© М.Е. Аксенова, 2021
УДК 616.61-002-056.7-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83

М.Е. Аксенова

СИНДРОМ АЛЬПОРТА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Синдром Альпорта – мультисистемное заболевание, связанное с мутациями в генах *COL4A3, COL4A4, COL4A5*. Основным проявлением синдрома Альпорта является прогрессирующая нефропатия, приводящая к развитию почечной недостаточности, в том числе у женщин с Х-сцепленным вариантом наследования. Фенотипическая гетерогенность, неблагоприятный прогноз заболевания обуславливают необходимость его ранней диагностики путем внедрения генетического обследования пациентов с целью раннего назначения нефропротективной терапии, уменьшающей темпы прогрессирования нефропатии. В статье представлены: этиология, патогенез, генотип-фенотипические особенности синдрома Альпорта, экспертные клинические рекомендации по обследованию пациентов с персистирующей гломерулярной гематурией и ведению пациентов с синдромом Альпорта.

Ключевые слова: дети, синдром Альпорта, коллаген IV типа, гематурия, хроническая болезнь почек, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

M.E. Aksenova

ALPORT SYNDROME: OUR KNOWLEDGE UPDATE

Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova, Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

ABSTRACT

Alport syndrome is a progressive multisystem disease associated with variants in genes *COL4A3, COL4A4, COL4A5.* The syndrome is an important genetic cause of kidney failure, including women with X-linked disease. Given the unfavorable natural history of Alport nephropathy and benefit from early treatment with angiotensin-converting enzyme inhibition, it is necessary to change our diagnostic approach in patients with persistent glomerular hematuria and management of patients with Alport syndrome. This review presents the ethiology, pathogenesis, genotype and phenotype heterogeneity of the syndrome and expert clinical practice recommendations to enhancing early diagnosis and achieving optimal outcomes in Alport syndrome.

Keywords: children, Alport syndrome, type iv collagen, hematuria, chronic kidney failure, angiotensin converting enzyme inhibitors

Для цитирования: Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. *Нефрология* 2021;25(3):75-83. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83

For citation: Aksenova M.E. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):75-83 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83

С момента клинического описания семьи, 12 из 15 членов которой в двух поколениях имели гематурию в сочетании или без протеинурии [1], прогрессирующее снижение функции почек [2] с летальным исходом от уремии в 3 случаях [3], прошло практически 100 лет. Чуть позднее A.C. Alport обратил внимание на наличие нейросенсорной тугоухости (НСТ) у пациентов с нефропатией в этой же семье, объединив два кардинальных симптома (тугоухость и «геморрагический» нефрит) в синдром с предположительно аутосомно-доминантным характером наследования, который получил его имя [4].

В настоящее время известно, что синдром Аль-

Контактная информация:

*Аксенова М.Е. 125412, Москва, ул.Талдомская, д. 2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой. Тел.: 8 495 4832183, 89166148139. E-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Corresponding author:

*Aksenova M.E. 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2. Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova. Tel.: 8 495 4832183, 89166148139, E-mail: maksyonova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-3699-1884

порта (СА) – наследственное прогрессирующее заболевание, обусловленное мутацией в генах α_3-, α_4-, α_5-цепей коллагена IV типа (*COL4A3, COL4A4, COL4A5*), характеризующееся развитием нефропатии в вариабельном сочетании с нейросенсорной тугоухостью (НСТ) и патологией органов зрения. 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 Х-сцепленным СА, а также пациентов с нетипичной клинической картиной, в том числе с идиопатическим гломерулосклерозом, ассоциированным с мутациями в генах *COL4A3, COL4A4, COL4A5* [5, 6]. 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 [7, 8].

Развитие болезни связано с мутацией в генах, кодирующих синтез α_3-, α_4-, α_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 $\alpha_{3\text{-}5}$-цепи коллагена IV типа синтезируются исключительно подоцитами, транспортируются в экстрацеллюлярный матрикс, формируя основу lamina densa гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) в постнатальный период [9]. 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 мактрикса [10–13]. Подоциты, пытаясь покрыть увеличивающуюся площадь поверхности «перерастянутых» капилляров, гипертрофируются, их ножки распластываются, со временем утрачивают связь с базальной мембраной клубочков, что приводит к развитию гломерулосклероза [14, 15] (рис. 1). По данным нашей клиники, фокально-сегментарный гломерулосклероз выявляется у ¼ детей с Х-сцепленным СА, распространенность его коррелирует с уровнем протеинурии и скоростью клубочковой фильтрации пациентов [16]. 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, обуславливающих гиперфильтрацию (относительная/абсолютная олигонефрония, артериальная гипертензия).

