

Разработчик:

МОО «Творческое объединение детских нефрологов»
ОСП-Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Ассоциация нефрологов

ПРОЕКТ

**клинических рекомендаций
по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей**

Рабочая группа:

Длин В.В. – д.м.н., профессор, нефролог
Игнатова М.С. – д.м.н., профессор, нефролог
Конькова Н.Е. – к.м.н., нефролог

2014 г.

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*.

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Нет градации» (НГ)	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2 Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
В	Средний	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
С	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
D	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Раздел 1. Введение, генетика, эпидемиология, патогенез

Рекомендация 1.1. Синдром Альпорта (СА, синоним: наследственный нефрит) – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген 4 типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения (НГ).

При СА так же редко наблюдается лейомиоматоз и измененные тромбоциты. Коллаген IV типа состоит из гетеротримеров, составленных из комбинаций 6-ти альфа цепей:

- альфа 3, 4 и 5 цепи в гломерулярных базальных мембранах (ГБМ);
- альфа 1 и 5 цепи в базальной мембране (БМ) капсулы Боумена и дистальной тубулярной БМ.

Гены COL4A1 и COL4A2 расположены на 13 хромосоме, COL4A3 и COL4A4 – на 2 хромосоме, COL4A5 и COL4A6 – на X хромосоме

Рекомендация 1.2. Синдром Альпорта – этиологически гетерогенное наследственное заболевание моногенной природы. Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: COL4A5, COL4A4, COL4A3. При классическом варианте СА мутация происходит в гене COL4A5, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq22.2), который кодирует $\alpha 5$ -цепь коллагена IV типа (НГ). Аутосомно-рецессивная форма синдрома Альпорта обусловлена мутацией генов COL4A3 и COL4A4, расположенных на хромосоме 2 и кодирующих соответственно $\alpha 3$ - и $\alpha 4$ -цепи коллагена этого типа. Аутосомно-доминантная форма СА сцеплена с генным локусом COL4A3-COL4A4.

Частота СА в популяции составляет 1:5000. Он служит причиной 1% всех случаев хронической почечной недостаточности (ХПН) в Европе. В 2,3% случаев почечная трансплантация проводится больным с СА. СА описан у представителей всех рас на всех континентах. Встречается СА очевидно чаще, чем о нем сообщается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, мутация которого его обуславливает. Частота различных вариантов СА (аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного) неодинакова в различных популяциях. По эпидемиологическим данным в России частота СА среди детской популяции составляла 17:100000 населения. При длительном наблюдении за членами семьи с СА было отмечено, что у женщин пожилого возраста, как и у представителей мужского пола, отмечается снижение функции почек.

Рекомендация 1.3. Генетическая диагностика важна, так как от характера и типа мутации зависит клинические проявления заболевания, скорость прогрессирования заболевания и возраст формирования терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) (1А).

Классификация СА в настоящее время проводится по типу наследования:

- X-сцепленный доминантный (классический);
- аутосомно-рецессивный;
- аутосомно-доминантный.

Около 80% в популяции составляют пациенты с X-сцепленным доминантным вариантом СА, около 15% – с аутосомно-рецессивным СА и около 5% – с аутосомно-доминантным СА.

При мутации COL4A5 выделяют более тяжелые варианты: делеции, нонсенс или сплайсинг мутации и более легкий вариант – миссенс мутация.

У лиц мужского пола с X-сцепленным доминантным вариантом СА заболевание имеет прогрессирующее течение: терминальная ХПН развивается у 50% в возрасте до 25 лет, у 90% – в возрасте до 40 лет и почти у 100% в возрасте до 60 лет. При делеции или нонсенс-мутации *COL4A5* риск развития терминальной ХПН в возрасте до 30 лет составляет 90%, при сплайсинг мутации – 70%, а при миссенс мутации – 50%. Важность определения типа мутации обосновывается выраженной фенотип-генотипической корреляцией, что важно для прогнозирования сроков оказания помощи (заместительная терапия) этим пациентам. В большинстве случаев сроки развития терминальной ХПН у мальчиков с X-сцепленным доминантным вариантом СА схожи с другими членами семьи мужского пола, что позволяет прогнозировать время наступления терминальной ХПН даже без определения генотипа. У женщин с X-сцепленным доминантным вариантом СА такой взаимосвязи наступления сроков терминальной ХПН не наблюдается, вероятно, из-за X-инактивации. Решение вопроса об активной терапии у женщин с X-сцепленным доминантным вариантом СА зависит от факторов риска прогрессирования: протеинурия, макрогематурия и нейросенсорная тугоухость.

