

Гендерные особенности клинических проявлений и поражения сердечно-сосудистой системы при X-сцепленном варианте синдрома Альпорта

О.С. Грознова, В.В. Длин, Л.И. Шагам, Д.В. Шенцева, Н.Е. Конькова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Gender characteristics of the clinical manifestations of cardiovascular system involvement in X-linked Alport syndrome

O.S. Groznova, V.V. Dlin, L.I. Shagam, D.V. Shentseva, N.E. Konkova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Приводится клиническое наблюдение семьи, в которой у пяти членов семьи (4 женщины и 1 мужчина) была выявлена новая миссенс-мутация с. 3098G>A, р.(1033D) в гене $\alpha 5$ -цепи коллагена IV типа (COL4A5), ответственного за развитие X-сцепленной формы синдрома Альпорта. При этом у всех четырех носительниц отмечено поражение почек с раннего возраста (с 3 лет): усугубляющееся с возрастом снижение скорости клубочковой фильтрации до 78 мл/мин, протеинурия до 2 г/сут, артериальная гипертензия и дилатация аорты (на уровне кольца, синусов и восходящей аорты). Один мужчина в данной семье умер в 33 года от почечной недостаточности (ДНК-диагностика не проведена). У второго мужчины 26 лет с установленной мутацией в клинической картине — протеинурия до 2,5 г/л, персистирующая гематурия до 100 эритроцитов в поле зрения, снижение скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин, нейросенсорная тугоухость и сердечно-сосудистые аномалии (дилатация левого желудочка, дилатация кольца, синусов и восходящей аорты, аортальная регургитация 2-й степени, стабильная артериальная гипертензия).

Ключевые слова: дети, синдром Альпорта, протеинурия, гематурия, скорость клубочковой фильтрации, сердечно-сосудистые нарушения, аорта, артериальная гипертензия.

The paper describes a clinical case of a family, in which its 5 members (4 women and 1 man) were found to have the new missense mutation с. 3098G>A, р.(1033D) in the gene encoding the 5-chain of type IV collagen (COL4A5) responsible for the development of X-linked Alport syndrome. At the same time, all the four female carriers were observed to have had kidney injury since infancy (at the age of 3 years), an age progressive glomerular filtration rate reduction to 78 ml/min; proteinuria up to 2 g/day; hypertension, and aortic dilatation (at the level of the ring, sinuses, and ascending aorta). In this family, one man aged 33 years had died from renal failure (DNA diagnosis was not made). The second 26-year-old man with the documented mutation in the clinical picture had proteinuria up to 2.5 g/l, persistent hematuria up to 100 red blood cells in the field of vision; a glomerular filtration rate decrease to 50 ml/min; sensorineural deafness, and cardiovascular abnormalities (dilatation of the left ventricle, ring, sinuses, and ascending aorta; aortic regurgitation, 2 cm; and stable hypertension).

Key words: children, Alport syndrome, proteinuria, hematuria, glomerular filtration rate, cardiovascular disorders, aorta, hypertension.

Синдром Альпорта — наследственный нефрит, который в 85% случаев является результатом мутации гена *COL4A5* в хромосоме Xq22.3 (X-сцепленное наследование) [1]. Продукт гена — α_5 -цепь коллагена IV типа — представлен в гломерулярной базальной мембране. Неправильное его формирование вследствие мутации вызывает структур-

ные аномалии мембраны, приводя к постепенному развитию хронической почечной недостаточности на второй–третьей декаде жизни больного. Распространенность синдрома Альпорта колеблется в зависимости от изучаемой популяции, составляя от 1 случая на 5000 человек в штате Юта (США) до 1 случая на 53 000 населения в Финляндии [2].

Клиническая картина синдрома Альпорта включает: персистирующую микрогематурию с возможными эпизодами макрогематурии, протеинурию. Часто встречающимися симптомами являются аномалии зрения, слуха, а также артериальная гипертензия. Аномалии глаз возникают вследствие отсутствия коллагена IV типа в роговице, капсуле хрусталика и сетчатке [3]. Глухота при синдроме Альпорта имеет сенсоневральный характер и обусловлена структурными дефектами базальной мембраны клеток улитки [4].