Нефропатия при СА проходит несколько клинико-морфологических стадий (табл. 1, рис. 2) [17]: (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 аутосомно-рецессивным вариантом синдрома Альпорта. Потеря слуха затрагивает, прежде всего, высокочастотный звуковой диапазон и прогрессирует с возрастом. 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) [19], сосудистой оболочки глаз (ретинопатия) [20], Боуменовой и Десцеметовой мембран роговицы (дистрофия и эрозии роговицы)

Таблица 1 / Table 1

Клинические стадии гломерулопатии при синдроме Альпорта

Stages of kidney disease in Alport syndrome

Стадия	Лабораторная характеристика
0	Микрогематурия, альбумин/креатинин мочи <30 мг/г
1	Альбуминурия: альбумин/креатинин мочи 30–300 мг/г
2	Протеинурия: альбумин/креатинин мочи >300 мг/г
3	Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2
4	Терминальная почечная недостаточность

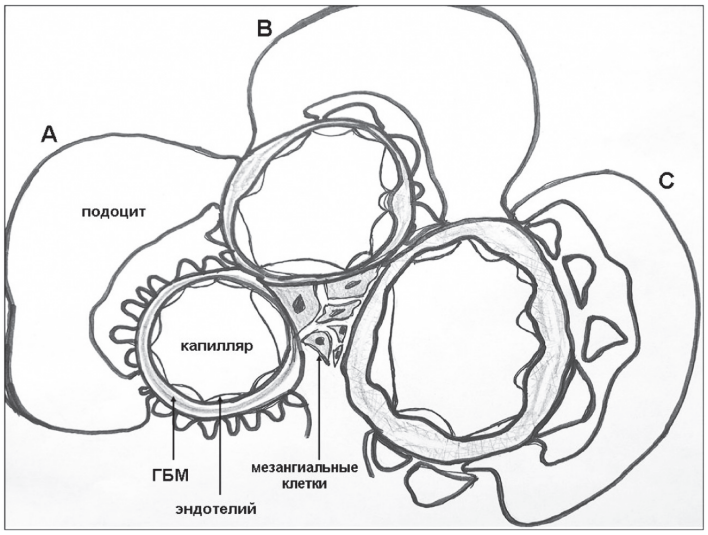

Рисунок 1. Стадии изменения гломерулы при синдроме Альпорта: А – вид ГБМ (гломерулярная базальная мембрана), эндотелия, подоцита в норме; В – расширение капиллярной петли, очаговое утолщение ГБМ, распластывание ножек подоцитов; С – диффузная дезорганизация ГБМ, утрата связи подоцита с ГБМ
Figure 1. Glomerular changes in Alport syndrome: A – normal appearance of glomerular basement membrane (GBM) and podocyte; B – stretching of capillary loop, focal thickening of GBM, podocyte foot effacement; C – diffuse thickening and splitting of GBM, podocyte detachment

