

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА АЛЬПОРТА У ДЕТЕЙ

Н.А. Белых¹, И.А. Глотова¹, Ю.В. Деева¹, О.А. Скобликова²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²ГБУ РО «Городская детская поликлиника №3»

Рязань, Российская Федерация

nbelyh68@mail.ru

zvereva.inna2017@yandex.ru

yudeeva80@mail.ru

olesya_skoblikova@mail.ru

Аннотация. Синдром Альпорта (СА) или наследственный нефрит – это наследственное заболевание, для которого наиболее характерно поражение почек, вызванное аномалиями цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ или $\alpha 5$ в коллагене типа IV. Чаще данной наследственной патологией страдают мальчики, чем девочки. СА протекает тяжелее у лиц мужского пола, вплоть до состояния, требующего трансплантации почек. В данной статье описаны распространенность этого генетического заболевания, современная классификация, а также представлены 2 клинических случая СА, у мальчика и девочки из одной семьи.

Ключевые слова: синдром Альпорта, нефрит, дети, протеинурия, гематурия, почки, тугоухость.

A FAMILY CASE OF ALPORT SYNDROME IN CHILDREN

N.A., Belykh¹, I.A. Glotova¹, Yu.V. Deeva¹, O.A. Skoblikova²

¹FGBOU VO "Ryazan State Medical University
named after Academician I.P. Pavlov" of the
Ministry of Health of the Russian Federation,

²GBU RO "City Children's Polyclinic No. 3"
Ryazan, Russian Federation

Abstract. Alport syndrome (AS) or hereditary nephritis is a hereditary disease, which is most characterized by kidney damage caused by abnormalities of the $\alpha 3$, $\alpha 4$ or $\alpha 5$ chains in type IV collagen. Boys suffer from this hereditary pathology more often than girls. AS is more severe in males, up to a condition requiring kidney transplantation. This article describes the prevalence of this genetic disease, modern classification, and also presents 2 clinical cases of AS, in a boy and a girl from the same family.

Key words: Alport syndrome, nephritis, children, proteinuria, hematuria, kidneys, hearing loss.

Введение. Синдром Альпорта (СА) является редким наследственным заболеванием почек, вызванным аномалиями цепей $\alpha 3$, $\alpha 4$ или $\alpha 5$ в коллагене типа IV. Эти генетические дефекты приводят к поломке структуры и функции базальных мембран клубочков почек, улитки внутреннего уха, хрусталиков глаз и других органов. Заболевание протекает в виде прогрессирующего нефрита с микро-, макрогематурией, протеинурией, нарушением функции почек, нередко в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и поражением глаз [1]. Данная наследственная патология характерна для мальчиков, у девочек встречается крайне редко. Частота регистрации в мире - 1 на 50000 новорожденных. В Российской Федерации частота СА в детской

популяции составляет 17:100000. СА имеет 3 генетические формы: Х-сцепленный СА, аутосомно-рецессивный СА и аутосомно-доминантный. Х-сцепленный вариант является наиболее распространенным типом СА, составляет 80% случаев и вызван дефектными $\alpha 5$ -цепями в коллагене IV. Аутосомно-рецессивный путь наследования составляет примерно 15% случаев и характеризуется мутациями аллеля COL4A3 и/или COL4A4. Аутосомно-доминантный СА встречается редко (около 5% случаев), причем патологический фенотип обусловлен гетерозиготными мутациями в COL4A3 или COL4A4 [2,3].

Современная рабочая классификация СА предложена в 2020г и представлена в таблице.

Таблица - Классификация синдрома Альпорта [1]

Наследование	Пораженный ген (гены)	Генетическое состояние
Х-связанный	COL4A5	Гемизиготные (мужчины) Гетерозиготные (женщины)
Аутосомный	COL4A3 или COL4A4	Рецессивный (гомозиготный или сложный гетерозиготный) Доминантный (гетерозиготный)
Дигенный	COL4A3, COL4A4 и COL4A5	Варианты COL4A3 и COL4A4 в транс - (рецессивных) вариантах COL4A3 и COL4A4 в цис-(доминантных) вариантах COL4A5 и COL4A3 или COL4A4 (неменделевских)
Вероятный	-	Клинические, родословные, тканевые данные наводят на мысль о СА, но генетически не подтверждены

Согласно этой классификации, женщины с гетерозиготными вариантами в COL4A5 не являются «носителями» Х-сцепленного СА; они определенно имеют Х-сцепленный СА, что может обуславливать прогрессирование заболевания почек. Подобным образом, люди с гетерозиготными вариантами в COL4A3 или COL4A4 являются не только носителями аутосомно-рецессивного СА, но и имеют риск

прогрессирования заболевания почек, то есть аутосомно-доминантного СА, особенно при гематурии [4,5].

