

© М.Е. Аксенова, Е.С. Столяревич, П.Э. Повилайтите, 2022  
УДК [616.61-002-056.7:612.017.1]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-74-79

## IgA-НЕФРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА

Марина Евгеньевна Аксенова<sup>1</sup>✉, Екатерина Сергеевна Столяревич<sup>2</sup>,  
Патриция Эдмундовна Повилайтите<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Москва, Россия;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №52, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Ростовское областное патологоанатомическое бюро, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>1</sup> maksyonova@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3699-1884>

<sup>2</sup> stolyarevich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

<sup>3</sup> ppovilaitite@ropab.net, <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Внедрение генетических методов исследования в клиническую практику показало, что патогенные варианты в генах COL4A3/COL4A4/COL4A5, ассоциированные с синдромом Альпорта (СА), выявляются в 10 и 20 % спорадических и семейных случаев IgA-нефропатии соответственно, что позволило предположить взаимосвязь между двумя заболеваниями. **ЦЕЛЬ:** определить частоту и особенности течения IgA-нефропатии у детей с СА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Одноцентровое ретроспективное пилотное исследование включало 102 пациента с генетически и/или морфологически подтвержденным СА в возрасте 2–18 лет при наличии данных морфологического исследования почечной ткани. Группу сравнения составили дети 2–18 лет с первичной IgA-нефропатией без изменений толщины/структуры гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). IgA-нефропатия классифицировалась по шкале MESTC. Пол, возраст, уровень артериального давления (АД), протеинурия (Pr, мг/м<sup>2</sup>/сут), расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу (рСКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) оценивались на момент нефробиопсии и при последнем обследовании пациентов. Критерий артериальной гипертензии (АГ): уровень разового стандартизированного по полу/возрасту/росту ребенка систолического и/или диастолического АД ≥ 95 %. Pr > 100, Pr ≥ 500 и Pr ≥ 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут определялись как протеинурия, протеинурия высокого и нефротического уровня соответственно; рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – как сниженная. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** IgA-нефропатия выявлена у 3 детей (q = 0,03) с СА. Группу сравнения составили дети с IgA-нефропатией (n = 25, 17M). Исходные возраст пациентов (9 ± 4,2 vs 13 ± 2,7 года), частота АГ (q<sub>1</sub> = 0,66 vs q<sub>2</sub> = 0,28), снижения рСКФ (q<sub>1</sub> = 0,33 vs q<sub>2</sub> = 0,44) уровень рСКФ (91 ± 24 vs 90,8 ± 24 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), морфологическая характеристика IgA-нефропатии достоверно не отличались по группам; пациенты с СА чаще имели протеинурию нефротического уровня (q<sub>1</sub> = 1 vs q<sub>2</sub> = 0,32, p = 0,023). В динамике (длительность 3,8 ± 1,4 года) группы были сопоставимы по возрасту (12,3 ± 5,2 vs 15 ± 1,8 года), частоте АГ (q<sub>1</sub> = 0,66 vs q<sub>2</sub> = 0,5), уровню рСКФ (87 ± 16 vs 91 ± 13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); дети с СА имели более выраженную протеинурию (800 [0; 1150] vs 30 [10; 100] мг/м<sup>2</sup>/сут, p = 0,048), чаще протеинурию высокого уровня (q<sub>1</sub> = 0,66 vs q<sub>2</sub> = 0,06, p = 0,006). Наличие СА ассоциировалось с развитием протеинурии нефротического уровня в дебюте (r = 0,41, p = 0,008) и с протеинурией высокого уровня (r = 0,38, p = 0,012) в динамике наблюдения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** IgA-нефропатия выявлена у 3 % детей с СА. Наличие вариантов в генах COL4A3/COL4A4/COL4A5 обуславливает развитие выраженной протеинурии в дебюте IgA-нефропатии с сохранением ее в динамике наблюдения, т.е. является фактором риска более тяжелого течения гломерулонефрита. Основные ограничения исследования: малый объем выборки и длительности катамнеза.