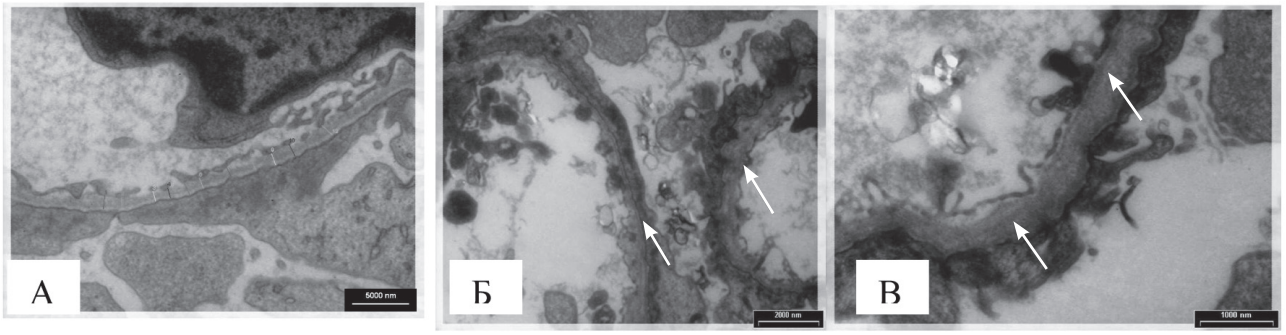

Рисунок 2. Изменения гломерулярных базальных мембран (ГБМ) при синдроме Альпорта, электронная микроскопия ткани почки: А – тонкая ГБМ; Б – очаговое утолщение ГБМ; В – диффузное утолщение и расслоение ГБМ (из архива отдела наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева)
Figure 2. Ultrastructural changes of glomerular basement membranes (GBM) in Alport syndrome (EM, from the archive of the Nephrology Department of Y.Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics): A – thin GBM, Б – focal thickening of GBM, B – diffuse thickening and splitting of GBM

[21]. Поражение глаз менее чувствительный, но более специфичный по сравнению с НСТ признак синдрома Альпорта [22]. 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 [23]. Периферическая пунктирная ретинопатия выявляется у большинства мужчин и у 25% женщин с Х-сцепленным синдромом Альпорта, а также характерна для пациентов с аутосомно-рецессивным вариантом заболевания [20]. 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 [24–26]. Кроме того, пациенты с синдромом Альпорта могут иметь пролапс митрального и недостаточность аортального клапанов, дефекты межжелудочковой перегородки [25].

Известны три основных варианта наследования СА: 1) Х-сцепленный (MIM#301050), выявляемый у 80–85% пациентов и обусловленный мутациями в гене *COL4A5*; 2) аутосомно-рецессивный (MIM#203780), связанный с вариантами в генах *COL4A3* или *COL4A4* и 3) аутосомно-доминантный (MIM#104200), на долю которых приходится около 10–15% пациентов с синдромом Альпорта. При-

близительно у 1 % пациентов отмечается дигенное наследование СА [27], 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* [28, 29]. 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 мочевой синдром (20 % – изолированная гематурия, 75 % – гематурия с протеинурией), тПН и нейросенсорная тугоухость развиваются менее чем в половине случаев (42 %), как правило, после 55 лет [30,31]. Анализ клинико-лабораторных данных у девочек (n=11, Me=12,3 года) и женщин (n=17, Me=40,4 года) из 26 семей с генетически подтвержденным Х-сцепленным синдромом Альпорта, наблюдавшихся в нашей клинике, показал, что альбуминурию/протеинурию имели практически все девочки (q=0,9), снижение скорости клубочковой фильтрации и НСТ – 2 ребенка (q=0,18), в то время как снижение слуха имели около трети женщин (q=0,29), терминальная стадия хронической почечной недостаточности развилась у 4 пациенток (q=0,23), в том числе у двух в возрасте до 40 лет [32]. Таким образом, становится понятно, что термин «носительство» не должен использоваться у женщин с гемизиготными мутациями в гене *COL4A5* и, как следствие, пациентки с гемизиготными вариантами в *COL4A5* требуют динамического наблюдения, назначения нефропротективной терапии и не должны рассматриваться в качестве потенциальных родственных доноров.

Клинические проявления и прогноз пациентов с аутосомно-рецессивным СА не зависят от пола и соответствуют таковым у мужчин с Х-сцепленным вариантом болезни [33]. 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 [27, 35].

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 [33]. 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 [33]. 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) [36]. У женщин зависимость клинических проявлений СА от генотипа менее очевидна, что обусловлено случайной лайонизацией одной из Х-хромосом и, как следствие, мозаичным синтезом α_5-цепи коллагена подоцитами (даже в пределах одной гломерулы) [37].

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) [38]. По данным нашего отдела, этот генетический вариант выявляется в 20 % неродственных семей с СА. 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 [38].

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 [39], соматический мозаицизм по Х-хромосоме [40] улучшают прогноз пациентов с Х-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)

[41], сочетанием мутаций в разных генах α-цепей коллагена IV типа [27, 35] или в других генах, включая подоцитарные [42], наличием гомозиготной мутации *COL4A5* у женщин [43], наслоением гломерулонефрита [44].

