

Болезнь тонких базальных мембран и аутосомно-доминантный синдром Альпорта – единство противоположностей. Современные представления и нерешённые проблемы

М.Ю. Каган¹, Н.Н. Бервина¹, П.Е. Повилайтите²

¹ ГАУЗ Областная детская клиническая больница, Оренбург, 460052, ул. Гаранькина, 22, Российская Федерация

² ГБУ Ростовской области «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, 344015, ул. Благодатная, 170А, Российская Федерация

Для цитирования: Каган М.Ю., Бервина Н.Н., Повилайтите П.Е. Болезнь тонких базальных мембран и аутосомно-доминантный синдром Альпорта – единство противоположностей. Современные представления и нерешённые проблемы. Нефрология и диализ. 2023. 25(4):554-563. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-554-563

Thin basement membrane disease and autosomal dominant Alport syndrome are a unity of opposites. Modern ideas and unsolved problems

M.Yu. Kagan¹, N.N. Bervina¹, P.E. Povilaitite²

¹ "Regional Children's Clinical Hospital", 22 Garan'kina st., Orenburg, 460052, Russian Federation

² Rostov Region Pathoanatomical Bureau, 170A Blagodatnaya st., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation

For citation: Kagan M.Yu., Bervina N.N., Povilaitite P.E. Rare combination of two rare diseases: non-amyloid monoclonal gammopathy of renal significance and hypertrophic cardiomyopathy – difficult diagnosis. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(4):554-563. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-554-563

Ключевые слова:

Резюме

Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ) и аутосомно-доминантный синдром Альпорта (АДСА) являются наследственными заболеваниями почек, которые обусловлены структурными аномалиями α -3 и α -4 цепей коллагена 4 типа. Изначально концепция двух отдельных состояний была предложена на основании предполагаемых клинико-морфологических различий. У большинства пациентов с БТБМ отмечаются гематурия с незначительной протеинурией или без нее, нормальная функция почек и диффузное истончение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) при электронной микроскопии. Однако встречаются пациенты с БТБМ, у которых во взрослом возрасте развивается терминальная стадия хронической болезни почек (тХБП). Напротив, синдром Альпорта (СА) определяется как прогрессирующая нефропатия, сопровождающаяся потерей слуха и глазными аномалиями, с неравномерным утолщением и расслоением ГБМ. Тем не менее, у многих пациентов с АДСА отсутствуют экстраренальные проявления, тХБП развивается только в пожилом

Адрес для переписки: Каган Михаил Юдович

e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Corresponding author: Kagan Mikhail Yudovich

e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-7444-9885>

и старческом возрасте, а единственным изменением ГБМ является её истончение. Генетические исследования доказали, что и БТБМ, и АДСА обусловлены гетерозиготными патогенными вариантами в генах *COL4A3* и *COL4A4*. В связи с чем возникают сложности в разграничении этих двух состояний и напрашивается вопрос о необходимости пересмотра старой концепции двух разных заболеваний. Диагностика СА имеет большое значение, поскольку способствует тщательному наблюдению и раннему лечению пациентов, в то время как диагноз БТБМ может приводить к недооценке риска развития тХБП. Хотя долгое время АДСА считался крайне редким заболеванием, последние исследования с использованием секвенирования нового поколения продемонстрировали, что число таких пациентов гораздо больше, чем предполагалось ранее, что привело к многочисленным дискуссиям по поводу диагностики этого состояния. Мы приводим обзор имеющихся публикаций, посвященных БТБМ и АДСА, и собственное клиническое наблюдение, которое демонстрирует трудности, возникающие при диагностике патологии коллагена 4 типа.

Abstract

Thin basement membrane disease (TBMD) and autosomal dominant Alport syndrome (ADAS) are inherited renal diseases caused by structural abnormalities of α -3 and α -4 chains of collagen type 4. The concept that TBMD and ADAS are distinct conditions was initially proposed based on supposed clinical and morphologic differences. Most patients with TBMD have hematuria with little or no proteinuria, normal renal function, and diffuse thinning of the glomerular basement membrane (GBM) on electron microscopy. However, there are patients with TBMD who develop end-stage chronic kidney disease (ESKD) in adulthood. In contrast, Alport syndrome (AS) is defined as progressive nephropathy accompanied by hearing loss and ocular abnormalities, with irregular thickening and lamellation of the GBM. However, many patients with ADAS have no extrarenal manifestations, ESKD does not develop until old age, and the only change in the GBM is thinning. Genetic studies have proven that both TBMD and ADAS are caused by heterozygous pathogenic variants in the *COL4A3* and *COL4A4* genes. There are difficulties in differentiating between these two conditions and the old concept of two different diseases should be reconsidered. The diagnosis of AS is important because it facilitates close follow-up and early treatment of patients, whereas the diagnosis of TBMD may lead to an underestimation of the risk of developing ESKD. Although ADAS has long been considered an extremely rare condition, recent studies using next-generation sequencing have demonstrated that the number of these patients is much larger than previously thought, leading to much debate over the diagnosis of this condition. We present a review of available publications on TBMD and ADAS and our clinical observation demonstrating the difficulties encountered in diagnosing collagen type 4 pathology.

