

Наследственный гломеруло нефрит (синдром Альпорта)



Наследственный нефрит
(Синдром Альпорта) -
наследственное заболевание,
характеризующееся
поражением почек с
изменениями мочевого осадка
(гематурия , протеинурия ,
лейкоцитурия , бактериурия),
нарушениями слуха . Иногда
наблюдаются пороки развития
почек, органов зрения.



стерілуі

біл бертпе

Жалпы жағдайынан
бұзылуымен





- В 1927 г. А Alport впервые выявил тугоухость у нескольких родственников с гематурией В 1972 г. у больных с наследственной гематурией при морфологически исследовании почечной ткани Hinglais et al. выявили неравномерное расширение и расслоение гломерулярных базальных мембран. В 1985 г. была идентифицирована генетическая основа наследственного нефрита - мутация в гене коллагена IV типа (Fiengold et al., 1985).



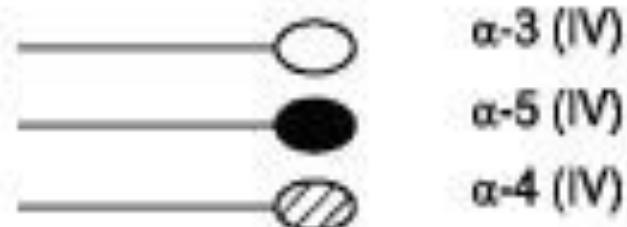
- **Эпидемиология** Распространенность синдрома Альпорта составляет 1 случай на 5000 населения. В Германии синдром Альпорта диагностируется при 17 из 1000 нефробиопсий, 3% случаев хронической почечной недостаточности у детей связано с синдромом Альпорта. 2,3% почечных трансплантаций проводится пациентам с синдромом Альпорта. Из возможных типов наследования сцепленное с X-хромосомой - наиболее распространено при этой патологии. Y. Uraoka и соавт. обнаружили, что 17,2% японских детей с синдромом Альпорта не имеют семейного анамнеза почечного заболевания. По данным R. Shaw и R. Kallen, частота мутаций составляет 1 на 100 000 населения.



- **Генетическая основа болезни** - мутация в гене α -5 цепи коллагена IV типа. Этот тип универсален для базальных мембран почки, кохлеарного аппарата, капсулы хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, что доказано в исследованиях с использованием моноклональных антител против этой фракции коллагена. В последнее время указывают на возможность применения ДНК-зондов для пренатальной диагностики наследственного нефрита.

Домены коллагена IV типа

HC1



А (три α -цепи)

Б (собранная из них молекула)

1 норма



2 Делеция в области COL4A5, приводящая к отсутствию HC домена



3 Точечные мутации коллагенового домена COL4A5, приводящие к неполной спирализации молекулы



• Выделяют три варианта наследственного нефрита




- **I вариант** - клинически проявляется нефритом с гематурией, тугоухостью и поражением глаз.
- **Течение** нефрита прогрессирующее с развитием ХПН. **Тип наследования** - доминантный, сцепленный с X-хромосомой.
- **Морфологически** выявляется нарушение структуры базальной мембраны, ее истончение и расщепление.



- **II вариант-** клинически проявляется нефритом с гематурией без тугоухости. **Течение** нефрита прогрессирующее с развитием ХПН.
- **Тип наследования** - доминантный, сцепленный с X-хромосомой.
- **Морфологически** выявляется истончение базальной мембраны капилляров клубочков (особенно lamina densa).



- **III вариант** - доброкачественная семейная гематурия. Течение благоприятное, хроническая почечная недостаточность не развивается.
- **Тип наследования** - аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный. При аутосомно-рецессивном типе наследования у женщин отмечено более тяжелое течение заболевания.



Синдром Альпорта - наследственный нефрит с поражением слуха. В основе лежит сочетанный дефект структуры колагена базальной мембраны клубочков почек, структур уха и глаза. Ген классического синдрома Альпорта расположен в локусе 21-22 q длинного плеча X-хромосомы. В большинстве случаев наследуется по доминантному типу, сцепленному с X-хромосомой. В связи с этим у мужчин синдром Альпорта протекает тяжелее, так как у женщин функция мутантного гена компенсируется здоровым аллелем второй, неповрежденной хромосомы.

Коллаген IV типа, входящий в состав гломерулярной базальной мембраны, состоит в основном из двух $\alpha 1$ -цепей (IV) и одной $\alpha 2$ -цепи (IV), а также содержит $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ -цепи.



Морфологически при электронной микроскопии выявляется истончение и расслоение гломерулярных базальных мембран (особенно lamina densa) и наличие электронно-плотных гранул.

Гломерулит при синдроме Альпорта всегда носит иммунонегативный характер, что отличает его от гломерулонефрита.

Характерны развитие атрофии канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация, наличие "пенистых клеток" с включениями липидов - липофагами.

При прогрессировании заболевания выявляется утолщение и выраженная деструкция базальных мембран клубочков.