К настоящему времени описаны сотни патогенных мутаций в гене *COL4A5*, приводящих к развитию клинических проявлений заболевания [5]. Анализ

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 3:76–80

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-76-80

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., вед.н.с. отдела детской кардиологии и аритмологии НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. того же отдела, зам.директора по научной работе того же учреждения

Шагам Лев Иосифович — научный сотрудник НИЛ общей патологии того же учреждения

Шенцева Дарья Владимировна — аспирант того же отдела

Конькова Наталья Евгеньевна — к.м.н., зав. отделением нефрологии того же учреждения

125412 Москва, ул.Талдомская, д.2

клинико-генетических корреляций при X-сцепленном синдроме Альпорта выявил зависимость спектра фенотипических вариаций синдрома от характера мутации, присутствующей у пациента.

Учитывая широкий полиморфизм проявлений, молекулярно-генетическая диагностика заболевания с определением мутации гена представляется рутинно необходимой, поскольку она позволяет подтвердить диагноз, спрогнозировать характер и тяжесть течения синдрома Альпорта у конкретного пациента и провести медико-генетическое консультирование. В связи с этим актуальным вопросом является создание общемировой базы ДНК-данных у больных с синдромом Альпорта. Такая работа сейчас активно ведется [6] и позволяет решить многие вопросы, связанные с повышением эффективности генетической консультации больных, выявлением клинико-генетических корреляций, и даже ограничить проведение биопсии почечной ткани для подтверждения диагноза у определенных групп пациентов. Таким образом, описание новых мутаций и новых фенотипических вариантов синдрома Альпорта представляется крайне важным.

Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме Альпорта

Существует множество генетических синдромов, протекающих с образованием аневризм артерий и аорты (самый известный – синдром Марфана). В последние годы в мировой медицинской литературе появились первые описания развития артериальной патологии в виде аневризм аорты и диссекции аорты у мужчин с синдромом Альпорта [7–9]. Но до настоящего времени эти редкие клинические находки рассматривались как сопутствующие нарушения, а не как проявления основного заболевания. Однако благодаря обобщенным публикациям [10], появился интерес к тяжелым жизнеугрожающим поражениям аорты при синдроме Альпорта. Этому во многом способствовали работы по изучению распределения коллагена IV типа в тканях организма. Высказано предположение, что аномалии строения α_5 - и α_6 -цепей коллагена IV типа могут приводить к нестабильности коллагенового каркаса аорты. Вторичная по отношению к хроническому поражению почек системная артериальная гипертензия, характерная для больных с синдромом Альпорта, также является фактором, провоцирующим развитие аневризм аорты у молодых пациентов [11]. Таким образом, несмотря на прослеживаемую ассоциацию между синдромом Альпорта и поражением аорты и возможно других артерий, полного понимания этой взаимосвязи в настоящее время нет.

Неясно время дебюта сосудистых нарушений. Предположительно уже в детском возрасте можно выявить первые признаки дилатации аорты у этих больных [12]. Широкое внедрение в обследование

больных с синдромом Альпорта магнитно-резонансной томографии (или компьютерной томографии аорты с контрастированием), а также эхокардиографический скрининг для всех пациентов позволили бы значительно прояснить ситуацию, но в настоящее время настроенности врачей на подобные обследования у больных с данной нозологией нет.

Целью исследования было выявление гендерных особенностей клинических проявлений и поражения сердечно-сосудистой системы при X-сцепленном варианте синдрома Альпорта в семье с установленной миссенс-мутацией гена *COL4A5*.

Характеристика детей и методы исследования

Приведено клиническое наблюдение семьи С.-П., в которой имеется шесть больных с синдромом Альпорта. Анализ родословной (см. рисунок) позволяет предположить X-сцепленный вариант наследования. У пяти членов семьи был осуществлен ДНК-анализ на выявление мутаций в гене *COL4A5* в хромосоме Xq22.3. Исследование проведено на платформе Ion Torrent с использованием геномной панели, покрывающей кодирующие экзоны и смежные участки интронов генов *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, разработанной по технологии AmpliSeq™.

Для обследования больных были использованы клинико-анамнестический, лабораторные методы (общий и биохимический анализ крови, общий и биохимический анализ мочи), рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца; пациенты проконсультированы окулистом и отоларингологом-сурдологом. Всем больным проведены: электрокардиография, доплер-эхокардиографическое исследование на аппарате Toshiba Artida, суточный мониторинг артериального давления (аппараты фирмы General electric и аппараты «Восход» фирмы «ДМС-передовые технологии»), ультразвуковое исследование почек на аппарате Toshiba Aplio500. Нормативные показатели размеров аорты и левого желудочка вычис-