**Ключевые слова:** синдром Альпорта, IgA-нефропатия, дети, протеинурия

**Выражение признательности.** Авторы благодарны коллективу отделения нефрологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева за помощь в сборе материала, Л.И. Шагаму за проведение молекулярно-генетического обследования детей с синдромом Альпорта.

**Для цитирования:** Аксенова М.Е., Столяревич Е.С., Повилайтите П.Э. IgA-нефропатия у детей с синдромом Альпорта. *Нефрология* 2022;26(4):74-79. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-74-79

## IgA-NEPHROPATHY IN CHILDREN WITH ALPORT SYNDROME

Marina E. Aksenova<sup>1</sup>✉, Ekaterina S. Stolyarevich<sup>2</sup>, Paricia E. Povilaitite<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Y.Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia,

<sup>3</sup> Rostov Region Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia,

<sup>1</sup> maksyonova@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3699-1884>

<sup>2</sup> stolyarevich@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

<sup>3</sup> ppovilaitite@ropab.net, <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** The widespread use of genetic methods in clinical practice has shown that pathogenic variants in COL4A3, COL4A4, COL4A5 genes associated with Alport syndrome (AS) are detected in 10 % of sporadic and in 20 % of familial cases of

IgA nephropathy (IgAN), which suggested a relationship between the two diseases. *THE AIM* was to determine the frequency and characteristics of the course of IgAN in children with AS. *PATIENTS AND METHODS*. A single-centre retrospective pilot study included 102 patients with AS. The inclusion criteria were: age 2-18 years, genetic and/or morphological confirmation of AS, availability of morphological data of pts. The comparison group included children and adolescents 2-18 years with morphologically confirmed primary IgAN; the exclusion criterion was the presence of AS-specific glomerular basement membrane changes. IgAN was classified according to the MESTC scale. Demographic (gender, age), clinical (arterial hypertension, AH) and laboratory data (proteinuria (Pr, mg/m<sup>2</sup>/day), (Schwartz eGFR, ml/min/1.73m<sup>2</sup>) at the time of the biopsy and at the last examination of patients were assessed. Arterial pressure  $\geq 95\%$  for sex, age, height was defined as AH. Pr >100 mg/m<sup>2</sup>/day, Pr  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>/day and Pr >1000 mg/m<sup>2</sup>/day were defined as proteinuria, high-level proteinuria and nephrotic level proteinuria, respectively. The statistic parametric and nonparametric methods were used ("Statistica 10", StatSoft Russia). *RESULTS*. IgAN was detected in 3 of 102 children with AS (q=0.03): 2 girls had heterozygous variants in COL4A3 and COL4A4, a boy had X-linked AS. Two patients had nephrotic proteinuria, 1 had SRNS at onset of IgAN. The comparison group included 25 children with IgAN (17M). Baseline patients age (9 $\pm$ 4.2 vs 13 $\pm$ 2.7 years), frequency of AH (q<sub>1</sub>=0.66 vs q<sub>2</sub>=0.28), eGFR decrease (q<sub>1</sub>=0.33 vs q<sub>2</sub>=0.44), eGFR level (91 $\pm$ 24 vs 90.8 $\pm$ 24 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), morphological characteristics of IgAN did not differ significantly by groups; patients with AS were more likely to have nephrotic proteinuria (q<sub>1</sub>=1 vs q<sub>2</sub>=0.32, p=0.023). At follow-up (3.8 $\pm$ 1.4 years), the groups were comparable in age (12.3 $\pm$ 5.2 vs 15 $\pm$ 1.8 years), AH frequency (q<sub>1</sub>=0.66 vs q<sub>2</sub>=0.5), eGFR level (87 $\pm$ 16 vs 91 $\pm$ 13 ml/min/1.73m<sup>2</sup>); children with AS had higher grade Pr (800[0;1150] vs 30[10;100] mg/m<sup>2</sup>/day, p=0.048) and more often had high-level Pr (q<sub>1</sub>=0.66 vs q<sub>2</sub>=0.06, p=0.006) at follow-up observation. The AS was associated with the development of nephrotic-level Pr at onset (r=0.41, p=0.008) and with high-level Pr (r=0.38, p=0.012) during follow-up. *CONCLUSION*. IgAN was detected in 3% of children with AS. The presence of COL4A3, COL4A4, COL4A5 genes variants is associated with more pronounced proteinuria at the onset of IgAN and its preservation in the follow-up, and may be a risk factor for more severe course glomerulonephritis. The main limitations of the study: small sample size and duration of follow-up.