Начиная с 1974 года [45] разные группы исследователей предлагали критерии диагностики СА, наиболее широкое распространение получили критерии, разработанные F.A. Flinter и соавт. [46], 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) высокотональная нейросенсорная тугоухость. Однако сопоставление результатов генетического и клинического обследования пациентов с СА показало, что клинически диагноз мог быть поставлен только у ⅓ из 206 пациентов с генетически подтвержденным заболеванием: в 67 % случаев выявлялись только 2 клинических критерия [47]. 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 специфичных 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* [48]. 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*) [49, 50], с одной стороны, а прогноз пациентов с синдромом Альпорта определяется сроками назначения нефропротективной терапии независимо от характера мутации [51, 52], 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.2 [53]) 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 (рис. 3, Kashtan C.E., Gross O., 2021 [54] с модификацией).

Согласно Рекомендациям по ведению пациентов с СА, всем пациентам при наличии протеинурии (белок мочи > 4 мг/м^2/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 исследова-

Таблица 2 / Table 2

Критерии диагностики синдрома Альпорта

Diagnostic criteria for Alport syndrome

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 *COL4A4* у пациента	Гетерозиготная *COL4A3* или *COL4A4*	*COL4A3* и *COL4A4* (в трас-/цисположении) или *COL4A5* и *COL4A3,* или *COL4A4*
В сочетании с 1 критерием и более из ниже перечисленных:				
Вторичные	• гематурия • протеинурия (альбумин/креатинин мочи > 30 г/г) • снижение рСКФ • типичные морфологические изменения почечной ткани			
С возможным наличием следующих критериев, предполагающих диагноз:				
Добавочные	• высокотональная нейросенсорная тугоухость • передний лентиконус хрусталика глаза • «пунктирная» ретинопатия			

Рисунок 3. Алгоритм обследования пациентов с персистирующей гломерулярной гематурией [54]
Figure 3. An approach to diagnosis of patients with persistent glomerular hematuria [54]

* Выбор метода генетического обследования определяется вероятностью наличия синдрома Альпорта. В случае высокого подозрения на синдром Альпорта исследуется таргетная панель генов *COL4A3, COL4A4, COL4A5* методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). При слабом/умеренном подозрении на синдром Альпорта могут применяться широкая таргетная панель, включающая гены, ответственные за развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза и поликистозной болезни почек, или полноэкзомное секвенирование. ** Рекомендуемые web сайты, в том числе содержащие информацию для пациентов и их семей: www.alportsyndrome.org, www.actionforalportscampaign.org, www.orpha.net, www.alport.de

ния «EARLY PROTECT» (n=20, катамнез 6 лет) по применению рамиприла (4,5–4,8 мг/м^2/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 [56]. Принимая во внимание полученные результаты и данные предшествующих ретроспективных и экспериментальных исследований [51, 52, 56, 57], 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, Kashtan C.E., Gross O., 2020 [54] с модификацией, дозы препаратов приведены в табл. 4 [55]). 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 [51], поэтому важно выявлять и корригировать артериальную гипертензию. Рекомендуется поддерживать артериальное давление на уровне 50‰ по полу, возрасту и росту пациента. Низкое в пределах нормальных значений артериальное давление (<50‰ по полу, возрасту и росту пациента) может давать дополнительный нефропротективный эффект у мальчиков с Х-сцепленным синдромом Альпорта [58]. С учетом риска развития экстраренальных проявлений в зависимости от возраста пациентов предложена также схема офтальмологического и аудиометрического обследования пациентов.

В настоящее время мы располагаем терапией, позволяющей лишь модифицировать течение болезни почек при синдроме Альпорта. Накопленные за последние годы знания о механизмах прогрессирования нефропатии, создание экспериментальных моделей заболевания, наличие клинико-генетических корреляций подготовили фундамент для поиска новых методов лечения

Таблица 3 / Table 3

Рекомендации по ведению пациентов с синдромом Альпорта [54]

Management of patients with Alport syndrome [54]

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** рамиприл	1 мг/м^2/сут			
целевая доза рамиприл	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 (АД) 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)	

* МА – микроальбуминурия: МА/креатинин мочи > 30 мг/г в повторных исследованиях на фоне полного здоровья; ** дозы других препаратов рассчитываются по рамиприлу; *** мутации, приводящие к преждевременному прекращению синтеза белка.