Key words: thin basement membrane disease, autosomal dominant Alport syndrome, heterozygous *COL4A3* or *COL4A4* variant

Введение

Около 15 лет назад одному из авторов этого обзора посчастливилось присутствовать на лекции известного французского генетика Corinne Antignac, посвящённой молекулярно-генетическим основам патологии коллагена 4 типа, и задать вопрос о том, в чём с генетической точки зрения заключается разница между болезнью тонких базальных мембран (БТБМ) и аутосомно-доминантным синдромом Альпорта (АДСА). Ответ лектора с одной стороны удивил, а с другой заставил серьёзно задуматься. Corinne Antignac объяснила, что при этих заболеваниях в гетерозиготном состоянии встречаются одни и те же патогенные варианты в генах *COL4A3*–*COL4A4* и остаётся неясным почему у какой-то, пусть небольшой части этих пациентов, болезнь прогрессирует до тХБП, а у большинства других в течение всей жизни функция почек остаётся сохранной. Следует отметить, что это был период, когда возможности генетической идентификации патологии коллагена

4 типа были ограничены трудоёмкостью и дороговизной секвенирования по методу Сэнгера, а также малым числом лабораторий, способных проводить такие исследования. Поэтому в те годы генетическое тестирование не применялось широко и выполнялось в основном только отдельным, отобранным когортам пациентов с синдромом гематурии. При этом у одного пациента было невозможно сразу исследовать большое количество генов и приходилось, опираясь на клиническую картину и семейный анамнез, выбирать для изучения отдельные гены. Внедрение методов секвенирования нового поколения, позволяющих одновременно анализировать большое количество генов, включая *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, значительно упростило и удешевило генетическое тестирование, что дало возможность в экономически развитых странах повсеместно проводить эти исследования не только у многих больных с персистирующей гломерулярной гематурией, но и у пациентов с ФСГС, при ХБП неясного генеза и многих других [1]. Для изучения стали доступны

базы данных, содержащие результаты полной расшифровки геномов тысяч людей [2]. Всё это привело к изменению представлений о распространённости патогенных вариантов альфа цепей коллагена 4 типа как среди пациентов, наблюдавшихся нефрологами, так и в популяции в целом. Стало понятно, что патология коллагена 4 типа является наиболее распространённым наследственным заболеванием почек, даже более распространённым, чем аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек [3]. Тем не менее, общий молекулярный механизм этой патологии гетерогенно проявляется на гистологическом и клиническом уровнях, создавая сложный набор различных фенотипов и способов наследования, что приводит к серьёзным диагностическим трудностям.

Исторические аспекты

В 1927 г. Alport AC сообщил о семье с наследственной нефропатией, при которой гематурия сопровождалась развитием протеинурии, артериальной гипертензии, терминальной уремии и глухоты [4]. В дальнейшем подобные случаи были описаны многими авторами, и после смерти Артура Альпорта в 1961 г. эта патология была названа его именем (СА) [5]. Долгое время считалось, что это заболевание наследуется исключительно по X-сцепленному типу, поскольку у мужчин оно протекало в более тяжёлой форме. Однако, во второй половине 20-го века некоторые исследователи отмечали существование семейной гематурии, при которой выраженность клинических проявлений была мягче, не зависела от пола и часто болезнь прослеживалась у членов этих семей во всех поколениях и встречались случаи передачи заболевания от отца к сыну, что исключало X-сцепленное наследование [6]. Оставалось неясным существует ли связь между этими семейными гематуриями? Современная эпоха изучения СА, началась в 1970-х годах с сообщений об уникальных ультраструктурных изменениях в гломерулярных базальных мембранах при этом заболевании [7]. Эти фундаментальные наблюдения положили начало целому каскаду исследований, которые привели к идентификации коллагена 4 типа, как белкового локуса СА [8]. В 1990 г. ряд авторов описали клонирование гена *COL4A5* на X-хромосоме и первые генетически идентифицированные варианты в семьях с X-сцепленным синдромом Альпорта (ХССА) [9, 10]. Вскоре после этого ряд исследователей сообщил о клонировании генов *COL4A3* и *COL4A4*, их локализацию в хромосоме 2 и первых идентифицированных вариантах у пациентов с аутосомным СА в семьях с наследуемой гематурией, поражающей в равной степени оба пола [11-13]. Всё это способствовало формированию новых представлений о СА, как о более широкой патологии коллагена 4-го типа с возможным вовлечением в патологический процесс любой из трёх альфа цепей: $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$.

Вплоть до начала XXI века СА считался заболеванием, не поддающимся лечению, а диализ и трансплантация почки были единственными методами терапии при развитии почечной недостаточности. Однако в 2003 г., в работе Gross et al. [14] было показано, что раннее лечение рамиприлом позволяет значительно замедлить прогрессирование болезни почек и вдвое увеличить продолжительность жизни у трансгенных мышей с СА. Полученные результаты, а также все более широкое использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в качестве нефропротективной терапии при ХБП различной этиологии способствовали тому, что многие пациенты с СА стали получать лечение данными препаратами, что позволило провести ретроспективные исследования в европейских и японских когортах пациентов. Эти работы продемонстрировали резкое увеличение возраста начала почечной недостаточности у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, по сравнению с пациентами, не получавшими такой терапии [15, 16]. Как в исследованиях на животных, так и на людях было показано, что начало лечения ингибиторами АПФ на этапе болезни до снижения функции почек оказывает наибольшее положительное влияние. Недавнее проспективное исследование, проведенное среди детей с генетически неблагоприятными вариантами СА (основная часть пациентов -ХССА у мальчиков и АРСА вне зависимости от пола) установило, что назначение терапии рамиприлом сразу после постановки диагноза отодвигает начало протеинурии – самого раннего признака прогрессирующего заболевания почек [17]. Эти достижения привели к появлению рекомендаций по лечению СА с использованием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину [18, 19]. В настоящее время, принимая во внимание тот факт, что с помощью своевременного терапевтического воздействия прогрессирование нефропатии при СА можно значительно замедлить, возникает настоятельная необходимость в ранней диагностике СА. Сложность заключается в том, что основной особенностью этой патологии является фенотипическая гетерогенность, приводящая к широкому спектру возможных ренальных исходов и экстра-ренальных проявлений. Эта гетерогенность ставит перед медицинским сообществом задачу создания номенклатуры, которая будет эффективным руководством для клиницистов различных специальностей, пациентов и членов их семей [20].