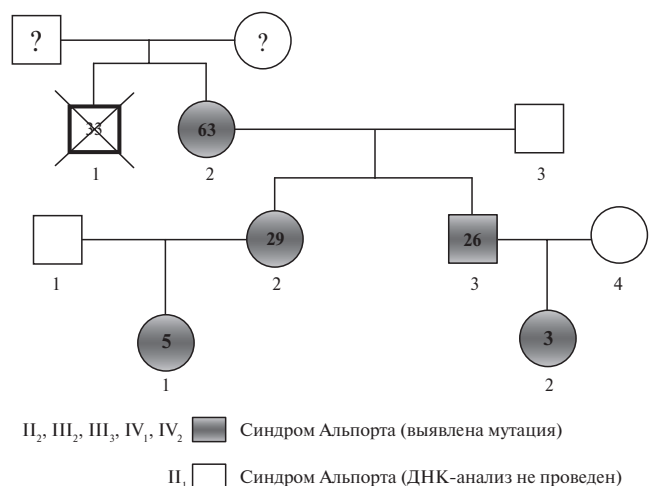


Рисунок. Родословная семьи С.-П. с X-сцепленным синдромом Альпорта.

лялись согласно данным С. Kamptann и соавт. [13], А. Wagen и соавт. [14], М. Gautier и соавт. [15], а также согласно нормативным рекомендациям Американского общества по эхокардиографии [16].

Результаты и обсуждение

У пятерых членов семьи была выявлена новая, ранее не описанная миссенс-мутация с. 3098G>A (р.1033D) в гене α_5 -цепи коллагена IV типа (*COL4A5*), ответственного за развитие X-сцепленной формы болезни. В клинической картине у пациентов отмечались следующие изменения (сердечно-сосудистые нарушения будут представлены ниже).

У больного мужского пола (см. рисунок, II₁): раннее начало заболевания, летальный исход в 33 года от декомпенсированной хронической почечной недостаточности до возможности проведения молекулярно-генетической диагностики и до трансплантации почки. Выявлялась нейросенсорная тугоухость, аномалий зрения не было. О наличии артериальной гипертензии и аномалий сердечно-сосудистой системы сведений нет.

Больной мужского пола (см. рисунок, III₃), возраст 26 лет: начало заболевания в раннем возрасте, персистирующая гематурия до 100 эритроцитов в 1мл мочи, протеинурия до 2,5 г/л, скорость клубочковой фильтрации 50 мл/мин, нейросенсорная тугоухость, аномалий зрения нет.

Больная женского пола (см. рисунок, II₂), возраст 63 года: время дебюта заболевания неизвестно, персистирующая гематурия до 100 эр/мл, протеинурия до 2 г/л, скорость клубочковой фильтрации 78 мл мин. Не выявлено нарушений слуха и зрения.

Больная женского пола (см. рисунок, III₂), возраст 29 лет: раннее начало заболевания (в 3 года), персистирующая гематурия до 100 эр/мл, протеинурия до 2,0 г/л, скорость клубочковой фильтрации 82 мл/мин. Нейросенсорной тугоухости и нарушений зрения не выявлено.

Больная женского пола (см. рисунок, IV₁), возраст 5 лет: дебют заболевания на первом году жизни, персистирующая гематурия до 280 эр/мл, протеинурия до 0,1 г/л, скорость клубочковой фильтрации 88 мл/мин.

Больная женского пола (см. рисунок, IV₂), возраст 3 года: дебют заболевания на первом году жизни, персистирующая гематурия до 380 эр/мл, протеинурия до 0,3 г/л, скорость клубочковой фильтрации 107 мл/мин.

У всех больных членов семьи женского пола с детского возраста отмечены: микрогематурия, протеинурия и эпизоды макрогематурии. Макрогематурия в основном была ассоциирована по времени с интеркуррентными инфекциями (верхних дыхательных путей). Гематурия характеризовалась ранним дебютом – на первом году жизни. Протеинурия в данной семье также имела дебют гораздо более ранний, чем описывается в литературе [17], – не в подростковом периоде, а в раннем детском возрасте.

Показатель гломерулярной фильтрации был низким у больного мужского пола – скорость клубочковой фильтрации 50 мл/мин. Все, кроме одной больной женского пола, также демонстрировали снижение скорости клубочковой фильтрации: у женщины 63 лет она составила 78 мл/мин, у 29-летней женщины – 82 мл/мин, у 5-летней девочки – 88 мл/мин (нормативный показатель – более 90 мл/мин). Самая младшая девочка 3 лет имела нормальный показатель скорости клубочковой фильтрации – 107 мл/мин. Протеинурия у больных женского пола прогрессировала с возрастом: у обеих взрослых женщин (29 и 63 лет) она достигла 2,0 г/л.

