

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ НЕФРОПАТИИ (СИНДРОМ АЛЬПОРТА)

Поселюгина О.Б., Коричкина Л.Н., Комарова П.М., Тройникова С.А.

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, e-mail: poselubina@mail.ru*

В России частота синдрома Альпорта среди детей составляет 17:100000 населения. В 2,3% случаев почечная трансплантация проводится больным с синдромом Альпорта. При длительном течении данного заболевания отмечается снижение функции почек, страдает качество жизни пациентов, возрастает потребность в лечении заместительной почечной терапией, происходит рост инвалидизации и затрат государства на лечение. Цель работы – демонстрация клинического примера заболевания синдромом Альпорта для его своевременной диагностики, лечения, а также расширения знаний врачей-терапевтов о данной патологии. Проведен анализ современной медицинской литературы, клинических рекомендаций по ведению пациентов с синдромом Альпорта и хроническим гломерулонефритом, представлено собственное наблюдение синдрома Альпорта. Представлены два клинических случая синдрома Альпорта у родных братьев. Продемонстрирована этапность появления клинико-лабораторной симптоматики с течением времени, отражена быстрота развития хронической болезни почек, проанализированы подходы к диагностике, лечению и профилактики. Диагностические исследования при синдроме Альпорта должны включать нефробиопсию и молекулярно-генетический анализ с целью выявления мутаций генов COL4 или CFHR5. Своевременная диагностика, всесторонняя поддержка больных, страдающих синдромом Альпорта, могут существенно улучшить прогноз данного заболевания.

Ключевые слова: синдром Альпорта, хронический гломерулонефрит гематурическая форма, клиническое наблюдение

## CLINICAL CASE OF HEREDITARY NEPHROPATHY (ALPORT SYNDROME)

Poselyugina O.B., Korichkina L.N., Komarova P.M., Troynikova S.A.

*FGBOU VO "Tver State Medical University Ministry of Health of Russia", Tver, e-mail: poselubina@mail.ru*

In Russia, the frequency of Alport syndrome among children is 17:100,000 of the population. In 2.3% of cases, kidney transplantation is performed in patients with Alport syndrome. With a long course of this disease, there is a decrease in kidney function, the quality of life of patients suffers, the need for treatment with renal replacement therapy increases, there is an increase in disability and government costs for treatment. The aim of the work is to demonstrate a clinical example of the disease with Alport syndrome for its timely diagnosis, treatment, as well as to expand the knowledge of therapists about this pathology. The analysis of modern medical literature, clinical recommendations for the management of patients with Alport syndrome and chronic glomerulonephritis is carried out, the own observation of Alport syndrome is presented. Two clinical cases of Alport syndrome in siblings are presented. The phasing of the appearance of clinical and laboratory symptoms over time is demonstrated, the rapidity of the development of chronic kidney disease is reflected, approaches to diagnosis, treatment and prevention are analyzed. Diagnostic studies for Alport syndrome should include nephrobiopsy and molecular genetic analysis to identify mutations of the COL4 or CFHR5 genes. Timely diagnosis, comprehensive support for patients suffering from Alport syndrome can significantly improve the prognosis of this disease.

Keywords: Alport syndrome, chronic glomerulonephritis hematuric form, clinical observation

Сегодня мировое сообщество столкнулось с серьезной проблемой, имеющей общемедицинское и социально-экономическое значение – пандемией нефрологических заболеваний, из года в год уносящих жизни миллионов людей [1]. Среди них наследственные заболевания приобретают важное значение вследствие широкой распространенности.

Синдром Альпорта (наследственный нефрит) представляет неиммунную генетически детерминированную гломерулопатию, обусловленную мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией,

прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающуюся с патологией слуха и зрения [2].

По эпидемиологическим данным в России частота синдрома Альпорта среди детей составляет 17:100000 населения. При длительном течении данного заболевания отмечается снижение функции почек [3], страдает качество жизни пациентов, возрастает потребность в лечении заместительной почечной терапией, происходит рост инвалидизации и затрат государства на лечение [4]. Так, в 2,3% случаев почечная трансплантация проводится больным с синдромом Альпорта [3]. По международной классификации болезней этой патологии присвоена рубрика N07 – наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках [5].