Болезнь тонких базальных мембран (БТБМ)

В 60-70-х годах прошлого века было описано несколько семей с изолированной гематурией при сохранной почечной функции. Гематурия отмечалась у членов этих семей в каждом поколении вне зависимости от пола, что предполагало аутосомно-доминантный тип наследования. Эти случаи были

названы доброкачественной семейной гематурией (ДСГ) [21]. В 1973 г. в семьях с ДСГ было отмечено истончение ГБМ при электронной микроскопии (ЭМ) [22]. Несмотря на заявление авторов о том, что это состояние можно считать доброкачественным только после длительного наблюдения, термин "БТБМ" до недавнего времени часто использовался как синоним термина "ДСГ". Было высказано мнение, что БТБМ – распространенный наследственный нефрит, которым страдает не менее 1% населения [23]. В конце прошлого столетия появились сообщения о том, что случаи БТБМ у отдельных пациентов сопровождаются выраженной протеинурией [24] и/или развитием тХБП [25]. Несмотря на эти отдельные публикации долгое время считалось, что протеинурия и почечная дисфункция в этих случаях могли быть обусловлены не самой БТБМ, а другими сопутствующими и наслаивающимися факторами, такими как гломерулонефрит или артериальная гипертензия. В 1994 г. Mochizuki et al. показали, что, затрагивающие оба аллеля, гомозиготные или компаунд гетерозиготные патогенные варианты в генах *COL4A3* или *COL4A4* вызывают аутосомно-рецессивный СА (АРСА) [26]. Вслед за этим Lemmink et al. выявили у пациентов с БТБМ патогенный гетерозиготный вариант только в одном аллеле *COL4A4* [27]. Это позволило этим исследователям заявить, что БТБМ/ДСГ может представлять собой статус носительства АРСА [27]. В 2015 г. было опубликовано ретроспективное исследование когорты пациентов, проживавших на Кипре, которое показало, что у больных с БТБМ с одноаллельным патогенным вариантом в гене *COL4A3* или в гене *COL4A4* в пожилом и старческом возрасте тХБП развивается значительно чаще, чем в среднем у людей этих возрастных групп и сопровождается морфологическими проявлениями ФСГС [28]. И хотя многие эксперты отмечают, что в этом исследовании изучались только госпитализированные случаи, что могло привести к смещению выборки в сторону изначально более тяжелых пациентов, никто не оспаривает вывод авторов о том, что почечный прогноз у пациентов с БТБМ не обязательно является доброкачественным и что термин "ДСГ" является ошибочным.

Аутосомно-доминантный синдром Альпорта (АДСА)

В 1997 г. Jefferson et al. впервые подтвердили наличие АДСА, выявив в семье из Северной Ирландии патогенный вариант в гене *COL4A3* в гетерозиготном состоянии [29]. Из семи членов этой семьи у одного мужчины в возрасте 35 лет развилась тХБП, сопровождавшаяся глухотой. В биоптатах почек четырех пациентов было обнаружено истончение и неравномерное утолщение ГБМ. В это же время, Lemmink et al. сообщили, что гетерозиготный па-

тогенный вариант в генах *COL4A3* или *COL4A4* вызывает БТБМ/ДСГ и что патогенный вариант этих же генов в гомозиготном или компаунд гетерозиготном состоянии может вызывать АРСА [27]. Таким образом, было установлено, что патогенные варианты этих генов дают спектр фенотипических проявлений – от БТБМ/ДСГ, АРСА и АДСА [27, 29]. После первого сообщения Jefferson et al. появились публикации о других семьях с АДСА, в основном из Европы [30]. Однако, поскольку не всем пациентам проводилась биопсия почек и у большинства из них не было экстраренальных проявлений, некоторые эксперты задались вопросом, правомочно ли всем подобным пациентам ставить диагноз АДСА. В 2016 году Kamiyoshi et al. сообщили о генетических, клинических и патоморфологических признаках АДСА, анализируя к тому времени самую большую когорту из 72 пациентов из 16 семей [31]. Средний возраст выявления протеинурии составил 17 лет, а у 13 % пациентов в среднем в возрасте 70 лет развилась тХБП. Потеря слуха и глазные аномалии были отмечены у 4% пациентов. Стало очевидно, что даже у членов одной семьи клинические проявления значительно различались, при этом у кого-то развивалась тХБП, а у других изменения ограничивались только изолированной микрогематурией [31]. В связи с ростом доступности секвенирования нового поколения в настоящее время количество сообщений об АДСА быстро растет. Например, Yamamura et al. провели генетический анализ 390 семей с подозрением на СА и показали, что ХССА составил 74 % случаев, АРСА – 9%, а АДСА – 17%, что значительно выше, чем сообщалось ранее [32].

Патогенные варианты генов *COL4A3* или *COL4A4* в гетерозиготном состоянии – нерешённые проблемы

По-прежнему много споров разворачивается по поводу того, какой диагноз должен устанавливаться пациентам, у которых патогенные варианты в генах *COL4A3*–*COL4A4* встречаются в гетерозиготном состоянии [33–36]. Прежде всего это связано с тем, что фенотип в подобных случаях варьирует от отсутствия каких-либо изменений в анализах мочи, изолированной гематурии до тХБП и клинические проявления могут изменяться с течением времени в худшую сторону у одного и того же пациента. Всё это создаёт определённую путаницу и приводит в процессе наблюдения за пациентом к возможной постановке разных, сменяющих друг друга, диагнозов. Помимо описанных ранее "БТБМ", "ДСГ" и "АДСА", некоторые пациенты классифицируются как «ФСГС и БТБМ» или даже ошибочно принимаются за "семейный ФСГС", когда ФСГС выявляется при морфологическом исследовании. Кроме того, некоторые авторы используют термин "аутосомно-доминантная нефропатия с поздним началом, ас-