Таблица 4 / Table 4

Медикаментозная терапия пациентов с синдром Альпорта [55]

Therapy of patients with Alport syndrome [55]

Медикаментозный препарат	Стартовая доза	Максимальная доза
рамиприл	1–2 мг/м^2/сут	6 мг/м^2/сут
эналаприл (х2 дозы рамиприла)	2–4 мг/м^2/сут	4–8 мг/м^2/сут
лизиноприл (х4 дозы рамиприла)	4–8 мг/м^2/сут (не более 10 мг/сут)	8–16 мг/м^2/сут (не более 40 мг/сут)
трандолаприл (х0,5 дозы рамиприла)	0,5–1 мг/м^2/сут	3 мг/м^2/сут
лозартан	12,5 мг/м^2/сут	50 мг/м^2/сут (до 100 мг/сут)
кандесартан (х0,2 дозы лозартана)	2,5 мг/м^2/сут	10 мг/м^2/сут
ирбесартан (х3 дозы лозартана)	37,5 мг/м^2/сут	150 мг/м^2/сут (до 300 мг/сут)
телмисартан (х0,8 дозы лозартана)	10 мг/м^2/сут	40 мг/м^2/сут
валсартан (х1,5 дозы лозартана)	18,75 мг/м^2/сут	75 мг/м^2/сут
эпersартан (х12 доз лозартана)	150 мг/м^2/сут	600 мг/м^2/сут

синдрома Альпорта, включая генную терапию, препараты с противовоспалительным (anti-micro RNA-21), антифибротическим (bardoxalone methyl) и другими механизмами действия [59–64].

Таким образом, учитывая достаточно высокую распространенность в популяции, клинико-генетический 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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Guthrie LG. Idiopathic or congenital, hereditary and family hematuria. *Lancet* 1992;1:1243–1246. doi: 10.1001/jama.1902.02480220032009

2. Eason J, Smith GLM, Buchanan G. Hereditary and familial nephritis. *Lancet* 1924;2:639–646

3. Hurst AF. Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis occurring in 16 individuals in three operations. *Guy Hosp Rep* 1923;73:368–370

4. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927;1:504–506. doi: 10.1136/bmj.1.3454.504

5. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):961–970. doi: 10.1093/ndt/gfv325

6. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019;10;380(2):142–151. doi: 10.1056/NEJMoa1806891

7. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(4):1025–1032. doi:10.1093/ndt/gfp653

8. Zhai Y, Liu X, Yang Q et al. IPDN-China promotes the development of pediatric dialysis in China. *Pediatr Nephrol* 2020;35(11):2163–2171. doi: 10.1007/s00467-020-04630-3

9. Abrahamson D, Hudson B, Stroganova L et al. Cellular origins of type IV collagen networks in developing glomeruli. *JASN* 2009;20:1471–1479. doi: 10.1681/ASN.2008101086

10. Gosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol* 2017;57–58:45–54. doi:10.1016/j.matbio.2016.08.005

11. Tsuji K, Suleiman H, Miner JH et al. Ultrastructural Characterization of the Glomerulopathy in Alport Mice by Helium Ion Scanning Microscopy (HIM). *Sci Rep* 2017;7(1):11696. doi: 10.1038/s41598-017-12064-5

12. Lin X, Suh JH, Go G, Miner JH. Feasibility of repairing glomerular basement membrane defects in Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):687–692. doi: 10.1681/ASN.2013070798

13. Zeisberg M, Neilson E. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *JASN* 2010; 21:1819–1834. doi: 10.1681/ASN.2010080793

14. Wickman L, Hodgin JB, Wang SQ et al. Podocyte depletion in thin GBM and Alport syndrome. *PLoS One* 2016;11(5):e0155255. doi: 10.1371/journal.pone.0155255

15. D'Agati VD. Podocyte growing pains in adaptive FSGS. *JASN* 2017;28(10): 2825–2827. doi: 10.1681/ASN.2017060612

16. Аксенова МЕ, Конькова НЕ, Шагам ЛИ, Повилайтите ПЭ. Клиническое значение ультраструктурных изменений почечной ткани у детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта. *Педиатрия* 2019;98(5):14–19

Aksenova M, Konkova N, Shagam L, Povilaitite P. Clinical significance of renal tissue ultrastructal cahanges in children wirh X-linked Alport syndrome Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo. 2019; 98(5):14–19 (In Russ.)