- **Симптомы включают в себя:**

- Аномальный цвет мочи,
- Отеки, Кровь в моче,
- Снижение или потеря зрения (чаще встречается у мужчин),
- Боль в пояснице,
- Потеря слуха (чаще встречается у мужчин),
- Отеки вокруг глаз

Клиническая картина синдрома Альпорта, регулярно повторяющаяся в семье, обычно соответствует какому-либо фенотипу, хотя выраженность симптомов может меняться от человека к человеку и в зависимости от возраста и пола. Большинство семей с этой патологией хорошо вписываются в следующую классификацию:

- 1) доминантный юношеский нефрит с тугоухостью(до 31 лет);
- 2) X-сцепленный юношеский нефрит с тугоухостью;
- 3) X-сцепленный нефрит с тугоухостью у взрослых;
- 4) X-сцепленный нефрит без экстраренальных проявлений;
- 5) аутосомно-доминантный нефрит с тугоухостью и тромбоцитопатией, соответствующий по McKusick категории N 15365 (синдром Эпштейна);6) аутосомно-доминантный нефрит юношеского типа с тугоухостью.





- **В начальной стадии болезни** самочувствие ребенка страдает мало, характерной особенностью является упорство и стойкость мочевого синдрома:
- гематурия различной степени выраженности, наблюдаемая в 100% случаев.
- протеинурия в большинстве случаев не превышает 1 г/сут, в начале заболевания может быть непостоянной, по мере прогрессирования процесса протеинурия нарастает.



- **В дальнейшем** происходит нарушение парциальных функций почек, ухудшение общего состояния больного: появляются интоксикация, мышечная слабость, артериальная гипотония, часто нарушение слуха и нарушение зрения(в 20% случаев).Наиболее часто выявляются аномалии со стороны хрусталика: сферофокия, лентиконус передний, задний или смешанный, разнообразные катаракты.Снижение слуха при синдроме Альпорта может возникнуть в различные периоды детства, однако чаще всего тугоухость диагностируется в возрасте 6-10 лет. Начинается снижение слуха у детей с высоких частот, достигая значительной степени при воздушном и костном проведении, переходя из звукопроводящей в звуковоспринимающую тугоухость.



- **Диагностика синдрома Альпорта.**
- Предложены следующие критерии:
- гематурия или смерть от хронической почечной недостаточности в семейном анамнезе;
- гематурия или нефротический синдром у пациента; изменения гломерулярных базальных мембран при электронной микроскопии биоптата почки;
- снижение слуха по данным аудиограммы;
- врожденная патология зрения



- **Диагноз синдрома Альпорта** считается правомочным в случаях обнаружения у больного **3 из 5 типичных признаков**: наличие в семье гематурии и хронической почечной недостаточности, присутствие у больного нейросенсорной тугоухости, патологии зрения, обнаружение при электронно-микроскопической характеристике биоптата признаков расщепления гломерулярной базальной мембраны с изменением ее толщины и неравномерностью контуров.



- **Лечение синдрома Альпорта.**
- Специального лечения не существует. Лечение сводится к устранению тех или иных симптомов болезни, борьба с почечной недостаточностью по всем тем же принципам, как и пациентов с обычной почечной недостаточностью.
- Исследование Медико-генетического центр РАМН было проведено молекулярно-генетический анализ 16 детям, определил наличие мутации в гене COL4A5 у 11 больных. Среди наблюдаемых больных 50% пациентов имели X-сцепленный вариант без экстраренальных изменений, у 48% детей имело место сочетание патологии почек с тугоухостью и/или нарушениями зрения. В 2% случаев был определен аутосомно-доминантный тип наследования. В процессе наблюдения за больными с наследственным



- Исследование Медико-генетического центра РАМН было проведено молекулярно-генетический анализ 16 детям, определил наличие мутации в гене COL4A5 у 11 больных. Среди наблюдаемых больных 50% пациентов имели X-сцепленный вариант без экстраренальных изменений, у 48% детей имело место сочетание патологии почек с тугоухостью и/или нарушениями зрения. В 2% случаев был определен аутосомно-доминантный тип наследования. В процессе наблюдения за больными с наследственным нефритом оказалось, что ХПН развилась в 18,2% случаев, причем не только во взрослом состоянии.



- Среди наблюдаемых больных у 4 мальчиков терминальная стадия ХПН наступила в 14–15 лет, что потребовало проведения трансплантации почки. У двоих из этих пациентов в последующем родились дети, обе девочки страдают СА. Изучение характера прогрессирования НН показало, что нередко у детей после 9 лет к гематурии присоединяется протеинурия, степень которой нарастает с возрастом больных. После 12 лет отмечается снижение клубочковой фильтрации, а повышение артериального давления и постепенное повышение уровня креатинина крови происходит после 14–15 лет.



- Перспективы лечение При систематическом использовании иАПФ на протяжении 1–2 лет происходило улучшение клубочковой фильтрации и снижение уровня креатинина крови, чего не наблюдалось при нерегулярном применении данных препаратов. Применение для лечение глюкокортикоиды, цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, как правило, были неэффективны

L/O/G/O



Спасибо за внимание!