соцированная с синдромом Альпорта" или "ауто-сомно-доминантная нефропатия, ассоциированная с патологией коллагена 4 типа" [37-39]. В связи с тем, что количество сообщений о пациентах с гетерозиготными вариантами в генах *COL4A3-COL4A4* стремительно увеличивается, ведутся дискуссии между экспертами в отношении обозначения этого состояния [33-37]. В настоящее время многие исследователи считают, что термин "БТБМ" не подходит для подобных пациентов. Это связано с тем, что термин "БТБМ" является чисто морфологическим, описательным и подразумевает прекрасный отдалённый прогноз, поскольку в течение длительного времени он использовался как синоним термина "ДСГ". Однако почечный прогноз в этих случаях плохо предсказуем. Следует также отметить, что морфологические изменения ГБМ по типу БТБМ могут отмечаться у молодых пациентов на ранних стадиях СА при любом варианте наследования, включая ХССА у мужчин и АРСА у пациентов любого пола и часто отмечаются у женщин с патогенным вариантом *COL4A5* в гетерозиготном состоянии. Поэтому многие эксперты настаивают на том, что приверженность к термину БТБМ может приводить к недооценке риска развития тХБП, что приводит к недостаточному наблюдению за этими пациентами и лишает их возможности раннего назначения нефропротективной терапии, способной значительно замедлить прогрессирование заболевания [31, 36]. Диагностический термин АДСА также многими оспаривается [33, 34]. Считается, что подобные пациенты не соответствуют критериям синдромальности из-за редкости экстраренальных проявлений и диагноз СА повысит тревогу у людей, которые на самом деле имеют низкий риск развития тХБП. Нефрологи, выступающие против использования термина АДСА, настаивают на том, что дисфункция почек у отдельных пациентов может объясняться вторичными факторами, такими как гены-модификаторы, возможно, гены подоцитов, или гены ламинина, возникшие вследствие мутации *de novo*, или передавшиеся от здорового родителя, у которого они не имели патогенетического значения в отсутствии аномалии коллагена 4 типа, или наслонившиеся другие заболевания почек, или другие приобретенные факторы, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и ожирение [24, 40-43]. Однако до настоящего времени влияние этих факторов на пациентов с патологией коллагена 4 типа остается недостаточно изученным. Ряд экспертов также отмечает, что термин АДСА не следует применять в отношении гетерозиготных носителей генов, приводящих к АРСА, поскольку это не соответствует практике при других наследственных заболеваниях, где ауто-сомно-рецессивные и ауто-сомно-доминантные состояния являются различными нозологиями. В качестве примера подобной несовместимости приводится ауто-сомно-доминантный и ауто-сомно-рецессивный по-

ликтистоз почек. С другой стороны, АДСА и АРСА обусловлены патогенными вариантами одних и тех же генов и не являются полностью независимыми заболеваниями. Иными словами, если оба родителя имеют гетерозиготные патогенные варианты в гене *COL4A3* или в гене *COL4A4*, то у некоторых из их детей может развиться АРСА, и в одних и тех же семьях могут быть пациенты и с АДСА, и с АРСА. Эти взаимоотношения между АДСА и АРСА являются уникальными и отличаются от других моногенных патологий, при которых, как правило, носительство ауто-сомно-рецессивных заболеваний не диагностируется как ауто-сомно-доминантное заболевание. Нефрологи, выступающие против применения термина АДСА, заявляют, что прежде, чем вводить новую терминологию, вместо старого термина БТБМ, желательно дождаться полного понимания факторов, определяющих почечный прогноз у этой категории пациентов [33, 34]. Следует отметить, что группа экспертов недавно предложила новую классификацию СА и заявила, что лица с гетерозиготными патогенными вариантами в генах *COL4A3-COL4A4* должны быть отнесены к АДСА, включая пациентов, которым ранее был поставлен диагноз БТБМ/ДСГ [36]. Большинству практикующих нефрологов трудно принять сложившуюся ситуацию с диагностикой этого состояния. Например, имеются пациенты, которым в молодом возрасте устанавливается диагноз БТБМ, но после того, как в более позднем возрасте выявляется протеинурия и прогрессирующее течение заболевания, этот диагноз заменяется на АДСА. В таких случаях трудно определить, когда у пациента БТБМ, а когда АДСА. Поэтому совершенно очевидна необходимость принятия международного консенсуса по этому вопросу.

Клиническое наблюдение

У молодой женщины 2001 г. рождения микрогематурия впервые была выявлена в возрасте 4-х лет на фоне ОРВИ. В последующем гематурия персистировала, отмечалась во всех анализах мочи и варьировала от 30-40 до 50-70 эритроцитов в поле зрения. При этом в детском возрасте протеинурии не отмечалось, отсутствовала артериальная гипертензия и СКФ оставалась в пределах нормы. Отец пациентки в детском и юношеском возрасте наблюдался в связи с упорной микрогематурией, степень которой была незначительной и обычно не превышала 10-15 эритроцитов в поле зрения. У отца не отмечалось протеинурии, артериальное давление и почечные функции оставались нормальными. Его гематурия была признана доброкачественной, и он перестал во взрослом возрасте наблюдаться у врачей. В 2014 г. в связи с семейным характером гематурии пациентке и её отцу методом секвенирования нового поколения было выполнено исследование

генов *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, выявившее у них обоих в гене *COL4A3* в гетерозиготном состоянии вариант нуклеотидной последовательности с.1495 G>A, приводящий к аминокислотной замене p.Gly499Arg в молекуле α -3 цепи коллагена 4 типа и признанный вероятно патогенным вариантом. В связи с тем, что в период выполнения этого анализа у пациентки и её отца микрогематурия оставалась единственным клиническим проявлением, была диагностирована доброкачественная семейная гематурия и пациентка, успокоившись и последовав примеру своего отца, в течение последующих 7 лет старалась забыть о своём заболевании и у врачей не наблюдалась. В возрасте 20 лет у пациентки при профосмотре в разовом анализе мочи наряду с гематурией неожиданно была выявлена протеинурия – 1,5 г/л, которая сохранялась во всех последующих общих анализах мочи. Суточная протеинурия составляла 1,5-2,2 грамма. Самочувствие пациентки было удовлетворительным, у неё отмечалось нормальное арте-

