритом с гематурией, тугоухостью и поражением глаз. Течение нефрита прогрессирующее с развитием ХПН. Тип наследования - доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Морфологически выявляется нарушение структуры базальной мембраны, ее истончение и расщепление.
- II вариант - клинически проявляется нефритом с гематурией без тугоухости. Течение нефрита прогрессирующее с развитием хронической почечной недостаточности. Тип наследования - доминантный, сцепленный с X-хромосомой. Морфологически выявляется истончение базальной мембраны капилляров клубочков (особенно lamina densa).
- III вариант - доброкачественная семейная гематурия. Течение благоприятное, хроническая почечная недостаточность не развивается. Тип наследования - аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный. При аутосомно-рецессивном типе наследования у женщин отмечено более тяжелое течение заболевания.





# Симптомы синдрома Альпорта у детей

- Первые симптомы синдрома Альпорта в виде изолированного мочевого синдрома чаще выявляются у детей первых трех лет жизни. В большинстве случаев заболевание обнаруживается случайно. Мочевой синдром выявляется при профилактическом обследовании ребенка, перед поступлением в детское учреждение или во время ОРВИ. В случае появления патологии в моче во время ОРВИ. При наследственном нефрите в отличие от приобретенного гломерулонефрита отсутствует латентный период.
- В начальной стадии болезни самочувствие ребенка страдает мало, характерной особенностью является упорство и стойкость мочевого синдрома. Одним из основных признаков является гематурия различной степени выраженности, наблюдаемая в 100% случаев. Усиление степени гематурии отмечается во время или после инфекций дыхательных путей, физической нагрузки или после профилактических прививок. Протеинурия в большинстве случаев не превышает 1 г/сут, в начале заболевания может быть непостоянной, по мере прогрессирования процесса протеинурия нарастает. Периодически в мочевом осадке может присутствовать лейкоцитурия с преобладанием лимфоцитов, что связывают с развитием интерстициальных изменений.

- В дальнейшем происходит нарушение парциальных функций почек, ухудшение общего состояния больного: появляются интоксикация, мышечная слабость, артериальная гипотония, часто нарушение слуха (особенно у мальчиков), иногда нарушение зрения. Интоксикация проявляется бледностью, утомляемостью, головными болями. В начальной стадии болезни снижение слуха в большинстве случаев выявляется только с помощью аудиографии. Снижение слуха при синдроме Альпорта может возникнуть в различные периоды детства, однако чаще всего тугоухость диагностируется в возрасте 6-10 лет. Начинается снижение слуха у детей с высоких частот, достигая значительной степени при воздушном и костном проведении, переходя из звукопроводящей в звуковоспринимающую тугоухость. Снижение слуха может быть одним из первых симптомов заболевания и может предшествовать мочевому синдрому.

- В 20% случаев у больных с синдромом Альпорта отмечаются изменения со стороны органов зрения. Наиболее часто выявляются аномалии со стороны хрусталика: сферофокия, лентиконус передний, задний или смешанный, разнообразные катаракты. В семьях с синдромом Альпорта наблюдается значительная частота миопии. Ряд исследователей постоянно в этих семьях отмечают билатеральные перимакулярные изменения в виде ярких беловатых или желтоватых грануляций в области желтого тела. Они считают этот признак постоянным симптомом, который имеет высокую диагностическую ценность при синдроме Альпорта. К. S. Chugh и соавт. (1993) при офтальмологическом исследовании выявили у больных синдромом Альпорта снижение остроты зрения в 66,7% случаев, передний лентиконус - в 37,8%, пятна на сетчатке - в 22,2%, катаракту - в 20%, кератоконус - в 6,7%.