**Keywords:** Alport syndrome, glomerulonephritis IgA, children, proteinuria

**Acknowledgments:** The authors are grateful to the staff of nephrology department of Y.Veltishev Scientific Research Institute of Pediatrics for help in data collection and L.Shagam for genetic diagnostic of Alport syndrome.

**For citation:** Aksenova M.E., Stolyarevich E.S., Povilaitite P.V. IgA-nephropathy in children with alport syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):74-79 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-74-79

## ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение генетических методов исследования в клиническую практику показало, что патогенные варианты в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, ассоциированные с развитием синдрома Альпорта, часто выявляются у пациентов со стероидорезистентным нефротическим синдромом и/или фокально-сегментарным гломерулосклерозом [1–4], почечной недостаточностью неясной этиологии [5, 6], а также с гломерулонефритами, включая IgA-нефропатию [7–9]. Так, мутации в генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* были выявлены в 10% случаев при спорадических и в 20% случаев при семейных вариантах IgA-нефропатии, что позволило предположить наличие взаимосвязи между двумя заболеваниями [7–9]. Целью настоящего исследования было определить частоту и особенности течения IgA-нефропатии у пациентов с синдромом Альпорта.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое ретроспективное пилотное исследование по выявлению распространенности IgA-нефропатии у детей с синдромом Альпорта было включено 102 пациента (основная группа), наблюдавшихся в отделе наследственных и приобретенных болезней почек имени проф. М.С. Игнатовой НИКИ педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева с 2012 по 2021 г. Критериями включения были:

возраст пациентов 2–18 лет, генетическое и/или морфологическое подтверждение диагноза синдрома Альпорта, наличие данных морфологического исследования почечной ткани. Группу сравнения (n=25) составили дети и подростки 2–18 лет с морфологически-подтвержденной первичной IgA-нефропатией; критерием исключения являлось наличие изменений толщины и структуры гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) по данным электронной микроскопии (ЭМ) нефробиопата. Морфологическое исследование включало: световую микроскопию (СМ) с окрасками гематоксилином-эозином, трихромом по Масону, Шик-реакцией, иммунофлюоресцентную микроскопию (ИФ) с использованием антисывороток к IgA, IgM, IgG, C3-фракции комплемента, фибриногену и ЭМ с определением структуры и толщины ГБМ. IgA-нефропатия диагностировалась на основе наличия мезангиальной пролиферации по данным СМ, преимущественного свечения IgA (при ИФ) и иммунных комплексов в мезангиуме (при ЭМ) в почечной ткани. Для морфологической классификации IgA-нефропатии была использована шкала MESTC, учитывающая наличие и степень распространенности мезангиальной пролиферации (M0 – <50%, M1 –  $\geq 50\%$  гломерул), эндотелиальной пролиферации (E0 – нет, E1 – есть), фокально-сегментарного гломерулосклероза (S0 – нет, S1 – есть), тубулярной атрофии/тубулоинтер-

стициального склероза (T0 – до 25%, T1 – 25–50%, T2 – >50% гломерул), полулуний (C0 – нет, C1 – <25%, C2 – ≥25% гломерул) [10]. Анализ динамики заболевания проводился у пациентов с длительностью наблюдения не менее 2 лет; в катамнезе были обследованы 3 пациента основной и 18 детей группы сравнения.