риальное давление, отсутствие изменений в биохимическом анализе крови и нормальная СКФ, равная 110 мл/мин/1,73 м². При этом у отца пациентки единственным симптомом оставалась изолированная микрогематурия с 10-15 эритроцитами в поле зрения при отсутствии протеинурии. Пациентка обратилась к амбулаторному нефрологу. Ей была назначена терапия ингибитором АПФ и было высказано сомнение в наследственном характере её патологии, в связи с тем, что у отца, который на 25 лет старше, при том же варианте в гене *COL4A3*, отмечалась только незначительная микрогематурия и отсутствовали какие-либо признаки прогрессирования нефропатии. Пациентке была выполнена нефробиопсия. При световой микроскопии в одном из восьми полученных клубочков был выявлен сегментарный склероз капиллярных петель. Иммунофлюоресцентное исследование было негативно. При электронной микроскопии выявлено значительное истончение ГБМ на всём протяжении – во всех местах измере-

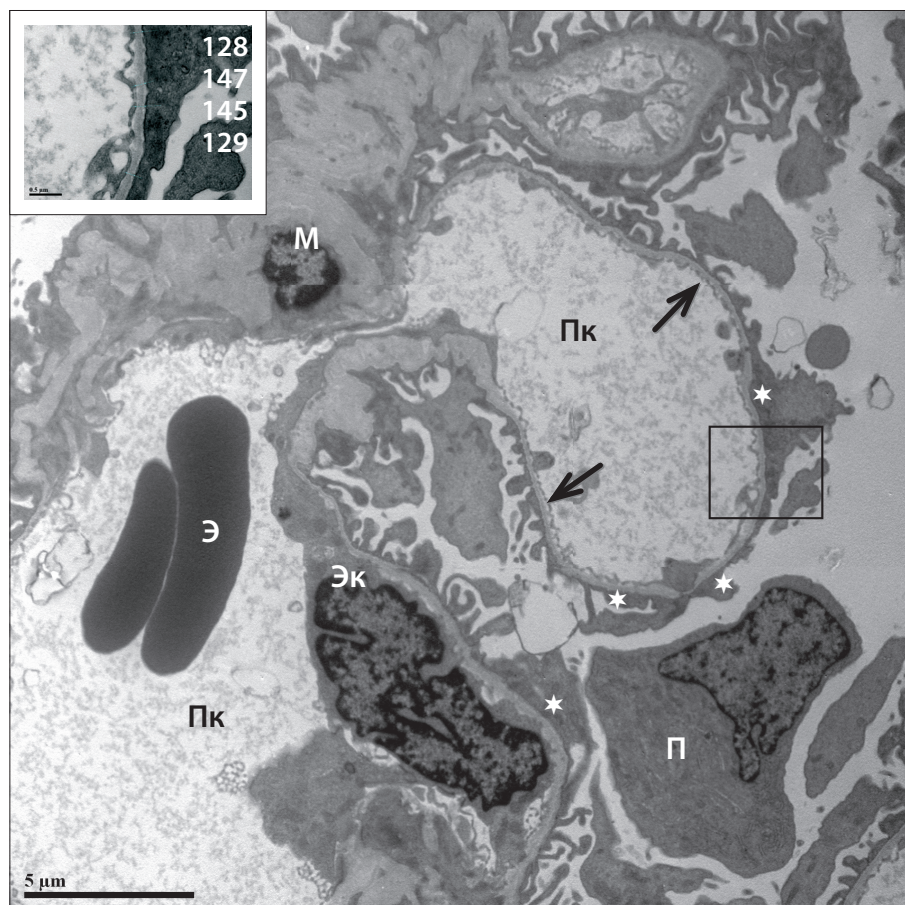


Рис. 1. Тонкие базальные мембраны (стрелки) в капиллярах клубочка, участки слияния (распластывания) малых отростков подоцитов (звездочки).

Пк – просвет капилляра, Эк – эндотелиальная клетка, П – подоцит, Э – эритроцит, М – мезангиальная клетка. Увел. x10000.
Врезка – пример измерения толщины выбранного участка гломерулярной базальной мембраны, результаты – 130-150 нм (норма – 250 нм). Увел. x40000.

Fig. 1. Thin basement membrane in the glomerular capillaries (arrows), focally effacement of podocyte foot processes (*).

Cl – capillary lumen, Ec – endothelial cell, P-podocyte, E – erythrocyte, M – mesangial cell, x10000.

Inset – basement membrane thickness measurement in a selected area, result – 130-150 nm (250 nm – normal range).

ния толщина ГБМ менее 150 нм. Отмечались участки расслоения *lamina densa* и субтотальное слияние малых отростков подоцитов (Рисунки 1–3). Морфологическое заключение: Врождённая патология коллагена 4 типа.

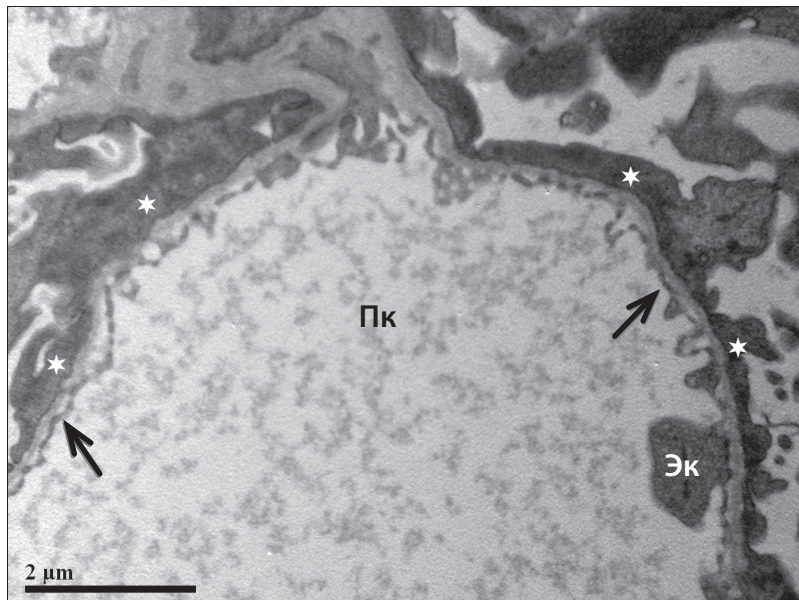


Рис. 2. Тонкая базальная мембрана в капилляре клубочка (стрелки), тотальное слияние (распластывание) малых отростков подоцитов (звездочки). Пк – просвет капилляра, Эк – эндотелиальная клетка. Увел. x15000.