На сегодняшний день СА недостаточно освещен в научной литературе. Публикации нередко имеют противоречивый характер. Редкая встречаемость данной патологии обуславливает сложности диагностики этого заболевания [6,7].

Цель исследования. Представить клинический случай СА, выявленный у двух детей в семье.

Материалы и методы. Анализ клинического случая, первичной медицинской документации (форма 112/у) детей, находившихся под наблюдением ГБУ РО «Городской детской поликлиники №3» города Рязани, обзор литературы.

Результаты. В семье мать страдает хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом, миопией высокой степени. Дедушка - имеет хроническую почечную недостаточность (ХПН), тугоухость (со слов - приобретенная); у бабушки – тугоухость (со слов – приобретенная).

Мальчик М., 2001 г., родился от 2 беременности (1-я – медицинский аборт), протекавшей с угрозой прерывания в сроке гестации 7-8 недель, обострением хронического пиелонефрита (в 14 недель), анемией 1 степени, ОРВИ во второй половине беременности. Роды 1-е, срочные, с однократным обвитием пуповиной вокруг шеи, масса тела при рождении - 3170 гр, длина тела - 52 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Период новорожденности протекал гладко. Рос и развивался соответственно возрасту, на естественном вскармливании находился до 1 года.

При плановом осмотре педиатром, в возрасте 1 месяца, у ребенка отмечались изменения в анализах мочи: протеинурия - до 0,123 г/л, гематурия – эритроциты свежие до 10-15 в п/зр, лейкоциты - 0-2 в п/зр. Мальчик был консультирован нефрологом, диагностирован острый пиелонефрит. От назначенной терапии мать отказалась. Было проведено обследование в амбулаторных условиях. При УЗИ почек патологии не выявлено, в биохимическом и общем анализе крови отклонений не было.

В возрасте 2-х месяцев ребенок поступает в нефрологическое отделение РОДКБ имени Н.В. Дмитриевой с диагнозом: инфекция мочевыводящих путей, рецидивирующее течение с явлениями микропротеинурии, гематурии. При обследовании в условиях стационара патологии мочевыводящих путей не выявлено. Ребенок выписан из стационара с диагнозом: метаболическая нефропатия. Исключить врожденную патологию мочевой системы, тубулопатию. Назначена симптоматическая поддерживающая терапия (курантил, веторон, витамин В6). В дальнейшем отмечалось в общем анализе крови снижение гемоглобина до 100 г/л, в общем анализе мочи - гематурия (эритроциты до 50 в п/зр), незначительная протеинурия (до 0,66 г/л).

В возрасте 6 месяцев пациент в плановом порядке госпитализирован в РОДКБ имени Н.В. Дмитриевой, для обследования. В ходе обследования в общем анализе мочи отмечались протеинурия, гематурия. В пробе Нечипоренко – эритроциты сплошь на все поля зрения. Анализ мочи на морфологию – в мазке эритроциты, лейкоцитов нет. Проба Зимницкого – удельный вес – 1010-1020, белок 0,66 - 0,99 г/л. Биохимический и общий анализ крови в пределах нормы. При проведении внутривенной пиелографии и урографии патологии не выявлено. От цистографии родители отказались.

В возрасте 1 года 10 месяцев ребенок был экстренно госпитализирован в РОДКБ имени Н.В. Дмитриевой с диагнозом ОРВИ, обструктивный бронхит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (на фоне вероятной дисплазии почечной ткани). При обследовании выявлены следующие результаты:

В общем анализе крови: лейкоциты – $7,5 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин – 106 г/л, СОЭ – 35 мм/ч. В общем анализе мочи: эритроциты - сплошь, белок - до 1,63 г/л., лейкоциты -

до 5 в п/зр. Анализ мочи на свободный гемоглобин – отрицательный (двукратно). Анализ мочи на фосфолипиды – положительный (++) . Проба Нечипоренко: эритроциты сплошь (свежие). Проба Зимницкого: ночной диурез – 105 мл, дневной диурез – 565 мл, удельный вес – 1009. Биохимический анализ крови - без отклонений. Иммунограмма: IgA – 0,9 г/л (0,2-1,9 г/л), IgM – 3,7 г/л (0,3 –1,4 г/л), IgJ – 7,4 г/л (4,2–13,1 г/л). На УЗИ почек – патологии не выявлено, при проведении внутривенной пиелографии и цистографии - без отклонений от нормы. При дуплексном сканировании сосудов почек – патологии почечных артерий и вен не выявлено. Ребенок был консультирован фтизиатром – данных за туберкулез почек нет. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: диета №6 (с ограничением белка и соли), продолжить прием курантила, канефрона, актиферрина. Рекомендована госпитализация в Российскую детскую клиническую больницу (г. Москва) для дальнейшего обследования, уточнения диагноза и лечения, от которой родители отказались. В дальнейшем ребенок находился под наблюдением нефролога по месту жительства с диагнозом: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, непрерывно-рецидивирующее течение, функция почек не нарушена. Наследственный нефрит?