Анализ демографических (пол, возраст), клинических (артериальная гипертензия, АГ) и лабораторных данных (протеинурия, Pr, мг/м<sup>2</sup>/сут), расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу (pСКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) проводились на момент проведения нефробиопсии и при последнем обследовании пациентов. Критерием АГ являлся уровень систолического и/или диастолического артериального давления в разовых измерениях, стандартизированный по полу, возрасту и росту ребенка, равный/превышающий 95%. Критерием протеинурии был уровень экскреции белка с мочой Pr>100 мг/м<sup>2</sup>/сут, протеинурии высокой степени и протеинурии нефротического уровня – Pr≥500 и Pr≥1000 мг/м<sup>2</sup>/сут соответственно; pСКФ <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> определялась как сниженная.

Статистический анализ был проведен в программе «Statistica 10» («StatSoft, Inc.», США). Качественные показатели выражались в абсолютных значениях (n) и долях (q). Количественные показатели в зависимости от характера распределения согласно критерию Колмогорова–Смирнова (K–S, p>0,2) были выражены в виде средних и стандартной ошибки средних значений (M±m) при распределении, близком к нормальному, или в виде медианы и квартильных отклонений (Me[25,75 IQR]) – при распределении, отличном от нормального. Для сравнения независимых групп использовались парный параметрический критерий Стьюдента (при нормальном распределении признака) и непараметрический U-тест Манна–Уитни–Уилкоксона (при не нормальном распределении признаков). С целью определения связи между признаками рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона или Спирмана при нормальном и не нормальном распределении признаков соответственно. Влияние факторов на исходы определялось в параметрическом дисперсионном анализе и дисперсионном анализе Краскела–Уоллиса в случаях нормального и отличного от нормального распределения признака соответственно. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

Исследование проведено с информированного согласия пациентов/их законных представителей, согласно «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием чело-

века» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

IgA-нефропатия была выявлена у 3 детей с синдромом Альпорта (q=0,03): у пациентов с исходной микрогематурией отмечалось возникновение синфарингеальной макрогематурии и значимого нарастания уровня протеинурии с формированием СРНС в одном случае (табл. 1).

Морфологическая характеристика IgA-нефропатии была сопоставима у всех 3 пациентов с синдромом Альпорта, включая степень ФСГС (10% vs 12% vs 8% у 1.Д, 2.Д, 3.М соответственно); ни у одного из детей не было выявлено значимых тубулоинтерстициальных изменений и полулуний.

Особенностью морфологической картины почечной ткани были выраженные изменения ГБМ по данным ЭМ у подростка с аутосомным гетерозиготным вариантом в гене *COL4A3* в виде ее диффузного утолщения и расслоения (рис. 1); у мальчика с X-сцепленным вариантом *CA* было выявлено очаговое истончение ГБМ (см. рис. 2); ЭМ не была проведена в одном случае.

В отличие от группы сравнения пациенты с IgA-нефропатией на фоне синдрома Альпорта были младше, хотя разница в возрасте между группами не достигала статистической значимости (табл. 2).

Несмотря на сходную степень снижения клубочковой фильтрации и выраженность морфологических изменений почечной ткани (табл. 3), для детей основной группы была характерна протеинурия нефротического уровня в дебюте заболевания (табл. 2).

В динамике наблюдения (длительность катамнеза 3,8±1,4 года) частота АГ увеличилась в группе сравнения (0,28 vs 0,5, p>0,05) и оставалась неизменной в основной группе (0,66 vs 0,66). pСКФ значимо не изменилась у пациентов с синдромом Альпорта (91±24 vs 87±16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p>0,05) и у пациентов группы сравнения (90,8±24 vs 91±13 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, p>0,05), однако, в группе сравнения было отмечено увеличение частоты снижения pСКФ в динамике (0,44 vs 0,61, p>0,05), в то время как в основной группе снижение pСКФ сохранялось у одного пациента (0,33 vs 0,33). Несмотря на тенденцию к более частому возникновению новых случаев АГ и снижения pСКФ у детей группы сравнения, у пациентов с синдромом Альпорта отмечался более значимый уровень протеинурии как в дебюте IgA-нефропатии (1450[960;1600] vs 350[130;1000] мг/м<sup>2</sup>/сут в основной и группе сравнения соответственно; p=0,045), так и при катамнестическом обследовании (800[0;1150] vs 30[10;100]