Fig. 2. Thin basement membrane in the glomerular capillary (arrows), diffuse effacement of podocyte foot processes (*). Cl – capillary lumen, Ec – endothelial cell. x15000.

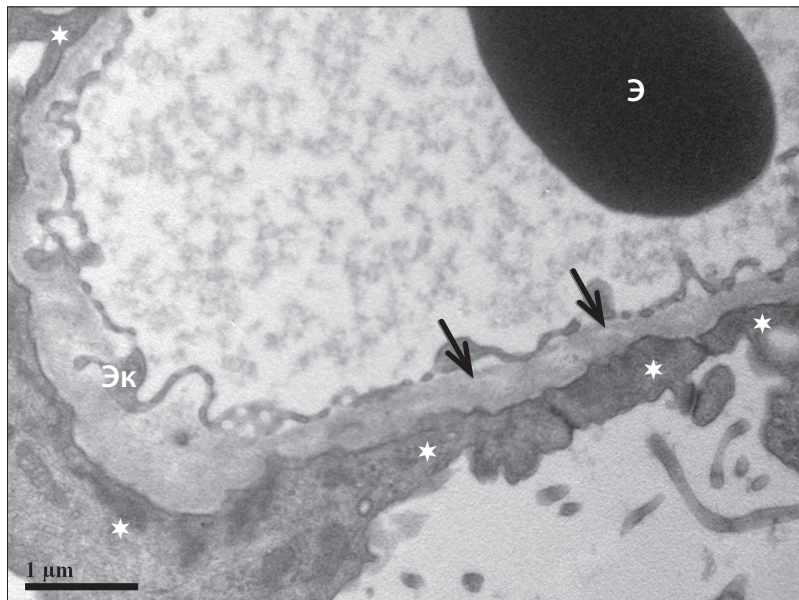


Рис. 3. Распластывание (слияние) малых отростков подоцитов (звездочки), слабое расслоение *lamina densa* гломерулярной базальной мембраны (стрелки). Э – эритроцит, Эк – эндотелиальная клетка. Увел. x20000.

Fig. 3. Effacement of podocyte foot processes (*), splitting of glomerular basement membrane *lamina densa* (arrows). E – erythrocyte, Ec – endothelial cell. x20000.

Обсуждение

Представленный нами клинический случай демонстрирует варибельность и непредсказуемость течения нефропатии, обусловленной патологией коллагена 4 типа, даже у членов одной семьи. При одном и том же вероятно патогенном варианте в гене *COL4A3* в гетерозиготном состоянии у отца пациентки клиническая картина сопоставима с ДСГ, в то время как у самой пациентки и морфологические и клинические проявления соответствуют АДСА. Какие факторы способствовали прогрессированию нефропатии у молодой женщины, не имевшей никаких сопутствующих заболеваний? Учитывая выявленную при электронной микроскопии выраженную подоцитопатию наряду с патологией ГБМ и, опираясь на доступные публикации [40–43], можно высказать не имеющую доказательств гипотезу о возможном модифицирующем влиянии определённых генов подоцитов, унаследованных от матери, или возникших в результате мутации *de novo*, которые не совпадают у пациентки и её отца и имеют значение только в сочетании с патогенным вариантом *COL4A3* [43]. В любом случае ошибкой следует признать избыточный оптимизм пациентки, заставивший её отказаться от медицинского наблюдения, что привело к несвоевременной диагностике прогрессирования нефропатии и к задержке назначения крайне важной в этой ситуации терапии.

На наш взгляд, совершенно очевидно, что нефрологам, несмотря на существующую путаницу в терминах, важно избегать противопоставления БТБМ и АДСА и оценивать патологию коллагена 4 типа, как единую нозологическую форму. Самые последние публикации свидетельствуют о существовании большого числа не диагностированных пациентов с АДСА. Это связано с тем, что клиническая диагностика АДСА затруднена, поскольку у этих пациентов либо длительно отсутствуют, либо никогда не развиваются типичные для СА экстраренальные проявления. Поэтому важно, чтобы нефрологи распознавали это состояние и проводили

генетический анализ у соответствующих пациентов. На наш взгляд показания для генетического исследования пациентов с персистирующей гломерулярной гематурией (гематурия с превалированием дисморфных эритроцитов) должны быть расширены, особенно в тех ситуациях, когда дебют заболевания отмечается в детском возрасте. Такой подход имеет ряд преимуществ. Постановка диагноза СА свидетельствует о наличии у пациента семейного заболевания, несущего риск прогрессирования ХБП, что требует тщательного наблюдения за пациентом и обследование его близких родственников, входящих в группу риска. Ранняя диагностика АДСА позволяет отслеживать появление микроальбуминурии, являющейся в настоящее время показанием для начала лечения антагонистами РААС у этой группы пациентов [19]. Своевременная диагностика важна как для детей, так и для взрослых. Чем выше показатель СКФ на момент начала лечения ингибиторами РААС, тем в большей степени замедляется прогрессирование нефропатии. Кроме того, диагностика у взрослых, даже в тех случаях, когда уже развилась почечная недостаточность, дает возможность установить диагноз у близких родственников, которые могут получить пользу от своевременного начала терапии [15]. В связи с этим возникает вопрос, почему бы не рекомендовать широкое применение генетического исследования всем пациентам с персистирующей более 6 месяцев гломерулярной гематурией, учитывая абсолютную безопасность и неинвазивность этого тестирования в сочетании с вероятностью получения полезной диагностической информации даже при отрицательном результате [3]?

