Долгополов Владимир Петрович[1], Голубинская Елена Петровна[2]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), студент 4 курса 2 медицинского факультета, группы 407-л2
Эл. почта: dolgopolov.sev@gmail.com
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, к.мед.н.
Эл. почта: missive@mail.com

Современные молекулярно-генетические теории патогенеза и методы диагностики синдрома Альпорта у детей

Аннотация. Синдром Альпорта (наследственный нефрит) – наследственная болезнь, которая обусловлена генетической мутацией и проявляется гломерулопатией, протекающей с гематурией (возможно с появлением белка в моче), постепенным снижением выделительной функции почек, в итоге переходящим в хронической почечную недостаточность. Заболевание сопровождается прогрессирующей глухотой и нарушениями со стороны зрения.
Ключевые слова: синдром Альпорта, наследственный нефрит, гематурия, иммуногистохимия, молекулярная генетика, дети.

По современным представлениям, группа наследственных нефропатий, включающих в себя синдром Альпорта, а также болезнь тонких базальных мембран и С3-гломерулонефрит, имеют схожий патогенез, в основе которого лежит генетическая мутация. Анализируя результаты статистических подсчетов, на сегодняшний день частота встречаемости синдрома Альпорта в популяции составляет 1:5000. Однако имеет место недостаточная диагностика данной патологии, связанная с выраженностью полиморфизма в симптоматике из-за различной экспрессии в гене, подверженном мутации[1]. 1% от всех причин, приведших к хронической почечной недостаточности (ХПН) является данный синдром. В России по результатам эпидемиологических исследований частота данного заболевания составляет 17:100000 детского населения[2].

По современной классификации принято выделять три варианта заболевания, в зависимости от типа наследования.
I вариант – доминантный, сцепленный с Х-хромосомой тип наследования. Классический вариант, проявлением которого является поражение базальных мембран клубочков, органов зрения и Кортиева органа. В клинике преобладает гематурия, а также имеются признаки постепенного снижения зрения и нарушений слуха. Течение нефрита прогрессирующее с развитием ХПН [3].
II вариант - аутосомно-доминантный
III вариант - аутосомно-рецессивный.

В преобладающем большинстве случаев (около 80%) встречается первый тип течения, характеризующийся Х-сцепленным доминантным типом наследования, с преимущественным проявлением у мужчин. Однако выявлены также случаи наличия данной патологии у девочек, но клиническая картина была менее выражена, а

симптомы стерты [4]. По данным исследований 70-х годов из 200 новорожденных с выявленным синдромом Альпорта на аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы приходилось соответственно по 16% и 6% [5].

В основе синдрома Альпорта лежит патология синтеза коллагена IV типа. Как известно, белки коллагена состоят из трех мономеров, образующих так называемые протомеры. Изучены три разновидности протомеров: a1a1a2, a3a4a5, a5a5a6. Альфа-3,4,5 цепи коллагена расположены в гломерулярных базальных мембранах. Также коллаген IV типа является основой базальных мембран в капсуле Боумена, является составной частью кохлеарного аппарата и хрустальная глаза, патология которых и будет выявлять в клинической картине данного заболевания [6].

Генетической основой развития наследственного нефрита являются мутации в генах альфа-цепей коллагена IV типа. Существует шесть генов, кодирующих цепи с альфа-1 по алфьа-6 соответственно. При этой патологии мутация происходит в одном из генов: COL4A3, COL4A4, COL4A5. В классическом своем проявлении болезни происходит мутация гена COL4A5, который расположен на длинном плече Х-хромосомы, в локусе Xq22.3. В зависимости от типа мутации выделяют более тяжелые формы, такие как делеция, нонсенс-мутация, сплайсинг мутация, а также более легкий вариант течения при миссенс-мутации. По связи с различными типами мутаций и различной протяженностью (встречались также точечные мутации, мононуклеотидные замены аминокислотных последовательностей) выявляется достаточно широкая вариативность в клиническом проявлении болезни [7]. В среднем при прогрессирующем течении болезни терминальная стадия ХПН развивается в возрасте до 25 лет у 50% больных, к 40 годам у 90%, и в 100% случаев терминальная стадия ХПН развивается к 60 годам [8].

Гены COL4A3 и COL4A4 расположены во 2 хромосом, в локусе 2q36, и при мутации возникает аутосомная форма заболевания. При аутосомно-рецессивном типе наследования терминальная стадия ХПН развивается уже к 30 годам.