Таблица 1 / Table 1

**Характеристика пациентов с IgA-нефропатией на фоне синдрома Альпорта**  
**Characteristics of patients with IgA-nephropathy and Alport syndrome**

Пациент №.пол	Генетический вариант	Клинические проявления СА (возраст)	IgA-нефропатия: возраст дебюта, клинико-лабораторные проявления	IgA-нефропатия: MESTC характеристика; структура ГБМ	Терапия * (эффект); возраст, лабораторные данные при последнем обследовании
1.Д	<i>COL4A4</i> с.4760C>G (p.Pro1587Arg)	Семейная гематурия; микрогематурия (3 года)	4 года: СРНС, макрогематурия, рСКФ 112 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	M1E1S1T0C0	Пр, ЦФ, ММФ (ремиссия), иАПФ; 7 лет: рСКФ 102 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , протеинурия –отр.
2.Д	<i>COL4A3</i> с.4743T>G (p.Phe1581Leu)	Семейная гематурия; микрогематурия (1 год), макрогематурия (1,5 года), протеинурия (12 лет), периферическая ретинопатия (15 лет)	13 лет: макрогематурия, протеинурия 1450 мг/м <sup>2</sup> /сут, рСКФ 63 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	M1E0S1T0C0; утолщение, рас-слоение ГБМ	Пр, ММФ (без эффекта); иАПФ; 17 лет: рСКФ 91 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , протеинурия 1150 мг/м <sup>2</sup> /сут
3.М	<i>COL4A5</i> с.2041G>A (p.Gly681Ser)	Микрогематурия (2 года)	15 лет: макрогематурия, протеинурия 960 мг/м <sup>2</sup> /сут, рСКФ 92 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	M1E1S1T0C0; очаговое истончение ГБМ	иАПФ; 17 лет: рСКФ eGFR 70 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , протеинурия 800 мг/м <sup>2</sup> /сут

\*Пр – преднизолон, ЦФ – циклофосфан, ММФ – мофетил микофенолат, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

\*Pr – prednisolone, Cyph – cyclophosphamide, MMF – mycophenolate mofetil, ACE inhibitors – angiotensin-converting enzyme inhibitors

мг/м<sup>2</sup>/сут в основной и группе сравнения, соответственно;  $p=0,048$ ). Высокий уровень протеинурии сохранялся у 2 детей основной группы (табл. 4), в том числе у подростка, получавшего преднизолон и мофетила микофенолат; пациент со СРНС вышел в полную клинико-лабораторную ремиссию на фоне сочетанной иммуносупрессивной терапии (см. табл. 1).

Таблица 2 / Table 2

**Характеристика групп пациентов в дебюте IgA-нефропатии**  
**Characteristics of patient groups at the onset of IgA nephropathy**

Показатель	Основная группа (n=3)	Группа сравнения (n=25)	p
Мальчики/девочки	1/2	17/8	>0,05
Возраст, М±m, лет	9±4,2	13±2,7	>0,05
АГ, q	0,66	0,28	>0,05
Протеинурия нефротического уровня, q	1	0,32	0,023
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	91±24	90,8±24	>0,05
Снижение рСКФ, q	0,33	0,44	>0,05

Таблица 3 / Table 3

**Морфологическая характеристика IgA-нефропатии (шкала MESTC) по группам**  
**Morphological characteristics of IgA nephropathy (MESTC score) by groups**

Показатель	Основная группа (n=3)	Группа сравнения (n=25)	p
M1, q	1	0,88	>0,05
E1, q	0,66	0,6	>0,05
S1, q	1	0,68	>0,05
T1, q	0	0,52	>0,05
C1/C2, q	0	0,4	>0,05