Аутосомно-рецессивный СА связан с мутацией в обоих аллелях *COL4A3* или *COL4A4*. Генофенотипические корреляции не так выражены, но характерно развитие терминальной ХПН к 30-летнему возрасту.

Аутосомно-доминантный СА связан с мутацией в *COL4A3* или *COL4A4* и прогрессирует медленно и мало показаний для начала терапии в детском возрасте.

Раздел 2. Клиническая диагностика

***Рекомендация 2.1.** Для диагностики СА необходимо присутствие трех из пяти признаков: гематурия или летальный исход от ХПН в семье; гематурия и/или протеинурия в семье; специфические изменения БМ клубочков у больного при электронной микроскопии (ЭМ) биоптата; снижение слуха по данным аудиометрического исследования; врожденная патология зрения. Эти критерии обосновывают необходимость тщательного сбора данных о наличии однотипной клинической картины и летальных исходов от ХПН у кровных родственников, проведение электронно-микроскопического исследования нефробиоптатов, тщательное обследование пробанда и родственников для исключения нейросенсорной тугоухости и патологии зрения (наиболее характерно наличие лентиконуса) (НГ).*

У всех больных имеется бессимптомная микрогематурия; у девочек и маленьких мальчиков она может возникать периодически. Примерно в 50% случаев через 1-2 дня после респираторной инфекции появляется макрогематурия. У мальчиков часто наблюдается протеинурия, но у девочек она может быть слабой, проходящей или вообще отсутствовать. Ко второму десятилетию жизни протеинурия обычно прогрессирует, преимущественно у лиц мужского пола, нередко превышает 1 г/24ч и может сопровождаться нефротическим синдромом.

К внепочечным проявлениям СА относятся тугоухость и нарушения зрения. Двусторонняя нейросенсорная глухота, которая никогда не проявляется в ранние сроки после рождения, отмечается у 90% гемизиготных мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта, у 10% гетерозиготных девочек с X-сцепленным СА и у 67% больных с аутосомно-рецессивным синдромом. Вначале нарушается восприятие звуков высокой частоты, но постепенно больные перестают слышать обычную разговорную речь, и им приходится пользоваться слуховым аппаратом. Глазные нарушения выявляются у 30-40% больных с X-сцепленным СА и включают передний лентиконус (смещение центральной части хрусталика в переднюю камеру глаза), крапинки на желтом пятне и эрозии роговицы. В редких случаях наблюдается лейомиоматоз пищевода, трахеи, бронхов и женских наружных половых органов, а также изменение тромбоцитов. *Лейомиоматозом*

называется патологический процесс, характеристиками которого являются пролиферация гладких волокон мышц, в тканях и органах, которые содержат в норме гладкомышечную ткань.

Рекомендация 2.2. При аутосомно-рецессивных формах СА, а так же в части случаев аутосомно-доминантных, в том числе и при Х-сцепленных формах заболевания, этих признаков недостаточно и необходимо проведение молекулярно-генетического исследования (НГ).

Рекомендация 2.3. Электронно-микроскопическими критериями диагностики являются: истончение БМ, особенно ее средней пластинки *lamina densa*, одновременно наблюдается расщепление БМ и появление ее слоистости. При ЭМ биоптата почки одновременно с тонкими ГБМ выявляются утолщенные ГБМ с участками просветления, напоминающие пчелиные соты. БМ теряют свою структуру, внутри них появляются скопления тонкогранулярного вещества. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит тяжелая деструкция ГБМ с ее дальнейшим утолщением и дистрофией (НГ).

В норме моноклональные антитела к альфа3-цепи коллагена IV типа (МАВ3) и моноклональные антитела к альфа5-цепи коллагена IV типа (МАВ5) окрашивают всю толщину клубочковой базальной мембраны, а также базальную мембрану дистальных канальцев. В семьях с Х-сцепленным СА окрашивание на МАВ3 и МАВ5 отсутствует у мужчин и носит прерывистый характер у женщин. Такую картину можно наблюдать у 60-70% семей. У больных при аутосомно-рецессивном типе СА окрашивание на МАВ5 видно на базальной мембране Боуеновой капсулы и собирательных протоков, тогда как окрашивание на МАВ3 отрицательное.