Известно, что основным проявлением синдрома Альпорта является хронический прогрессирующий гломерулонефрит, приводящий к развитию хронической болезни почек (ХБП), в том числе у женщин с X-сцепленным вариантом наследования.

Сегодня хорошо известны три основных варианта наследования синдрома Альпорта: первый - X-сцепленный, обусловленный мутациями в гене COL4A5; второй – аутосомно-рецессивный, связанный с вариантами в генах COL4A3 или COL4A4; третий – аутосомно-доминантный. X-сцепленный синдром Альпорта характеризуется более тяжелой клинической картиной у мужчин с прогрессирующим течением нефропатии, неизбежно приводящей к развитию терминальной почечной недостаточности, а также таким внепочечным проявлением, как нейросенсорная тугоухость [3, 6, 7].

Дебют синдрома Альпорта приходится на детский возраст, когда примерно спустя 1-2 дня после перенесённой респираторной инфекции возникает макрогематурия. У мальчиков ко второму десятилетию жизни протеинурия обычно прогрессирует, может сопровождаться нефротическим синдромом [1]. Характерна так же артериальная гипертензия, нейросенсорная тугоухость, ретинопатия.

Позволяет поставить диагноз синдрома Альпорта исследование биоптата почек, молекулярно-генетическое исследование, аудиометрия.

Терапия данного заболевания направлена на снижение протеинурии. Это, в свою очередь, позволяет профилактировать повреждение эпителиальных структур почечных канальцев и их атрофию [3] и тормозит прогрессию ХБП. Первой линией антипротеинурической терапии синдрома Альпорта выступают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) [3], второй линией – блокаторы рецепторов ангиотензина. [3].

Таким образом, представляется актуальным изучение клинико-лабораторно-инструментальных особенностей синдрома Альпорта с целью его своевременной

диагностики, подбора эффективной терапии, направленной на сохранение почечной функции при данной патологии.

Цель работы – демонстрация клинического примера заболевания синдромом Альпорта для его своевременной диагностики, лечения, а также расширения знаний врачей-терапевтов о данной патологии.

Проведен анализ современной медицинской литературы, клинических рекомендаций по ведению пациентов с синдромом Альпорта и хроническим гломерулонефритом, представлено собственное наблюдение синдрома Альпорта на примере двух клинических случаев пациентов, которые являлись родными братьями.

### **Первый клинический случай**

Пациент Ф.С.С., 2000 года рождения, в возрасте 22 лет был госпитализирован 07.06.2021 в нефрологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) «Областная клиническая больница» Тверской области. На момент обращения предъявлял жалобы на выраженную общую слабость.

Со слов матери известно, что с раннего детства у ребенка отмечались эпизоды появления мочи бурого цвета, к врачам не обращалась. В возрасте 7 лет, после перенесённого острого респираторного заболевания, у ребенка появились отёки на лице, боли в животе без чёткой локализации. При обследовании по месту жительства выявлена микрогематурия, в связи с чем, пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области Детская областная клиническая больница (ГБУЗ «ДОКБ») для уточнения диагноза. По данным обследования был выявлен хронический гломерулонефрит в гематурической форме.

В августе 2014 года пациент обследовался в Федеральном государственном автономном учреждении (ФГАУ) «Национальный медицинский исследовательский центр Здоровья детей» Минздрава России, где была выполнена диагностическая нефробиопсия, и верифицирован синдром Альпорта, установлено наличие патологии коллагена IV типа.

В дальнейшем, были неоднократные госпитализации в отделение нефрологии данного центра, где проводилась нефропротективная терапия (использовались препараты группы и-АПФ, дилипиридабол). Азотовыделительная функция почек была сохранена.

По достижению совершеннолетия, пациент был передан под наблюдение во взрослую лечебную сеть, в сентябре 2019 года по лабораторным показателям – протеинурия следовая, умеренная эритроцитурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 94,8 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Настоящая госпитализация связана с необходимостью стационарного обследования, уточнением диагноза, коррекции лечения.