Наличие синдрома Альпорта ассоциировалось с развитием протеинурии нефротического уровня в дебюте ( $r=0,41$ ,  $p=0,008$ ) и сохранением протеинурии высокого уровня ( $r=0,38$ ,  $p=0,012$ ) в динамике наблюдения.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

IgA-нефропатия является самым распространенным вариантом гломерулонефрита в популяции и встречается в среднем у 2,5 на 100 000 взрослых [11]. Последние популяционные генетические исследования показывают, что гетерозиготные варианты в генах *COL4A3* и *COL4A4* выявляются в 1% случаев, в гене *COL4A5* – приблизительно у 1 на 2000 человек [12]. Это предполагает редкое сочетание двух заболеваний у одного пациента в случае их независимого возникновения: наличие синдрома Альпорта ожидаемо приблизительно у 1% пациентов с IgA-нефропатией. Однако известно, что легкие случаи IgA-нефропатии часто остаются не диагностированными: клинически значимые про-

Таблица 4 / Table 4

**Характеристика групп пациентов с IgA-нефропатией в динамике наблюдения**  
**Characteristics of groups of patients with IgA nephropathy in the course of follow-up**

Показатель	Основная группа (n=3)	Группа сравнения (n=18)	p
Возраст, М±m, лет	12,3±5,2	15±1,8	>0,05
АГ, q	0,66	0,5	>0,05
Протеинурия >500 мг/м <sup>2</sup> /сут, q	0,66	0,06	0,006
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	87±16	91±13	>0,05
Снижение рСКФ, q	0,33	0,61	>0,05

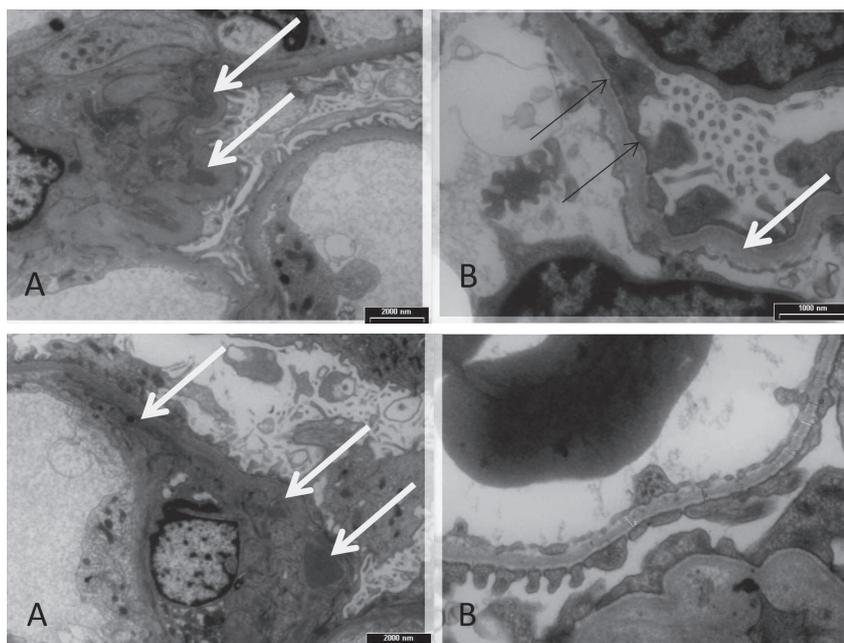


Рисунок 1. Данные электронной микроскопии почечной ткани, пациент 2 (Ув. 1000): А – парамезангиальные депозиты (стрелки); В – утолщение и расслоение ГБМ (белая стрелка), распластывание малых отростков подоцитов (черные стрелки)

Рисунок 2. Данные электронной микроскопии почечной ткани, пациент 3 (Ув. 2000): А – мезангиальные и парамезангиальные депозиты (стрелки); В – очаговое истончение ГБМ (средняя толщина ГБМ при промерах 110 нм).

Figure 2. Electron microscopy of the renal tissue, patient 3 (x2000): A – mesangial and paramesangial deposits (arrows); C – focal thinning of GBM (average thickness of GBM is 110 nm).