Целый ряд авторов утверждает, что при СА генетическое исследование предоставляет существенно больше информации, чем нефробиопсия, что позволяет 1) своевременно установить диагноз и прогнозировать течение болезни вместе с принятием решения о показаниях к началу нефропротективной терапии, 2) выявить редкий дигенный вариант патологии коллагена 4 типа, который сейчас активно изучается [44], 3) определить риск развития анти-ГБМ нефрита в почечном трансплантате, 4) провести каскадное обследование членов семьи и семейное генетическое консультирование, 5) определить возможность родственного донорства [3, 45]. Следует также отметить, что в настоящее время клинические испытания проходит целый ряд новых препаратов, таких как бардоксолол-метил (фаза II/III) и RG-012 (влияние на интерференцию микроРНК-21, фаза II) [46]. Эти препараты могут изменить будущие возможности терапии и их применение может зависеть от генетического варианта болезни. Поэтому в настоящее время целый ряд экспертов предлагает пересмотреть алгоритм диагностики при подозрении на СА, согласно которому «идеальное» обследование пациентов с изолированной персистирующей гломерулярной гематурией, протекающей без депрессии С3 фракции комплемента, должно начинаться с генетического исследования [3, 20, 45]. Существуют ли препятствия для реализации этого подхода в нашей стране? Единственным аргументом против может служить только отсутствие в России страхового возмещения стоимости этого исследования, которое может превышать финансовые возможности пациента и его семьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

М.Ю.К. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи; Н.Н.Б. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текста; П.Е.П. – сбор и обработка материала.

Author's contribution:

M.Yu.K. – conceptualization, literature search and analysis, text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; N.N.B. – conceptualization, literature search and analysis, text writing; P.E.P. – data collection and analysis.

Информация об авторах:

Каган Михаил Юдович – врач отделения нефрологии ГАУЗ «ОДКБ» г.Оренбург, <https://orcid.org/0000-0002-7444-9885>, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Бервина Наталия Николаевна – заведующая отделением нефрологии ГАУЗ «ОДКБ» г.Оренбург, <https://orcid.org/0009-0006-5100-8119>, e-mail: nbervina@mail.ru

Повилайте Патриция Эдмундовна – заведующая отделением высокотехнологичных методов диагностики ГБУ РО ПАБ, г. Ростов-на-Дону, <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>, e-mail: povpe@yandex.ru

Author's information:

M.Yu. Kagan, <https://orcid.org/0000-0002-7444-9885>, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

N.N. Bervina, <https://orcid.org/0009-0006-5100-8119>, e-mail: nbervina@mail.ru

P.E. Povilaitite, <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>, e-mail: povpe@yandex.ru

Список литературы

1. *Moriniere V., Daban K., Hilbert P. et al.* Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25(12):2740-51. doi: 10.1681/ASN.2013080912
2. *Gibson J., Fieldhouse R., Chan M. M. 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
3. *Savige J., Lipska-Zietkiewicz B.S., Watson E. et al.* Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022. 17(1):143-154. doi: 10.2215/CJN.04230321
4. *Alport A.C.* Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J.* 1927. 1:504-506. doi: 10.1136/bmj.1.3454.504
5. *Williamson D.A.* Alport's syndrome of hereditary nephritis with deafness. *Lancet.* 1961. 2(7216):1321-23. doi: 10.1016/s0140-6736(61)90899-6
6. *Gauthier B., Trachtman H., Frank R. et al.* Familial thin basement membrane nephropathy in children with asymptomatic microhematuria. *Nephron.* 1989. 51(4):502-8. doi: 10.1159/000185384
7. *Spear G.S., Slusser R.J.* Alport's syndrome: emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. *Am J Pathol.* 1972. 69(2):213-224. PMC2032644
8. *Kashtan C., Fish A.J., Kleppel M. et al.* Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J Clin Invest.* 1986. 78(4):1035-1044. doi: 10.1172/JCI112658
9. *Hostikka S.L., Eddy R.L., Byers M.G. et al.* Identification of a distinct type IV collagen alpha chain with restricted kidney distribution and assignment of its gene to the locus of X chromosome-linked Alport syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990. 87(4):1606-10. doi: 10.1073/pnas.87.4.1606
10. *Barker D.F., Hostikka S.L., Zhou J. et al.* Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 1990. 248(4960):1224-1227. doi: 10.1126/science.2349482
11. *Miner J.H., Sanes J.R.* Molecular and functional defects in kidneys of mice lacking collagen alpha 3(IV): implications for Alport syndrome. *J Cell Biol.* 1996. 135(5):1403-1413. doi: 10.1083/jcb.135.5.1403
12. *Boye E., Mollet G., Forestier L. et al.* Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998. 63(5):1329-1340. doi: 10.1086/302106
13. *Heidet L., Arrondel C., Forestier L. et al.* Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001. 12(1):97-106. doi: 10.1681/ASN.V12197
14. *Gross O., Beironski B., Koepke M.L. et al.* Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int.* 2003. 63(2):438-446. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00779.x
15. *Gross O., Licht C., Anders H.J. et al.* Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012. (5):494-501. doi: 10.1038/ki.2011.407
16. *Yamamura T., Horinouchi T., Nagano C. et al.* Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int.* 2020. (6):1605-1614. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.038
17. *Gross O., Tönshoff B., Weber L.T. et al.* German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int.* 2020. (6):1275-1286. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015
18. *Kashtan C.E., Ding J., Gregory M. et al.* Clinical practice recommendations for the treatment of Alport Syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol.* 2013. 28(1):5-11. doi: 10.1007/s00467-012-2138-4
19. *Kashtan C.E., Gross O.* Clinical practice recommendation for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults – an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021. (3):711-719. doi:10.1007/s00467-020-04819-6
20. *Kashtan C.E.* Genetic testing and glomerular hematuria – A nephrologist's perspective. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022. 190(3):399-403. doi: 10.1002/ajmg.c.31987
21. *McConville J.M., McAdams A.J.* Familial and nonfamilial benign hematuria. *J Pediatr.* 1966. 69(2):207-14. doi: 10.1016/s0022-3476(66)80321-9
22. *Rogers P.W., Kurtzman N.A., Bunn S.M.Jr., White M.G.* Familial benign essential hematuria. *Arch Intern Med.* 1973. 131(2):257-62. doi:10.1001/archinte.1973.00320080093013
23. *Savige J., Rana K., Tonna S. et al.* Thin basement membrane nephropathy. *Kidney Int.* 2003. 64(4):1169-78. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00234.x
24. *Nogueira M., Cartwright J.Jr., Horn K. et al.* Thin basement membrane disease with heavy proteinuria or nephrotic syndrome at presentation. *Am J Kidney Dis.* 2000. 35(4):E15. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70033-3
25. *Dische F.E., Weston M.J., Parsons V.* Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. *Am J Nephrol.* 1985. 5(2):103-9. doi: 10.1159/000166914
26. *Mochizuki T., Lemmink H.H., Mariyama M. et al.* Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet.* 1994. 8(1):77-81. doi: 10.1038/ng0994-77
27. *Lemmink H.H., Nillesen W.N., Mochizuki T. et al.* Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. *J Clin Invest.* 1996. 98(5):1114-8. doi: 10.1172/JCI118893
28. *Deltas C., Savva I., Voskarides K. et al.* Carriers of autosomal recessive Alport syndrome with thin basement membrane nephropathy presenting as focal segmental glomerulosclerosis in later life. *Nephron.* 2015. 130(4):271-80. doi: 10.1159/000435789
29. *Jefferson J.A., Lemmink H.H., Hughes A.E. et al.* Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). *Nephrol Dial Transplant.* 1997. 12(8):1595-9. doi: 10.1093/ndt/12.8.1595