Аутосомно-доминантный тип наблюдается гораздо реже, и возникает при мутации в генах COL4A3 или COL4A4 проявляется более благоприятным течением. Болезнь прогрессирует медленно, хроническая почечная недостаточность не развивается [9].

Таким образом, тактика ведения таких пациентов во многом зависит от выявленного типа генетического нарушения. В таком случае не достаточным является только выявление клинической картины данного заболевания. Намного более точными будут методы иммуногистохимической диагностики, а также генетическая диагностика, которая является важным прогностическим показателем в течении синдрома Альпорта, позволяющая на самых ранних этапах выявить наиболее быстропрогрессирующие варианты течения и предложить соответствующую и своевременную терапию.

Клиническая картина проявляется периодической гематурией у всех пациентов, которая ухудшается при инфекционных заболеваниях. Иногда может сопровождаться протеинурией, которая в начале заболевания не превышает 1г/сутки, однако по мере прогрессирования процесса может нарастать. Предположить синдром Альпорта и дифференцировать с почечной патологией позволяет сбор наследственного анамнеза. При наличии в семье гематурии у ближайших родственников, или уже ранее диагностированного наследственного нефрита, можно предположить последующее прогрессирование заболевания у данного пациента [10].

К внепочечным симптомам заболевания относятся нарушения слуха и зрения, выявляющиеся обычно к 6-7 годам, когда дети идут в школу и это становится наиболее заметно. Однако в редких случаях глухота может являться первым симптомом заболевания, предшествуя мочевому синдрому. Глухота обычно двусторонняя, имеет нейросенсорную природу, и постепенно прогрессирует. В младшем возрасте снижается восприятие высокочастотных звуков, а в дальнейшем ребенок не может услышать обычную разговорную речь, и приходится пользоваться слуховые аппаратом. Данный симптом подтверждается данными аудиометрии.

Со стороны органов зрения выявляются следующие нарушения: снижение остроты зрения в 66,7% случаев, передний лентиконус (конусовидное выпячивание центрального участка хрусталика вперед) - в 37,8%, пятна на сетчатке - в 22,2%, катаракта - в 20%. Результаты исследований доказывают наличие у членов семей с уточненным диагнозом патологических изменений на сетчатке, которые проявляются в виде перимакулярных, белесоватых пятен. Они были расположены билатерально от макулы, имели округлую или овальную форму [11].

Также врач может выявить наличие симптомов интоксикации, отеков почечного генеза, бледность кожных покровов, артериальную гипотонию, снижение мышечного тонуса [12]. Однако эти симптомы не являются специфическими, поэтому для уточнения диагноза требуется более точные методы и необходимо проведение дополнительных исследований.

Одним из перспективных методов диагностики в настоящее время является иммуногистохимическое исследование нефробиоптата, для выявления мономеров коллагена IV типа. В данном методе используются антитела анти-COL4A3 в разведении 1:200, и анти-COL4A5 в разведении 1:2000. В нормальной почечной ткани эти антитела связываются с субъединицами коллагена в базальной мембране капилляров клубочка, канальцев и капсулы Шумлянского-Боумена. При Х-сцепленном типе наследования у мальчиков выявляется отрицательный результат окрашивания с антителами к а3 и а5 мономерам коллагена. У девочек же выявляется некоторая вариабельность и прерывистость в окрашивании в различных участках, так называемая мозаичность. При аутосомном варианте заболевания у обоих полов наблюдается отсутствие реакции в базальной мембране клубочков к обоим антителам. Однако в капсуле и канальцах сохраняется окрашивание а5 мономеров.

Таким образом, иммуногистохимическое исследование позволяет нам не только точно установить диагноз, но и классифицировать заболевание и уточнить тип наследования [13].

В настоящее время наиболее передовым и современным способом диагностики наследственных болезней являются методы генетического тестирования.

Молекулярно-генетическое секвенирование гена COL4A5 в Х-хромосоме по всем 58 экзонам позволяет выявить любые патогенные мутации, приведшие к нарушению посттрансляционной сборки протомеров коллагена.

Изучение генов COL4A3 и COL4A4 позволило выявить аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные варианты болезни. В литературе имеются данные, что экзоны этих генов содержат двунаправленный промотор, который запускает считывание информации обоих генов в противоположных направлениях. При этом в зависимости от местоположения синтезируемого коллагена, изменяется и место начала транскрипции. Место старта для генов COL4A3 и COL4A4 находятся

на расстоянии 5 пар нуклеотидов друг от друга. Такое близкое расположение в генах с общим двунаправленным промотором обычно характеризуется коэкспрессией. С этим связано вовлечение обоих этих генов при аутосомном типе заболевания.