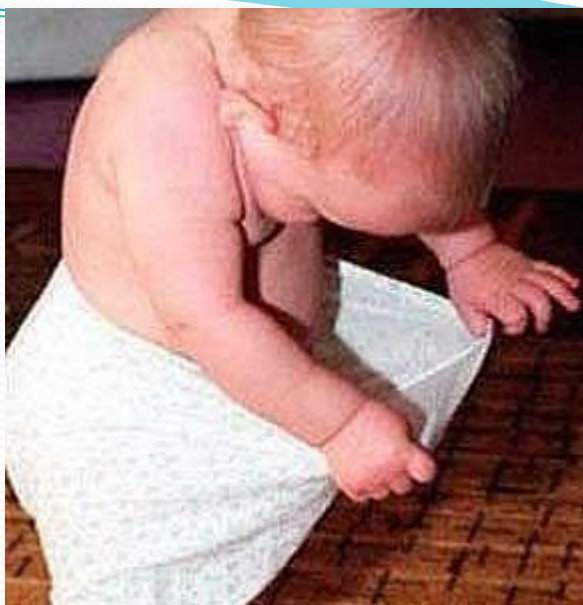


- У части детей при наследственном нефрите, особенно при формировании почечной недостаточности, отмечают существенное отставание в физическом развитии. По мере прогрессирования почечной недостаточности развивается артериальная гипертензия. У детей она чаще выявляется в подростковом периоде и в более старших возрастных группах.
- Характерно наличие у больных с наследственным нефритом разнообразных (более 5-7) стигм соединительнотканного дизэмбриогенеза. Среди соединительнотканых стигм у больных наиболее часто встречаются гипертелоризм глаз, высокое нёбо, аномалии прикуса, аномальная форма ушных раковин, искривление мизинца на руках, «сандалевидная щель» на стопах. Для наследственного нефрита характерна однотипность стигм дизэмбриогенеза внутри семьи, а также высокая частота их распространения у родственников пробандов, по линии которых передается болезнь

- На ранних этапах болезни выявляется изолированное снижение парциальных функций почек: транспорта аминокислот, электролитов, концентрационной функции, ацидогенеза, в дальнейшем изменения касаются функционального состояния как проксимального, так и дистального отдела нефрона и носят характер сочетанных парциальных нарушений. Снижение клубочковой фильтрации наступает позднее, чаще в подростковом периоде. По мере прогрессирования наследственного нефрита развивается анемизация.
- Таким образом, для наследственного нефрита характерна стадийность течения болезни: сначала латентная стадия или скрытых клинических симптомов, проявляющаяся минимальными изменениями мочевого синдрома, затем наступает постепенная декомпенсация процесса со снижением почечных функций с манифестными клиническими симптомами (интоксикация, астенизация, отставание в развитии, анемизация). Клинические симптомы появляются обычно вне зависимости от наслоения воспалительной реакции.
- Наследственный нефрит может манифестовать в разные возрастные периоды, что зависит от действия гена, который до определенного времени находится в репрессированном состоянии.







# Диагностика синдрома Альпорта

- Предложены следующие критерии:
- наличие в каждой семье не менее двух больных нефропатией;
- гематурия как ведущий симптом нефропатии у пробанда;
- наличие тугоухости хотя бы у одного из членов семьи;
- развитие хронической почечной недостаточности у одного родственника и более.

- При диагностике разнообразных наследственных и врожденных заболеваний большое место принадлежит комплексному подходу к обследованию и прежде всего обращение внимания на данные, получаемые при составлении родословной ребенка. Диагноз синдрома Альпорта считается правомочным в случаях обнаружения у больного 3 из 4 типичных признаков: наличие в семье гематурии и хронической почечной недостаточности, присутствие у больного нейросенсорной тугоухости, патологии зрения, обнаружение при электронно-микроскопической характеристике биоптата признаков расщепления гломерулярной базальной мембраны с изменением ее толщины и неравномерностью контуров.

● Обследование больного должно включать клинико-генетические методы исследования; направленное изучение анамнеза заболевания; общий осмотр больного с учетом диагностически значимых критериев. В стадии компенсации уловить патологию можно лишь ориентируясь на такие синдромы, как наличие наследственной отягощенности, гипотонии, множественных стигм дизэмбриогенеза, изменения мочевого синдрома. В стадии декомпенсации возможно появление эстраренальных симптомов, таких как выраженная интоксикация, астенизация, отставание в физическом развитии, анемизация, проявляющиеся и усиливающиеся с постепенным снижением почечных функций. У большинства больных при снижении почечных функций наблюдается: снижение функции ацидо- и аминогенеза; у 50% больных отмечают значительное снижение секреторной функции почек; ограничение пределов колебания оптической плотности мочи; нарушение ритма фильтрации, а затем и снижение клубочковой фильтрации. Стадия хронической почечной недостаточности диагностируется при наличии у больных в течение 3-6 мес и более повышенного уровня мочевины в сыворотке крови (более 0,35 г/л), снижение клубочковой фильтрации до 25% от нормы.



- Дифференциальную диагностику наследственного нефрита приходится проводить прежде всего с гематурической формой приобретенного гломерулонефрита. Приобретенный гломерулонефрит имеет чаще острое начало, период 2-3 нед после перенесенной инфекции, экстраренальные признаки, в том числе гипертензию с первых дней (при наследственном нефрите, напротив, гипотония), снижение клубочковой фильтрации в начале заболевания, отсутствие нарушения парциальных канальцевых функций, тогда как при наследственном они присутствуют. Приобретенный гломерулонефрит протекает с более выраженной гематурией и протеинурией, с увеличенной СОЭ. Диагностическое значение имеют типичные изменения гломерулярной базальной мембраны, свойственные наследственному нефриту.