В возрасте 6 лет (2008 г.) ребенок впервые был госпитализирован в нефрологическое отделение РДКБ г. Москвы. На момент поступления отмечались изменения в анализах мочи (протеинурия - до 1,63 г/л, макрогематурия, оксалурия), жалобы на снижение массы тела (рост – 110 см., вес - 15 кг), изменения цвета мочи типа «мясных помоев». В биохимическом анализе мочи отмечалось повышение экскреции фосфатов (до 46,2 мг/кг/сут), белка (до 783

мг/сут). В биохимическом и клиническом анализах крови патологии не выявлено. УЗИ брюшной полости и почек - в пределах возрастной нормы. Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больного была проведена нефробиопсия. Заключение: гистологическая картина, на светооптическом уровне соответствует диагнозу синдрому Альпорта (наследственный нефрит), что подтверждено при иммуногистохимическом и электронном исследовании биоптата. Имеются признаки нефротического синдрома.

В дополнение к ранее рекомендованному лечению были назначены: ингибитор костной резорбции (ксидифон) в течении 2-х месяцев, ингибиторы АПФ (эналаприл), длительно, под контролем АД. На фоне проводимой терапии в состоянии ребенка существенной положительной динамики не отмечалось, в связи с чем ребенку была оформлена инвалидность.

В возрасте 7 лет у мальчика отмечалось постепенное снижение слуха. При аудиологическом исследовании диагностирована хроническая двухсторонняя сенсоневральная тугоухость 2 степени. В дальнейшем ребенок регулярно, каждые 6 месяцев, получал стационарное лечение в РДКБ г. Москвы. В возрасте 8 лет (2009 г.) учитывая высокий уровень протеинурии (до 1118 мг/сутки, норма - до 250 мг/сутки), активность основного заболевания на фоне сохранной функции почек была начата терапия циклоспорином А (сандиммун-неорал) в дозе 3 мг/кг/сутки, под контролем его уровня в крови. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: снижение суточной потери белка до 262,3 мг/сутки, исчезновение гиперфосфатурии. В 2010 году в связи с увеличением уровня мочевины (до 15,7 ммоль/л) доза препарата была уменьшена, а в 2016 году цитостатическая терапия была отменена. В дальнейшем у пациента

сохранялись макрогематурия, прогрессирующая протеинурия до 1,93 г/л.

В возрасте 15 лет (2017 г.) мальчик поступил в РОДКБ г. Рязани, с жалобами на повышенную утомляемость, частые головные боли, снижение аппетита. Общее состояние при поступлении средней тяжести, отмечался умеренный астенический синдром, бледность кожных покровов, пастозность лица. Рост - 178 см, вес - 52 кг, АД 130/85 мм.рт.ст. В общем анализе мочи выявлены протеинурия (до 1,65 г/л), макрогематурия. В общем анализе крови: анемия 1 степени (гемоглобин 108 г/л), лейкоцитоз ($17,5 \cdot 10^9/\text{л}$), ускоренное СОЭ (38 мм/ч). Протеинурия составляла 2,97 г/сутки. В пробе Зимницкого отмечалось увеличение ночного диуреза. Скорость клубочковой фильтрации (по формуле Шварца) — 58,5 мл/мин (креатинин 158 мкмоль/л). В биохимическом анализе крови: креатинин - 158,2 мкмоль/л, мочевины - 13,3 ммоль/л, калий - 5,61 ммоль/л, кальций - 2,35 ммоль/л, натрий - 145,8 ммоль/л, сывороточное железо - 10,9 ммоль/л, паратгормон - 81,47 пг/л (норма — 4,5-36 пг/л). УЗИ почек - без патологии. При дуплексном сканировании сосудов почек обнаружено неполное удвоение правой почки. Во время стационарного лечения пациент получал терапию: эналаприл, коринфар, кетостерил, альфаД3-тева, элькар, канефрон, лактофилтрум, препараты эритропозтина. На фоне проведенной терапии в состоянии пациента значительной положительной динамики не наблюдалось. Выписан с диагнозом: Наследственный нефрит (СА). Хроническая почечная недостаточность (ХПН) 1 степени. Хроническая болезнь почек (ХБП) 1А степени. Анемия 1 степени, смешанного генеза. Вторичный гиперпаратиреоз. Неполное удвоение правой почки. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость 2 степени. Белково - энергетическая недостаточность.