17. Kashtan CE. Long-term management of Alport syndrome in pediatric patients. *Pediatric Health Med Ther* 2013;4:41–45. doi:10.2147/PHMT.S35667

18. Meehan DT, Delimont D, Dufek B et al. Endothelin-1 mediated induction of extracellular matrix genes in strial marginal cells underlies strial pathology in Alport mice. *Hear Res* 2016;341:100–108. doi: 10.1016/j.heares.2016.08.003

19. Choi J, Na K, Bae S, Roh G. Anterior lens capsule abnormalities in Alport syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:84–89. doi: 10.3341/kjo.2005.19.1.84

20. Tan R, Colville D, Wang Y et al. Alport retinopathy results from "severe" COL4A5 mutations and predicts early renal failure. *CJASN* 2010; 5:34–38. doi: 10.2215/CJN.01030209

21. Citirik M, Batman C, Men G et al. Electron microscopic examination of the anterior lens capsule in a case of Alport's syndrome. *Clin Exp Optom* 2007; 90:367–370. doi: 10.1111/j.1444-0938.2007.00134.x

22. Colville D, Savige J. Alport syndrome. A review of the ocular manifestations. *Ophthalmic Genet* 1997;18:161–173. PMID: 9457747

23. Wilson M, Trivedi R, Biber J, Golub R. Anterior capsule rupture and subsequent cataract formation in Alport syndrome. *J AAPOS* 2006; 10:182–183. doi:10.1016/j.jaapos.2005.09.008

24. Díez-del Hoyo F, Sanz-Ruiz R, Díez-Villanueva P et al. A novel cardiovascular presentation of Alport Syndrome: spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014;177(3):e133–134. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.065

25. Kashtan C, Segal Y, Flinter F et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(11):3554–3560. doi: 10.1093/ndt/gfq271

26. Earl T, Khan L, Hagau D, Fernandez A. The spectrum of aortic pathology in Alport syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2012;60(5):821–822. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.024

27. Zhang Y, Ding J, Zhang H et al. Effect of heterozygous pathogenic COL4A3 or COL4A4 variants on patients with X-linked Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e647. doi: 10.1002/mgg3.647

28. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H et al. Evidence of digenic inheritance in Alport syndrome. *J Med Genet* 2015;52(3):163–174. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102822

29. Kashtan CE, Ding J, Garosi G et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int* 2018;93(5):1045–1051. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.018

30. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2603–2610. doi: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74

31. Savige J, Colville D, Rheault M et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Sep 7;11(9):1713–1720. doi: 10.2215/CJN.00580116.

32. Aksenova M, Shagam L, Konkova N, Dlin V. X-linked Alport syndrome in females: experience of one center. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1913. doi:10.1007/s00467-018-4028-x

33. Savige J, Storey H, Il Cheong H et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* 2016;11(9):e0161802. doi: 10.1371/journal.pone.0161802

34. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ et al. Genetic, clinical and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(8):1441–1449. doi: 10.2215/CJN.01000116

35. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet* 2017;92(1):34–44. doi: 10.1111/cge.12919

36. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC et al. Genotype-Phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010(21):876–883. doi:10.1681/ASN.2009070784

37. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1499–1505. doi: 10.1093/ndt/gfm024

38. Żurowska AM, Bielska O, Daca-Roszak P et al. Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int* 2020;10:S0085–2538(20)31410-1. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.040

39. Gao E, Yang X, Si N et al. Novel COL4A5 Splicing Mutation Causes Skipping of Exon 14 in a Chinese Family with Alport Syndrome. *Kidney Dis* 2020;6(1):43–49. doi:10.1159/000502798

40. Bu L, Chen J, Nelson AC et al. Somatic Mosaicism in a Male Patient With X-linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;4(7):1031–1035. doi: 10.1016/j.ekir.2019.03.005

41. Kamura M, Yamamura T, Omachi K et al. Trimerization and Genotype-Phenotype Correlation of COL4A5 Mutants in Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;5(5):718–726. doi:10.1016/j.ekir.2020.01.008

42. Daga S, Fallerini C, Furini S et al. Non-collagene genes role in digenic Alport syndrome. *BMC Nephrol* 2019;20(1):70. doi:10.1186/s12882-019-1258-5