Из истории жизни известно, что у мальчика имелась отягощённая наследственность по

заболеванию почек. У матери ребенка отмечалась постоянная эритроцитурия с протеинурией в сочетании со снижением слуха. Такие же симптомы заболевания имелись у старшего брата пациента. Дядя по материнской линии получал лечение программным гемодиализом по поводу терминальной ХБП.

На момент госпитализации объективное состояние пациента было удовлетворительным. Телосложение правильное. Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности, видимые слизистые розовые. Периферических отёков не было. Частота дыхательных движений 16 в 1 минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд. в 1 мин, артериальное давление (АД) 110 и 60 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Почки не пальпировались. Диурез сохранён до 1,6 л при выпиваемой жидкости около 1,8 л.

Для уточнения диагноза пациенту было проведено лабораторно-инструментальное обследование.

Микробиологическое исследование мочи не выявило роста микрофлоры.

В общем анализе мочи – мутная, реакция щелочная, протеинурия до 1,52 г/л, макрогематурия, слизь ++.

Суточная протеинурия составила 1,20 г/сутки.

В биохимическом анализе крови отмечалась гиперхолестеринемия (4,38 ммоль/л), остальными показателями находились в пределах нормы: общий белок составил 72,9 г/л, С – реактивный белок – 0,4 мг/л, креатинин – 82,6 мкмоль/л, мочевины – 5,66 ммоль/л, мочевиная кислота – 263,1 мкмоль/л, калий – 5,0 ммоль/л, СКФ – 117,24 мл/мин, альбумин – 40,0 г/л.

Показатели коагулограммы соответствовали нормальным значениям: международное нормализованное отношение (МНО) – 1,06 ед, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) – 26,7 с, протромбиновый индекс (ПТИ) – 86,3%, протромбиновое время – 11,4 с, фибриноген – 2,67 г/л.

По данным электрокардиографического исследования – ритм синусовый, вертикальное направление электрической оси сердца, синдром ранней реполяризации желудочков.

Результаты абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) патологии не выявили.

По данным УЗИ почек – изменения в обеих почках одинаковые, размеры правой почки 118 x 47 мм, левой – 114 x 55 мм. Контуры неровные, нечёткие. Паренхима толщиной 15-17 мм, повышенной эхогенности, зернистой структуры, на этом фоне выделяются пирамидки в виде гипоехогенных образований округлой формы. Центральный эхокомплекс умеренно деформирован. Признаков нарушения оттока мочи и наличия конкрементов не определяется.

Мочеточники не дифференцируются. Заключение: диффузные изменения в паренхиме почек.

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных был поставлен клинический диагноз:

N07.9 Наследственная нефропатия, неуточнённое изменение. Синдром Альпорта (патология коллагена IV типа). Хронический гломерулонефрит, изолированный мочевого синдрома. Хроническая болезнь почек С1 А2.

Пациенту было назначено лечение: лизиноприл 0,0025 мг 2 раза в день, внутрь.

На фоне проводимого лечения уменьшилась общая слабость, в анализах мочи уменьшилась протеинурия до 1,0 г/л и выраженность гематурии, СКФ была в прежних значениях. Пациент был выписан из стационара с рекомендациями: диета с ограничением потребления поваренной соли, прием внутрь Курантила по 0,05 мг 3 раза в день в течение 3-х месяцев, лизиноприла 0,0025 мг утром ежедневно и наблюдение нефролога амбулаторно с контрольным осмотром через 3 месяца.

### **Второй клинический случай**

Больной Ф.Я.С., 1999 года рождения, в марте 2018 года обследовался и получал лечение на базе нефрологического отделения ГБУЗ ОКБ Тверской области. На момент обращения предъявлял жалобы на умеренно выраженную общую слабость.

Из анамнеза известно, что с раннего детства у больного отмечались эпизоды появления бурой мочи, наблюдался у педиатра по месту жительства.