30. Longo I., Porcedda P., Mari F. et al. COL4A3/COL4A4 mutations: from familial hematuria to autosomal-dominant or recessive Alport syndrome. *Kidney Int.* 2002. 61(6):1947-56. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00379.x
31. Kamiyoshi N., Nozu K., Fu X.J. et al. Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11(8):1441-9. doi: 10.2215/CJN.01000116
32. Yamamura T., Nozu K., Minamikawa S. et al. Comparison between conventional and comprehensive sequencing approaches for genetic diagnosis of Alport syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2019. 7(9):e883. doi: 10.1002/mgg3.883
33. Savige J. Should we diagnose autosomal dominant Alport syndrome when There Is a pathogenic heterozygous COL4A3 or COL4A4 variant? *Kidney Int Rep.* 2018. 3:1239-41. doi: 10.1016/j.ekir.2018.08.002
34. Savige J., Ariani F., Mari F. et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019. 34(7):1175-89. doi: 10.1007/s00467-018-3985-4
35. Kashtan C. Alport syndrome: facts and opinions. *F100Res.* 2017. 6:50. doi: 10.12688/f1000research.9636.1
36. Kashtan C.E., Ding J., Garosi G. et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018. 93(5):1045-51. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.018
37. Papazachariou L., Papagregoriou G., Hadjipanagi D. et al. Frequent COL4 mutations in familial microhematuria accompanied by later-onset Alport nephropathy due to focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Genet.* 2017. 92(5):517-27. doi: 10.1111/cge.13077
38. Malone A.F., Phelan P.J., Hall G. et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2014. 86(6):1253-9. doi: 10.1038/ki.2014.305
39. Nabais Sa M.J., Storey H. et al. Collagen type IV-related nephropathies in Portugal: pathogenic COL4A3 and COL4A4 mutations and clinical characterization of 25 families. *Clin Genet.* 2015. 88(5):456-61. doi: 10.1111/cge.12521
40. Frese J., Kettwig M., Zappel H. et al. Kidney Injury by Variants in the COL4A5 Gene Aggravated by Polymorphisms in Slit Diaphragm Genes Causes Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(3):519. doi: 10.3390/ijms20030519
41. Voskarides K., Arsalı M., Athanasiou Y. et al. Evidence that NPHS2-R229Q predisposes to proteinuria and renal failure in familial hematuria. *Pediatr Nephrol.* 2012. 27(4):675-9. doi: 10.1007/s00467-011-2084-6
42. Voskarides K., Stefanou C., Pieri M. et al. A functional variant in NPH3 gene confers high risk of renal failure in primary hematuric glomerulopathies. Evidence for predisposition to microalbuminuria in the general population. *PLoS One.* 2017. 12(3):e0174274. doi: 10.1371/journal.pone.0174274
43. Deltas C., Papagregoriou G., Louka S.F. et al. Genetic Modifiers of Mendelian Monogenic Collagen IV Nephropathies in Humans and Mice. *Genes (Basel).* 2023. 25;14(9):1686. doi: 10.3390/genes14091686
44. Savige J., Renieri A., Ars E. et al. Digenic Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022. 17(11):1697-1706. doi: 10.2215/CJN.03120322
45. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. *Нефрология.* 2021. 25(3):75-83. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83>
- Аксенова М.Е. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021. 25(3):75-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83>
46. Torra R., Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2019. 34(8):1272-1279. doi: 10.1093/ndt/gfz131

Дата получения статьи: 03.09.2023

Дата принятия к печати: 24.10.2023

Submitted: 03.09.2023

Accepted: 24.10.2023