43. Mohammad M, Nanra R, Colville D et al. A female with X-linked Alport syndrome and compound heterozygous *COL4A5* mutations. *Pediatr Nephrol* 2014;29(3):481–485. doi: 10.1007/s00467-013-2682-6

44. Li Y, Groopman EE, D'Agati V et al. Type IV Collagen Mutations in Familial IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5(7):1075–1078. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.011

45. Tishler PV, Rosner B. The genetics of Alport syndrome. *Birth Defects* 1974(10):93. PMID: 4470916

46. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C et al. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988;2:1005–1007. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90753-2

47. Hanson H, Storey H, Pagan J, Flinter F. The Value of Clinical Criteria in Identifying Patients with X-Linked Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):198–203. doi: 10.2215/CJN.00200110

48. Savige J, Gregory M, Gross O et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):364–375. doi: 10.1681/ASN.2012020148J

49. Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H et al. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27(7):1189–1192. doi: 10.1007/s00467-012-2125-9

50. Han KH, Lee H, Kang HG et al. Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders. *Pediatr Nephrol* 2011;26(4):549–555. doi: 10.1007/s00467-010-1735-3

51. Gross O, Licht C, Anders HJ et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012(5):494–501. doi: 10.1038/ki.2011.407

52. Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C et al. Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 2020(6):1605–1614. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.038

53. Weinstock BA, Feldman DL, Fornoni A et al. Workshop Participants. Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies. *Kidney Int* 2020(6):1109–1116. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.029

54. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendation for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults – an update for 2020. *Pediatr Nephrol* 2021(3):711–719. doi:10.1007/s00467-020-04819-6

55. Kashtan CE, 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* 2013;28(1):5–11. doi: 10.1007/s00467-012-2138-4

56. Gross O, Tönshoff B, Weber LT et al. German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int* 2020(6):1275–1286. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015

57. Gross O, Beirowski B, Koepke ML et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int* 2003 Feb;63(2):438–446. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x

58. Аксенова МЕ, Конькова НЕ, Тутельман КМ. Уровень артериального давления и прогрессирование патологии почек у детей с Х-сцепленным синдромом Альпорта. *Нефрология* 2020;24(6):78–84. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

Aksenova ME, Konkova NE, Tutelman KM. Blood pressure level and progression of renal disease in children with X-linked Alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):78–84. (In Russ.). doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-78-84

59. Yamamura T, Horinouchi T, Adachi T et al. Development of an exon skipping therapy for X-linked Alport syndrome with truncating variants in COL4A5. *Nat Commun* 2020;2;11(1):2777. doi: 10.1038/s41467-020-16605-x

60. Guo J, Song W, Boulanger J et al. Dysregulated Expression of microRNA-21 and Disease-Related Genes in Human Patients and in a Mouse Model of Alport Syndrome. *Hum Gene Ther* 2019;30(7):865–881. doi: 10.1089/hum.2018.205

61. A Phase 2/3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients With Alport Syndrome – CARDINAL (CARDINAL). [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019185

62. Mabillard H, Sayer JA. SGLT2 inhibitors – a potential treatment for Alport syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2020;28;134(4):379–388. doi: 10.1042/CS20191276

63. Davenport AP, Kuc RE, Southan C, Maguire JJ. New drugs and emerging therapeutic targets in the endothelin signaling pathway and prospects for personalized precision medicine. *Physiol Res* 2018;67(Suppl 1):S37–S54. doi: 10.33549/physiolres.933872

64. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(8):1272–1279. doi:10.1093/ndt/gfz131

65. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(11): 803–806. doi: 10.1016/j.tips.2019.07.012

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.

Сведения об авторе:
Ведущий научный сотрудник Аксенова Марина Евгеньевна, канд. мед. наук
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой. Тел.: 8 495 4832183, 89166148139, E-mail: maksyonova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-3699-1884

About the author:
Leading Researcher Marina E. Aksenova, MD, PhD
125412 Moscow, Taldomskaya str., 2, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Scientific Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova. Tel.: 8 495 4832183, 89166148139 E-mail: maksyonova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0002-3699-1884

Поступила в редакцию: 02.02.2021
Принята в печать: 26.03.2021
Article received: 02.02.2021
Accepted for publication: 26.03.2021