Заключение. Начиная с 1927 года, когда доктор Cecil A. Alport впервые описал данное заболевание у одной семьи, и до нынешнего времени продолжается изучение этой патологии. На сегодня мы имеем практически полностью расшифрованный патогенез болезни. Однако даже это не позволяет в полной мере обеспечить своевременное лечение всем пациентом. Это обусловлено с одной стороны недостаточной диагностикой, вследствие полиморфизма в фенотипическом проявлении болезни. Специфическим является лишь гематурический синдром, а в проявлении внепочечных симптомов связанных с органами зрения и слуха можем наблюдать определенную вариативность даже в рамках одной семьи. Еще сильнее врачей запутывает наличие общих симптомов, заставляющих проводить дифференциальный диагноз как с почечными заболеваниями, такими как гематурическая форма гломерулонефрита, так и с другой наследственной патологией: болезнь тонких базальных мембран, изолированный С3-гломерулонефрит (CFHR5 нефропатия). Данные трудности диагностики в значительной мере позволяет преодолеть современный метод молекулярно генетического тестирования. Огромный вклад для медицинского общества был сделан в 2013 году, когда ряд экспертов опубликовали гайдлайн по диагностике и лечению синдрома Альпорта. Эта статья состояла из 18 рекомендаций, включающих указания к обязательному генетическому тестированию, как золотому стандарту диагностики; необходимости в обследовании всех членов семьи с Х-сцепленным типом [14]. Поэтому обязательным на этапе диагностики является медико-генетическое консультирование в семье, с подозрением на синдром Альпорта. В случае подтверждения диагноза необходимо проведение молекулярного исследования даже у здоровых детей, которые возможно стали носителями мутации.

Однако, даже зная патогенез заболевания, специфической терапии для него нет. В настоящее время используется лишь симптоматическая терапия, которая улучшает состояние пациентов и оттягивает время развития терминальной стадии ХПН. Таким образом, вопрос о создании эффективной патогенетической терапии наследственного нефрита остается открытым и весьма актуальным на сегодняшний день.

Список литературы:

1. Клембовский А.И. Анатомо-гистологическая характеристика почек у детей. Клиническая патоморфология нефропатий. / А.И. Клембовский // Детская нефрология. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева. - Ленинград: Медицина 1989. –С. 27—59.
2. Вельтищев Ю.Е. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий)/ Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. - Москва: 1996; 61с.
3. Bekheimia M.R. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome / Bekheimia M.R., Reed B., Gregory M.C. et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – №21. – С. 876-883.
4. Rheault M.N. Women and Alport syndrome / Rheault M.N. // Pediatric Nephrology. – 2012. - №27. – С. 41-46.

5. Фокеева В.В. Наследственный нефрит / Фокеева В.В. // Детская нефрология (руководство для врачей) / Под ред. М.С. Игнатовой, Ю.Е. Вельтищева. – Ленинград: Медицина, 1989. – С. 244-256.
6. Игнатова М.С. Наследственный нефрит (синдром Альпорта) / Игнатова М.С., Цаликова Ф.Д. // Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – Москва: Медицина, 2000. – С. 340—345.
7. Шагам Л.И. Молекулярно-генетические основы патогенеза синдрома Альпорта / Шагам Л.И., Шенцева Д.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. - №6. – С. 25-28.
8. Jais J.P. 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 / Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I. et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2003. - №14. – С. 2603-2610.
9. Storey H. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome / Storey H., Savige J., Sivakumar V. et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. - №19. – С. 45-48.
10. Игнатова М.С. Клинические проявления прогрессирования наследственного нефрита в детском возрасте и возможности ренопротективного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Игнатова М.С., Конькова Н.Е., Курбанова Х.И. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. - №1. – С. 31—36.
11. Pochet J.M. Renal prognosis in Alport’s and related syndromes: influence of the mode of inheritance / Pochet J.M., Bobrie G., Landais P. Et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1989. - №4. – С. 1016-1021.
12. Игнатова М.С. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией / Игнатова М.С., Длин В.В. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - №3. – С. 82-90.
13. Савош В.В. Метод иммуногистохимической диагностики наследственного нефрита синдрома Альпорта / Савош В.В., Летковская Т.А., Черствый Е.Д. и др. – Минск, 2013. – [7] с. – (Инструкция по применению/ УО: «БГМУ»; №168-1112).
14. Savige J. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy / Savige J., Gregory M., Gross O. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. - №24. – С. 364-75.