Окрашивание МАВ3 в норме в коже не выявляется, тогда, как МАВ5 окрашивают эпидермальную базальную мембрану. Это окрашивание обычно отсутствует при Х-сцепленном СА у мужчин, тогда как у женщин выявляется сегментарная локализация антигена. У больных при аутосомно-рецессивном типе наследования окрашивание МАВ5 эпидермальной базальной мембраны является нормальным.

Рекомендация 2.4. Гематурия является наиболее ранним признаком СА. Микроальбуминурия, а в последующем протеинурия, выявляется в более поздний период и ее выраженность определяет скорость прогрессирования заболевания (НГ).

Рекомендация 2.5. Интерстициальный фиброз, как и при других гломерулопатиях, играет важную роль в прогрессировании СА. Поэтому меры направленные на предупреждение формирования и прогрессирования интерстициального фиброза при СА необходимо начинать в детском возрасте (НГ).

Раздел 3. Лечение

Рекомендация 3.1. Мальчикам с СА, связанным с мутацией *COL4A5*, которые имеют делецию, нонсенс или сплайсинг мутацию или имеют в семье случаи развития терминальной ХПН до 30 летнего возраста должна проводиться более ранняя и активная терапия снижающая протеинурию, что позволяет предотвратить повреждение эпителиальных клеток почечных канальцев и их атрофию и предупреждает развитие интерстициального фиброза (НГ).

Рекомендация 3.2. Цель антипротеинурической терапии снижение протеинурии менее 0,5 мг/мг креатинина или на 50%, если начальное значение протеинурии менее 1,0 мг/мг креатинина (НГ).

Рекомендация 3.3. Первой линией антипротеинурической терапии СА являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Используют рамиприл в

дозе 1-2 мг/м²/24ч, эналаприл в дозировке вдвое выше (2-4 мг/м²/24ч), лизиноприл, фозиноприл, квинаприл в дозировке вчетверо выше (4-8 мг/м²/24ч) (НГ).

Рекомендация 3.4. Второй линией антипротеинурической терапии СА являются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Используют лозартан в дозе 12,5 мг/м²/24ч, удваивая дозу каждые 3 месяца до достижения максимальной дозы (при отсутствии побочных эффектов) 50 мг/м²/24ч., ирбисартан – тройная доза лозартана (37,5 мг/м²/24ч), вальсартан – 1,5 доза лозартана (18,75 мг/м²/24ч) (НГ).

Комментарии

Осложнения терапии. Лечение проводится под регулярным контролем уровня калия. Повышение его уровня может быть связано с действием иАПФ или БРА и требует снижение дозы препарата на 50%, а при персистенции гиперкалиемии – полная отмена терапии.

В терминальной стадии ХПН выполняют гемодиализ или трансплантацию почки. Примерно у 5% больных, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной мембране клубочков, главным образом у лиц мужского пола с X-сцепленным синдромом, у которых ХПН достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста.

Раздел 4. Вторичная профилактика.

В семьях с X-сцепленной формой СА при известных мутациях возможна пренатальная диагностика, что крайне важно, если плод мужского пола.

Раздел 5. Перспективы в терапии СА.

Реальных перспектив разработки этиотропной терапии СА в настоящее время нет.

Библиография

1. Фокеева В.В. Наследственный нефрит. В кн.: Детская нефрология (руководство для врачей) /Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева Л.: Медицина, 1989.-с.244-256.
2. Atkin C.L., Gregory V.S., Border W.A. Alport syndrome. In.: Diseases of the kidney /Ed. R.W. Schrier, C.M. Cottschalk.- 4th ed.-Boston:Little,1989.
3. Bekheimia M.R., Reed B., Gregory M.C. et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2010; 21: 876-883.
4. Gross O., Netzer K.O., Lamberty R. et al. Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *Nephrol.Dial. Transp.* 2002;17:1218-1227.
5. Grunfield J-P., Noel L.H., Hafez S, Droz D. Renal prognosis in women with hereditary nephritis. *Clin Nephrol.* 1985;23:267-271.
6. Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I. et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2000; 11: 649-657.
7. Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I. et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and womans belonging to 195 families: a “European Community Alport Syndrome Concerted Action” study. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2003; 14: 2603-2610.
8. Pochet J.M., Bobrie G., Landais P. Et al. Renal prognosis in Alport’s and related syndromes: influence of the mode of inheritance. *Nephrol.Dial. Transp.* 1989;4:1016-1021.
9. Rheault M.N., Kren S.M., Hartich L.A. X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. *Nephrol.Dial. Transp.* 2010;25:764-769.
10. Rheault M.N. Women and Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(1): 41-46.