явления заболевания имеют около  $\frac{3}{4}$  молодых пациентов [13], данные аутопсии показывают, что около 5% популяции могут иметь не диагностированный IgA-гломерулонефрит [14]. И в этом случае ожидаемое количество пациентов с IgA-нефропатией в любой выборке, включая пациентов с синдромом Альпорта, составляет 5 на 100 случаев.

Секвенирование экзона у пациентов с IgA-нефропатией выявило наличие генетических вариантов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* в 10% случаев спорадических и в 20% случаев семейных форм гломерулонефрита [7–9], что выше ожидаемой частоты сочетания двух заболеваний. Это позволило предположить, что генетически обусловленное нарушение структуры ГБМ при синдроме Альпорта является одним из факторов, способствующих развитию IgA-нефропатии.

В представленном исследовании сочетание двух заболеваний было выявлено у 3% пациентов, что не выше предполагаемой частоты, если опираться на исследования, показывающие, что IgA-нефропатию имеют около 5% популяции в целом [14]. Результаты проведенного нами анализа свидетельствуют о более тяжелом течении IgA-нефропатии у детей с синдромом Альпорта: несмотря на сходную выраженность морфологических изменений почечной ткани, определяемых по шкале MESTC, пациенты с синдромом Альпорта имели протеинурию нефротического уровня в дебюте IgA-нефропатии с сохранением протеинурии высокого уровня в динамике наблюдения. Роль генетических вариантов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* в более тяжелом течении IgA-нефропатии также была показана французской группой исследователей: 3 из 4 пациентов

с IgA-нефропатией на фоне синдрома Альпорта развили нефротический синдром в дебюте заболевания, несмотря на сопоставимые возраст и выраженность морфологических изменений почечной ткани, уровень протеинурии был статистически значимо выше в группе детей с сочетанной патологией почек по сравнению с группой с изолированной IgA-нефропатией [9]. Дети с гломерулонефритом на фоне коллагенопатии также имели более низкую скорость клубочковой фильтрации в анамнезе, что, вероятно, связано с развитием более значимой степени гломерулосклероза, подтвержденного серией повторных нефробиопсий [9]. Тяжелое течение IgA-нефропатии при патологии  $\alpha 3$ -,  $\alpha 4$ -,  $\alpha 5$ -цепей коллагена IV типа может быть обусловлено дефектом репарации поврежденной вследствие IgA-нефропатии ГБМ [15, 16], а также более выраженной степенью подоцитопении – основного фактора, определяющего тяжесть гломерулонефрита и прогрессирование синдрома Альпорта [17–19].

К значимому результату нашей работы можно отнести демонстрацию эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентки со СРНС на фоне сочетанного заболевания почек с развитием полной клинико-лабораторной ремиссии нефротического синдрома. Это показывает, что выявление генетических вариантов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* у пациентов не является противопоказанием к иммуносупрессивной терапии IgA-нефропатии [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило, что IgA-нефропатия встречается приблизительно у 3% пациентов с синдромом Альпорта.

Синдром Альпорта, вероятно, предрасполагает не к развитию IgA-нефропатии, а является фактором риска более тяжелого течения гломерулонефрита.