В возрасте 9 лет, на фоне перенесённой острой респираторной вирусной инфекции, появились и стали нарастать отёки на лице и нижних конечностях, по этому поводу обследовался в Областной детской клинической больнице, где впервые была выявлена протеинурия до 1,35 г/л с гематурией. Был диагностирован хронический гломерулонефрит, назначена нефропротективная (препараты группы и-АПФ) и симптоматическая терапия.

Далее, в 2014 и 2015 годах проходил стационарное обследование и лечение в нефрологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр Здоровья детей» Минздрава России, был установлен диагноз – наследственная нефропатия. Учитывая, что заболевание протекало в латентной форме, диагностическая нефробиопсия не проводилась, корректировалась нефропротективная терапия.

В течение последнего месяца стала нарастать общая слабость и протеинурия в связи с чем пациент был госпитализирован в стационар для уточнения функционального состояния почек, степени выраженности протеинурии, исключения нефротического синдрома.

На момент госпитализации общее состояние пациента расценивалось как удовлетворительное. Правильного телосложения и удовлетворительного питания. Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности, видимые слизистые розовые.

Периферических отёков не было. Аускультативно дыхание везикулярное, без хрипов. Частота сердечных сокращений 80 в 1 минуту. Артериальное давление 130 и 80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Почки не пальпируются. Диурез сохранён до 1,6 л при выпиваемой жидкости около 2,0 л.

Проводилось лабораторно-инструментальное обследование. В клиническом анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 123 г/л, ускорение СОЭ – 48 мм/час.

В общем анализе мочи – мутная, реакция щелочная, протеинурия до 1,70 г/л, микрогематурия (эритроциты до 8-10 в поле зрения).

Суточная протеинурия составила 1,60 г/сутки.

В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение общего холестерина до 5,95 ммоль/л, холестерина ЛПВП – 1,37 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 4,06 ммоль/л, увеличение мочевины крови до 12,35 ммоль/л, креатинина - до 173,3 мкмоль/л, мочевой кислоты – до 579,5 мкмоль/л, снижение общего белка крови до 56,4 г/л, снижение СКФ до 47,16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и альбумина до 36,6 г/л, калий находился в пределах нормальных значений – 4,80 ммоль/л.

Учитывая, снижение уровня общего белка, альбумина крови, повышение холестерина, умеренную протеинурию при отсутствии отеков, был диагностирован неполный нефротический синдром.

В коагулограмме при поступлении: снижение АПТВ (24,1 с).

Электрокардиография патологии не выявила.

Результаты ультразвукового исследования почек выявили диффузные изменения почечной паренхимы.

Был поставлен клинический диагноз:

Основной: N03.0 Гломерулонефрит хронический, неполный нефротический синдром.

Наследственная нефропатия.

Осложнения основного заболевания: Хроническая болезнь почек S3aA3.Гиперурикемия.

Согласно поставленному диагнозу, было проведено лечение: эналаприл 0,010 мг внутрь ежедневно, пентоксифиллин 10,0 в/в капельно в 250 мл физиологического раствора №10, аллопуринол 100 мг внутрь, аторвастатин 20 мг внутрь.

Лечение было эффективным, что выражалось в виде улучшения общего самочувствия и лабораторных показателей. В биохимическом анализе крови было отмечено снижение уровней мочевой кислоты до 512,9 мкмоль/л, креатинина до 163,3 мкмоль/л и мочевины до 9,76, увеличение СКФ до 50,68 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Пациент был выписан с рекомендациями: диета с ограничением соли и белка, эналаприл 0,005 внутрь 2 раза в день ежедневно, кетоаналоги аминокислот (Кетостерил) по 3

таблетки 3 раза в день во время еды постоянно, аторвастатин 0,02 мг на ночь, аллопуринол 0,1 внутрь, контроль лабораторных показателей и консультация нефролога через 3 месяца.

Отличительной особенностью данных клинических случаев является то, что заболевания у родных братьев носят наследственный характер. Присутствие протеинурии с гематурией в анализах мочи у матери, позволяет предположить наличие у нее хронического гломерулонефрита, протекающего в латентной форме, а снижение слуха косвенно свидетельствует о синдроме Альпорта. Это же заболевание у родного дяди пациентов могло привести к развитию терминальной ХБП, по поводу которой он лечится программным гемодиализом.