У обоих больных мужчин был ранний дебют поражения почек с формированием хронической почечной недостаточности. В обоих случаях была выявлена нейросенсорная тугоухость.

Ни у кого из членов семьи с мутацией гена *COL4A5* не было выявлено нарушений органа зрения.

Таблица. Эхокардиографические параметры у представителей семьи С.-П. (см. рисунок) с X-сцепленным синдромом Альпорта

Параметр	Больные (пол), возраст				
	II ² (ж), 63 года	III ² (ж), 29 лет	III ³ (м), 26 лет	IV ¹ (ж), 5 лет	IV ² (ж), 3 года
Площадь поверхности тела, м ²	1,80	1,59	1,89	0,81	0,71
Диаметр аорты (уровень клапана), см/Z-score*	2,8/3,29	2,4/2,46	3,1/3,6	1,8/3,23	1,8/3,51
Диаметр аорты (уровень синусов), см/Z-score*	4,1/3,99	3,0/1,71	3,85/2,98	1,9/-0,15	2,0/0,932
Диаметр восходящей аорты, см/Z-score*	3,85/5,27	2,46/1,19	3,17/2,72	15,2/-0,14	15,6/0,76
Конечный диастолический диаметр левого желудочка, см/Z-score*	5,48/0,88	5,1/1,20	6,3/1,75	3,8/0,111	3,5/-0,115
Аортальная недостаточность (степень)	2(+)	1(+)	2(+)	0–1(+)	0–1(+)
Системная артериальная гипертензия	+	-	+	+	+

Примечание. * – Нормативные значения для Z-score: от -1,65 до 1,65 (жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы нормативных).

Марфаноподобный фенотип у представителей данной семьи не прослеживался.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Спектр выявленных сердечно-сосудистых аномалий включал асимптоматическую дилатацию кольца клапана аорты, синусов Вальсальвы и восходящей аорты; аортальную недостаточность от легкой до средней степени выраженности и системную артериальную гипертензию. Системная артериальная гипертензия обнаружена у всех пациентов, кроме одного: 29-летняя женщина демонстрировала нормальные показатели суточного мониторинга артериального давления. У пациента мужского пола и 63-летней женщины выявлена стабильная артериальная гипертензия, которая впервые была у них диагностирована на второй декаде жизни. В настоящее время оба получают терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и β -блокатором с неполным терапевтическим эффектом.

Дилатацию кольца аортального клапана имели все пять представителей семьи с выявленной мутацией. У взрослых больных 26, 29 и 63 лет была также обнаружена дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы. У пациентки 63 лет и у мужчины 26 лет выявлялась еще и дилатация восходящей аорты (см. таблицу). У этого пациента выявлено ремоделирование миокарда левого желудочка по типу дилатации без снижения систолической функции миокарда (возможно связанное с аортальной регургитацией). Аортальная недостаточность средней степени 2(+) была диагностирована у пациента мужского пола и у больной 63 лет. Аортальная недостаточность легкой степени до 1(+) – у остальных трех больных женского пола.

Заключение

В последние годы в мировой медицинской литературе дискутируется концепция широкого фенотипического спектра проявлений наследственных заболеваний, в том числе синдрома Альпорта [18]. Активное повсеместное внедрение методов молекулярно-генетической диагностики наследственных заболеваний с выявлением в рамках одной нозологии десятков или сотен различных патогенных, условно-патогенных и непатогенных мутаций, в том числе у родственников без клинической симптоматики заболевания, поддерживает данную дискуссию.

У пациентов с синдромом Альпорта фенотипические проявления варьируют от классических форм, характеризующихся ранним развитием хронической почечной недостаточности, аномалиями зрения и слуха, до «неклассических» форм с неполной клинической симптоматикой и субклинических форм заболевания. Большое число генетически подтвержденных случаев X-сцепленной формы синдрома

Альпорта позволяет осознать вариабельность его клинической картины.

В настоящей статье мы хотели развить идею о том, что аномалии соединительной ткани, выявляемые в сердечно-сосудистой системе у больных с синдромом Альпорта, могут входить в число симптомов заболевания, а не представлять сопутствующие изменения, как это предполагалось ранее. Их причиной является комбинация артериальных аномалий, вызванных генетически детерминированными структурными изменениями коллагена, и вторичных осложнений. Нами показано, что нарушения выявляются у больных как мужского, так и женского пола уже в раннем возрасте. В основном они протекают субклинически. Однако у взрослых больных мужского пола в литературе описано множество случаев клинически значимых проявлений в виде диссекции аорты [7, 8, 10, 11]. Все это говорит о том, что проблема существует и нуждается в дальнейшем изучении. Необходимо больше информации о ранних стадиях изменения аорты у больных X-сцепленной формой синдрома Альпорта. Более широкое внедрение в клиническую практику рутинного эхокардиографического скрининга состояния аорты у больных помогло бы пролить свет на данную проблему. Пациентам с выявленными изменениями и подозрением на аневризмы аорты или артерий (особенно мужского пола) необходимо проведение компьютерной томографии аорты с контрастированием.