Основными ограничениями данного исследования являются: малая выборка и небольшой срок катamnестического наблюдения за пациентами.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- 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: 961–970. doi: 10.1093/ndt/gfv32
- Yao T, Udwan K, John R et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(2):213–223. doi: 10.2215/CJN.08750718
- Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodotNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614
- Савенкова НД, Чахалян МИ. Клинико-генетические особенности и стратегия терапии наследственного врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2019;23(5):17–28. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
- Savenkova ND, Chakhalian MI. Clinical-genetic features and therapy strategy of hereditary congenital and infantile nephrotic syndrome in children (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):17–28 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-17-28
- Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(2):142–151. doi: 10.1056/NEJMoa1806891
- Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrol Dial Transplant* 2021; Feb 3; gfab019. doi: 10.1093/ndt/gfab019
- 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
- Stapleton CP, Kennedy C, Fennelly NK et al. An Exome sequencing study of 10 families with IgA nephropathy. *Nephron* 2020; 144:72–83. doi: 10.1159/000503564
- Cambier A, Robert T, Hogan J et al. Rare collagenous heterozygote variants in children with IgA nephropathy. *Kidney Int Rep* 2021; 6(5):1326–1335. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.022
- Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al. International IgA Nephropathy Network. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med* 2019; 179(7):942–952. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600
- Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, Ngai C. A systematic literature review of the epidemiology, health-related quality of life impact, and economic burden of immunoglobulin A nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res* 2021; 8(2):36–45. doi: 10.36469/001c.26129
- Gibson J, Fieldhouse R, Chan MMY et al. Prevalence estimates of predicted pathogenic COL4A3–COL4A5 variants in a population sequencing database and their implications for Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 2273–2290. doi:10.1681/ASN.2020071065
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368:2402–2414. doi: 10.1056/NEJMra1206793
- Waldherr R, Rambauser M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:943–946. doi: 10.1093/ndt/4.11.943
- Masuda Y, Yamanaka N, Ishikawa A et al. Glomerular basement membrane injuries in IgA nephropathy evaluated by double immunostaining for  $\alpha 5(IV)$  and  $\alpha 2(IV)$  chains of type IV collagen and low-vacuum scanning electron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(3):427–435. doi: 10.1007/s10157-014-1008-8
- 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
- Lemley KV, Lafayette RA, Safai M et al. Podocytopenia and

disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61(4):1475–1485. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00269.x

18. 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; 7:11696. doi:10.1038/s41598-017-12064-5

19. Clark SD, Nabity MB, Cianciolo RE et al. X-Linked Alport dogs demonstrate mesangial filopodial invasion of the capillary tuft as an early event in glomerular damage. *PLoS One* 2016; 11(12):e0168343. doi: 10.1371/journal.pone.0168343

#### Сведения об авторах:

Аксенова Марина Евгеньевна, канд. мед. наук  
125412, Россия, Москва, ул.Талдомская, д. 2. НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, ведущий научный сотрудник. Тел.: (495) 4832183; E-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Проф. Столяревич Екатерина Сергеевна, д-р мед. наук  
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. ГБУЗ «ГКБ №52», патологоанатомическое отделение. Тел.: (499)1962011; E-mail: stolyarevich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0402-8348

Повилайтите Патриция Эдмундовна, д-р мед. наук  
344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. ГБУ Ростовское областное патологоанатомическое бюро. Тел.: (863)2220383; E-mail: pprovilaitite@ropab.net. ORCID: 0000-0002-0934-0349

#### About the authors:

Leading Researcher Marina E. Akseonova, MD, PhD  
Affiliation: 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya st, 2, build. Y.Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics at Pirogov Russian National Research Medical University, Nephrology department. Phone: (495)4832183; E-mail: maksyonova@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Prof. Ekaterina S. Stolyarevich MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 123182, Russia, Moscow, Pehotnaya st, 3, build. City Clinical Hospital №52, pathoanatomical department. Phone: (499)1962011; E-mail: stolyarevich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0402-8348

Paricia E. Povilaitite MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 344015, Russia, Rostov-on-Don, Blagodatnaya st., 170A, build. Rostov Region Pathoanatomical Bureau. Phone: (863)2220383; E-mail: pprovilaitite@ropab.net. ORCID: 0000-0002-0934-0349

**Вклад авторов:** Аксенова М.Е. – идея, сбор и обработка материала, написание статьи; Столяревич Е.С. – проведение морфологических исследований почечной ткани, написание и редактирование статьи; Повилайтите П.Э. – проведение морфологических исследований почечной ткани, подготовка иллюстраций, написание статьи.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 10.02.2022;  
одобрена после рецензирования 01.06.2022;  
принята к публикации 01.11.2022  
The article was submitted 10.02.2022;  
approved after reviewing 01.06.2022;  
accepted for publication 01.11.2022