- Дифференциальная диагностика от дисметаболической нефропатии проводится с хронической почечной недостаточностью, в семье клинически выявляются неоднотипные болезни почек, а может быть спектр нефропатии от пиелонефрита до мочекаменной болезни. У детей часто присутствуют жалобы на боли в животе и периодически при мочеиспускании, в осадке мочи - оксалаты.
- При подозрении на наследственный нефрит больного необходимо направить для уточнения диагноза в специализированное нефрологическое отделение.

# Лечение синдрома Альпорта

- В режиме предусматривается ограничение от больших физических нагрузок, пребывание на свежем воздухе. Диета полноценная, с достаточным содержанием полноценных белков, жиров и углеводов с учетом функции почек. Большое значение имеет выявление и санация хронических очагов инфекции. Из лекарственных средств используются АТФ, кокарбоксилаза, пиридоксин (до 50 мг/сут.), карнитина хлорид. Курсы проводят 2-3 раза в год. При гематурии назначается фитотерапия - крапива двудомная, сок черноплодной рябины, тысячелистник.

- В зарубежной и отечественной литературе имеются сообщения о лечении преднизолоном и использовании цитостатиков. Однако об эффекте судить трудно.
- При хронической почечной недостаточности применяются гемодиализ и трансплантация почек.
- Методов специфической (эффективной патогенетической) терапии наследственного нефрита не существует. Все лечебные мероприятия направлены на предупреждение и замедление снижения почечных функций.
- Диета должна быть сбалансированной и высококалорийной, с учетом функционального состояния почек. При отсутствии нарушений функционального состояния в питании ребенка должно быть достаточное содержание белков, жиров и углеводов. При наличии признаков почечных дисфункции количество белка, углеводов кальция и фосфора следует ограничивать, что отдаляет сроки развития хронической почечной недостаточности.

- Физические нагрузки должны быть ограничены, детям рекомендуется отказ от занятий спортом.
- Следует избегать контактов с инфекционными больными, снижать риск развития острых респираторных заболеваний. Необходима санация очагов хронической инфекции. Профилактические прививки детям с наследственным нефритом не проводятся, вакцинация возможна только по эпидемиологическим показаниям.
- Гормональная и иммуносупрессивная терапия при наследственном нефрите неэффективна. Есть указания на некоторый положительный эффект (снижение уровня протеинурии и замедление прогрессирования заболевания) при длительном многолетнем применении циклоспорина А и ингибиторов АПФ.

В терапии больных используют препараты, улучшающие обмен:

- пиридоксин - по 2-3 мг/кг/сут в 3 приема в течение 4 недель;
- кокарбоксилаза - по 50 мг внутримышечно через день, всего 10-15 инъекций;
- АТФ - по 1 мл внутримышечно через день, 10-15 инъекций;
- витамин А - по 1000 ЕД/год/сут в 1 прием в течение 2 недель;
- витамин Е - по 1 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2 недель.

- Подобная терапия способствует улучшению общего состояния больных, снижению тубулярных дисфункций и проводится курсами 3 раза в год.
- В качестве иммуномодулятора может быть использован левамизол - по 2 мг/кг/сут 2-3 раза в неделю с перерывами между приемами в 3-4 дня.
- Поданным исследований положительный эффект на выраженность гематурии и нарушений функции почек оказывает гипербарическая оксигенация.



- Наиболее эффективным методом лечения наследственного нефрита является своевременная трансплантация почки. При этом не отмечается рецидива заболевания в трансплантате, в небольшом проценте случаев (около 5%) возможно развитие нефрита в трансплантированной почке, связанного с антигенами к гломерулярной базальной мембране.
- Перспективным направлением является пренатальная диагностика и генно-инженерная терапия. Эксперименты на животных показывают высокую эффективность переноса нормальных генов, ответственных за синтез α-цепей коллагена IV типа, в почечную ткань, после чего отмечается синтез нормальных коллагеновых структур.

# Прогноз

- Прогноз наследственного нефрита всегда серьезен.
- Прогностически неблагоприятными критериями течения наследственного нефрита являются:
  - мужской пол;
  - раннее развитие хронической почечной недостаточности у членов семьи;
  - протеинурия (более 1 г/сут);
  - утолщение гломерулярных базальных мембран по данным микроскопии;
  - неврит слухового нерва;
  - делеция в гене Col4A5.
- Прогноз доброкачественной семейной гематурии более благоприятен.



# Литература

- Демин В. Ф. и др. Наследственные нефропатии, Вопр. охр. мат. и дет., т. 13, № 2, с. 30, 1968, библиогр.;
- Наумова В. И. и др. Характеристика наследственного хронического нефрита, там же, т. 16, № 12, с. 3, 1971;
- Alport A. C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis, Brit. med. J., v. 1, p. 504, 1927;
- Schreier K. Konnatale Nephropathien, Pädiat. Grenzgeb., Bd 4, S. 419, 1965, Bibliogr.