В данной семье обращает на себя внимание наличие клинической симптоматики заболевания у женщин, несмотря на X-сцепленный характер наследования синдрома: у всех четырех представительниц женского пола отмечено раннее поражение почек с нарушением скорости клубочковой фильтрации, протеинурией, артериальной гипертензией и развитием дилатации аорты с возрастом. Клинических жалоб больные женского пола не предъявляли (за исключением жалоб на повышение артериального давления у 63-летней женщины). Никто не знал об артериальной гипертензии или изменениях в анализах мочи у девочек 3 и 5 лет до тех пор, пока у мужчины из данной семьи не был диагностирован синдром Альпорта. 29-летняя женщина не придавала значения изменениям в рутинных анализах мочи до генетического подтверждения диагноза в семье.

Представленное клиническое наблюдение также заставляет задуматься о правильности включения матерей-носителей X-сцепленного синдрома Альпорта в список первоочередных кандидатов на донорство почки для своих детей, поскольку у них самих может развиваться клиническая симптоматика синдрома Альпорта, усугубляющаяся с возрастом. Это совпадает с мнением J. Savige и соавт. [17], которые также советуют тщательно обследовать женщин-доноров в семьях с синдромом Альпорта на предмет наличия скрытых проявлений заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rana K., Tonna S., Wang Y.Y., et al. Nine novel COL4A3 and COL4A4 mutations and polymorphisms identified in inherited membrane diseases. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 652–657.
2. Hertz J.M., Thomassen M., Storey H., Flinter F. Clinical utility gene card for: Alport syndrome – update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 9: doi: 10.1038/ejhg.2014.254.
3. Savige J., Sheth S., Leys A. et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 4: 703–709.
4. Miner J.H., Baigent C., Flinter F. et al. The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. *Kidney Int* 2014; 86: 4: 679–684.
5. Kimberling W.J., Borsa N., Smith R.J. Hearing loss disorders associated with renal disease. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 70: 75–83.
6. Savige J., Ars E., Cotton R.G. et al. (The International Alport Mutation Consortium) DNA variant databases improve test accuracy and phenotype prediction in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 6: 971–977.
7. Lyons O.T.A., St. John E.R.C., Morales J.P. et al. Ruptured thoracoabdominal aortic aneurysm in a renal transplant patient with Alport's syndrome. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 816–818.
8. Plaisier E., Gribouval O., Alamowitch S. et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 2007; 357: 2687–2695.
9. Шенцева Д.В., Грознова О.С., Длин В.В. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при синдроме Альпорта. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2013; 3: 74–78. (Shentseva D.V., Groznova O.S., Dlin V.V. et al. Cardiovascular involvement in Alport syndrome. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2013; 3: 74–78.)
10. Kashtan C.E., Segal Y., Flinter F. et al. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 11: 3554–3560.
11. Vogt B.A., Birk P.E., Panzarino V. et al. Aortic dissection in young patients with chronic hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 374–378.
12. Шенцева Д.В., Грознова О.С., Длин В.В. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с синдромом Альпорта. *Клин и экспер хир* 2015; 2: 93–96. (Shentseva D.V., Groznova O.S., Dlin V.V. et al. Cardiovascular involvement in patients with Alport syndrome. *Klin ehksper hirur* 2015; 2: 93–96.)
13. Kampmann C., Wiethoff C., Wenzel A. et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europ *Heart* 2000; 83: 6: 667–672.
14. Warren A.E., Boyd M.L., O'Connell C., Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart* 2006; 92: 10: 1496–1500.
15. Gautier M., Detaint D., Fermanian C. et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol* 2010; 105: 6: 888–894.
16. American Society of Echocardiography 2010 Guidelines <http://aoroot.parameterz.com/>.
17. Savige J., Gregory M., Gross O. et al. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 3: 364–375.
18. Pierides A., Voskarides K., Kkolou M. et al. X-linked, COL4A5 hypomorphic Alport mutations such as G624D and P628L may only exhibit thin basement membrane nephropathy with microhematuria and late onset kidney failure. *Hippokratia* 2013; 17: 3: 207–213.

Поступила 16.03.16