В возрасте 16 лет (2018г) у пациента отмечалось резкое ухудшение состояния здоровья и лабораторных показателей (СКФ - 12,7 мл/мин, креатинин - 693,5 мкмоль/л, мочевины - 34,2 ммоль/л), нарастал ацидоз. Решением консилиума врачей пациент был переведен на аппаратный перитониальный диализ 4 раза в сутки. На фоне проводимого лечения, состояние пациента сохранялось стабильным. Самостоятельный диурез до 1300-1700 мл, фильтрация - 90-375 мл/сутки, диализат прозрачный. Больной выписан в состоянии терминальной почечной недостаточности с рекомендациями наблюдения в отделении трансплантации почки РДКБ г. Москвы.

После 18 лет пациент неоднократно был оперирован по поводу диализного перитонита, на данный момент переведен на гемодиализ.

В этой же семье в 2012 году родилась девочка, от 4-й беременности, 2-х срочных родов, путём кесарева сечения. Масса тела при рождении - 2970 г, длина тела - 49 см, оценка по шкале Апгар - 8/9 баллов. Беременность протекала на фоне анемии, с токсикозом легкой степени в 1 триместре. Девочка находилась на грудном вскармливании до 1 года, физическое, психомоторное развитие соответствовало возрасту.

В возрасте 1 месяца у ребенка появились патологические изменения в анализе мочи (лейкоциты - 16-18 в п/зр, эритроциты - 20-25 в п/зр), при нормальных показателях общего анализа крови. После проведенной терапии фурагином и канефроном отмечалось улучшение показателей анализа мочи (лейкоциты - 0-1 в п/зр, эритроциты – отсутствуют). В возрасте 2-х месяцев (после перенесенного ОРВИ) отмечалась незначительная протеинурия (0,033 г/л), дальнейшем - периодически спонтанная протеинурия (до 0,066 г/л), лейкоцитурия (до 18 в п/зр) и микрогематурия (до 20 в п/зр). При УЗИ почек патологии не было выявлено.

В возрасте 8 месяцев девочка была госпитализирована в РДКБ г. Москвы, где был диагностирован СА, без нарушения функции почек. Назначена терапия: диетотерапия для профилактики фосфатурии, Магне В6, ингибитор костной резорбции (ксидифон) на 1 месяц.

В возрасте 1 года, при повторной госпитализации в РОДКБ г. Москвы, отмечались протеинурия, гематурия при отсутствии нарушений фильтрационной и концентрационной функций почек, и изменений УЗИ картины почек. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжать симптоматическую терапию (ингибиторы АПФ (эналаприл) длительно, под контролем АД, Магне В6, ксидифон (по схеме), канефрон) и дальнейшего наблюдения по месту жительства.

В дальнейшем и по настоящее время у ребенка сохраняются изменения в анализе мочи в виде протеинурии (до 1,65 г/л), лейкоцитурии (до 8 в п/зр), периодически отмечается макрогематурия, при отсутствии изменений в клиническом и биохимическом анализах крови.

Выводы.

Представленный клинический случай демонстрирует, что СА тяжелее протекает у мальчиков, даже если дети из одной семьи, что согласуется с данными медицинской литературы.

Общий анализ мочи является чрезвычайно эффективным методом скрининга СА. Все мужчины с Х-сцепленным СА, а также мужчины и женщины с аутосомно-рецессивным наследованием имеют постоянную микрогематурию. Поэтому пациенты даже с незначительной гематурией, подлежат обследованию, для ранней диагностики СА.

Синдром Альпорта прогностически благоприятен у пациентов, когда имеющаяся гематурия протекает без протеинурии, тугоухости и нарушения зрения. Кроме этого, у большинства женщин – даже при наличии гематурии заболевание прогрессирует медленно, не ухудшает общего состояния. Ввиду наследственного характера патологии предупредить ее развитие невозможно. В семьях, где установлено наличие Х-сцепленной формы синдрома, необходимо рекомендовать проведение пренатальной диагностики и генетического скрининга.

Литература

1. Kashtan C E. Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(2):272-279.
2. Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;25(12):2740-2751.
3. Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(7):1175-1189.
4. Гулов М.К., Абдуллоев С.М., Рофиев Х.К. Качество жизни у пациентов, страдающих хронической болезнью почек. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2018;26(4):493-499.

5. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(8):1272-1279.
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А. Возможности рентгенэндоваскулярной и гибридной коррекции постоянного сосудистого доступа у диализных пациентов. *Наука молодых*. 2018;6(4):561-568.
7. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV $\alpha 345$: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney International*. 2018;93(5):1045-1051.
8. Granhøj J, Tougaard B, Lildballe D, Rasmussen M. Family History is Important to Identify Patients with Monogenic Causes of Adult-Onset Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2022;146(1):49-57.
9. Wong L, Huang L, Nedeljkovic M, Irish A, McMahon L. Nephritis and Hearing Loss—Not All Roads Lead to Alport Syndrome. *Kidney international reports*. 2021;6(11):2922-2925.