В первом клиническом случае синдром Альпорта был подтвержден данными нефробиопсии. Была выявлена патология коллагена 4 типа. Во втором клиническом случае – биопсия не проводилась, поскольку заболевание протекало в латентной форме и не требовало назначения иммуносупрессивной терапии.

Известно, что у обоих братьев с детства наблюдались эпизоды появления мочи бурого цвета, свидетельствующие о макрогематурии. Развернутые проявления заболевания появились в младшем школьном возрасте после перенесённой острой респираторной вирусной инфекции, которые проявились отёчным синдромом, постоянной протеинурией с гематурией.

Второй клинический случай показывает, что заболевание может трансформироваться из латентной формы в нефротическую. За 20 лет течения болезни начинает формироваться ХБП, в нашем случае это 3а стадия (СКФ 47 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>), которая требует усиления нефропротективной стратегии с учетом назначения малобелковой диеты, кетоаналогов аминокислот, контроля за развитием осложнений.

Таким, образом, данные клинические случаи демонстрируют развитие болезни – наследственной нефропатии в динамике на протяжении десятка лет. Клинические примеры отражают последовательность появления клинико-лабораторных симптомов: в начале была изолированная гематурия, затем присоединилась протеинурия, далее нефротический синдром и ХБП. В будущем, старший брат – это кандидат на лечение заместительной почечной терапией.

Важным направлением лечения синдрома Альпорта является своевременная адекватная антипротеинурическая терапия, назначение статинов, диагностика и лечение ХБП и ее осложнений, дабы замедлить прогрессию почечной недостаточности.

Приводя данные клинические примеры, хотелось акцентировать внимание на синдроме Альпорта, который протекает в большинстве случаев латентно, без экстраренальных проявлений, но несмотря на это, так же, как и другие заболевания почек, приводит к развитию

ХБП, особенно когда к гематурии присоединяется протеинурия – мощный фактор прогрессии нефросклероза. Чем раньше диагностировано данное заболевание, в том числе проведена нефробиопсия, молекулярно-генетическое исследования, тем раньше будет назначена нефропротективная терапия, тем медленнее темпы прогрессирования ХБП. Синдром Альпорта протекает благоприятно при наличии изолированной гематурии, при присоединении протеинурии прогноз ухудшается [2]. Можно полагать, что расширение врачебных представлений о данной патологии, позволит своевременно назначать лечение.

### **Заключение**

Проведение дифференциального диагноза микрогематурии в раннем детском возрасте при синдроме Альпорта (как X-сцепленном, так и аутосомно-рецессивном) и других формах семейной гематурии с криптогенной этиологией представляет собой очень сложную задачу с диагностической точки зрения.

В связи с этим диагностические исследования должны включать нефробиопсию и молекулярно-генетический анализ с целью выявления мутаций генов COL4 или CFHR5. Данные исследования должны быть проведены не только больному, но также его родителям и сибсам.

Своевременная диагностика, всесторонняя поддержка больных, страдающих синдромом Альпорта, могут существенно улучшить прогноз данного заболевания.

### **Список литературы**

1. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления // Нефрология. 2021. № 3. С. 75-83.
2. Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 3. С. 82-90.
3. Длин В.В., Игнатова М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей // Нефрология. 2015. № 3. С. 86-89.
4. Сигитова О.Н. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике рецидивов гломерулонефритов на амбулаторном и госпитальном этапах // Вестник современной клинической медицины. 2016. № 9. С.130-137.
5. Фалалеева С.О., Ильенкова Н.А., Анциферова Л.Н., Красовская Н.В., Лобанова С.М., Бекузаров С.С. Основополагающие принципы диагностики гломерулопатий в детском возрасте в практике врача-педиатра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 123. № 8. С. 130-133.
6. Jais J.P, Knebelmann B., Giatras I. 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. SocNephrol.* 2003. V. 14. no. 10. P. 2603–2610.

7. Savage J, Colville D, Rheault M et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin. J. Am. SocNephrol.* 2016. V. 11. no. 9. P. 1713–1720.