

# Проблемы выявления и ведения детей с орфанными болезнями и поражением почек

А.Н.Цыгин

НЦЗД

Москва

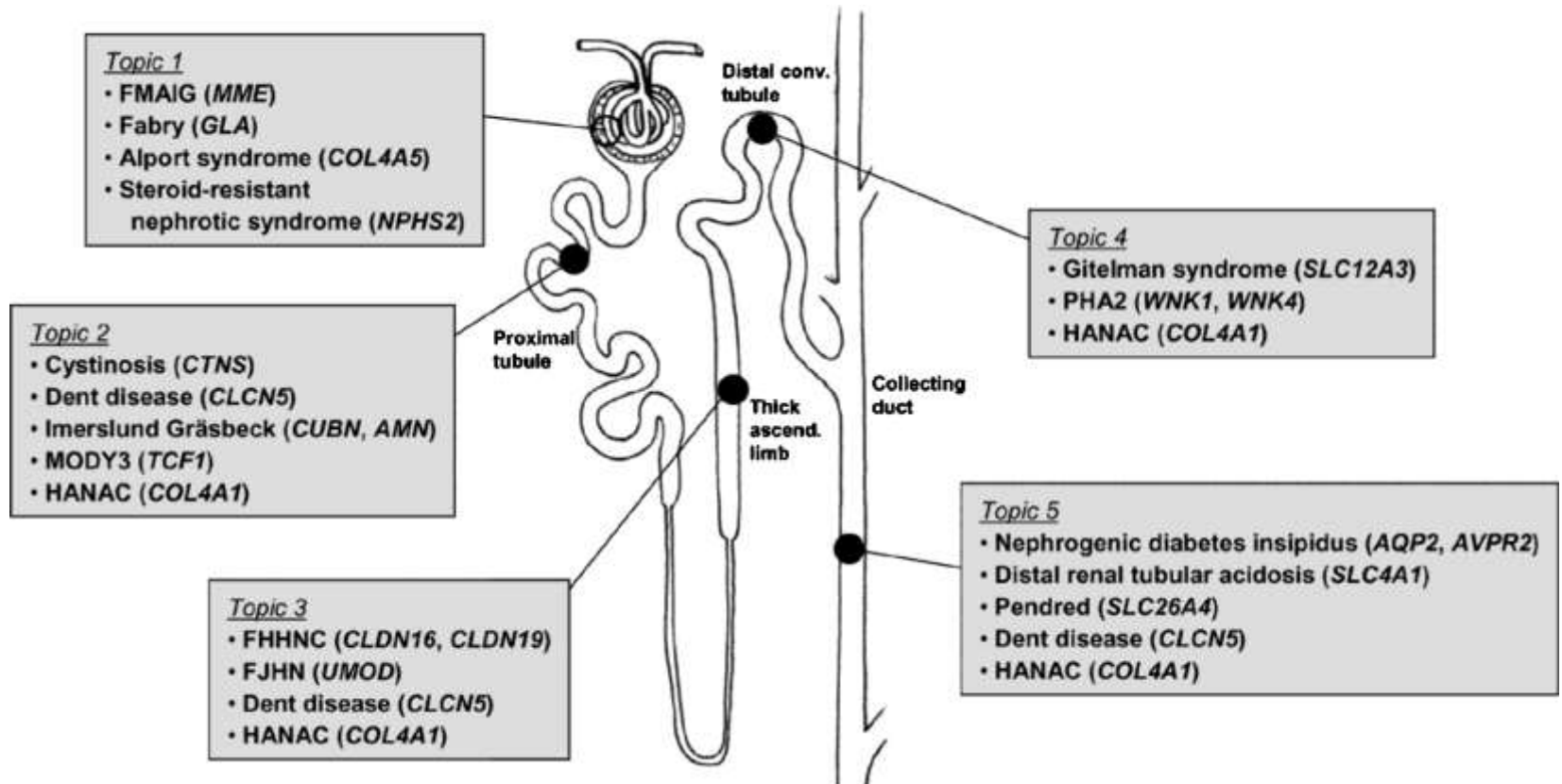
[tsygin@nczd.ru](mailto:tsygin@nczd.ru)



**Московский  
государственный  
медико-стоматологический  
университет имени  
А.И. Евдокимова**



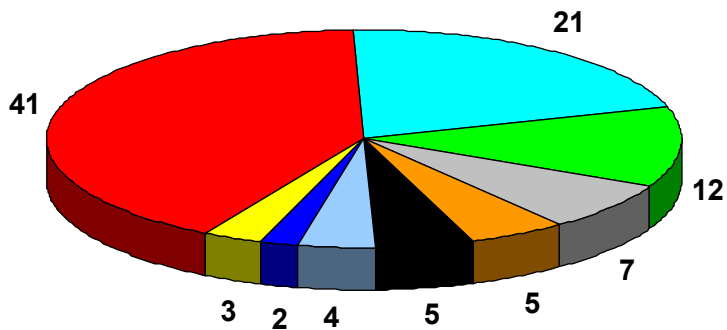
## Детали 16 редких наследственных нефропатий, изучаемых группой EUNEPHRON



Devuyst O et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:2011-2015

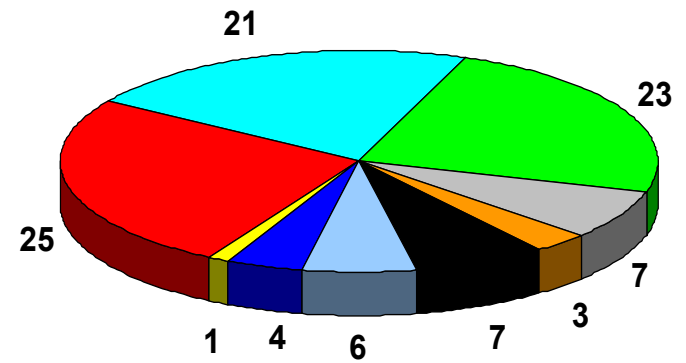
# Причины ХПН у детей в РФ (2006 г.)

Все дети



- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

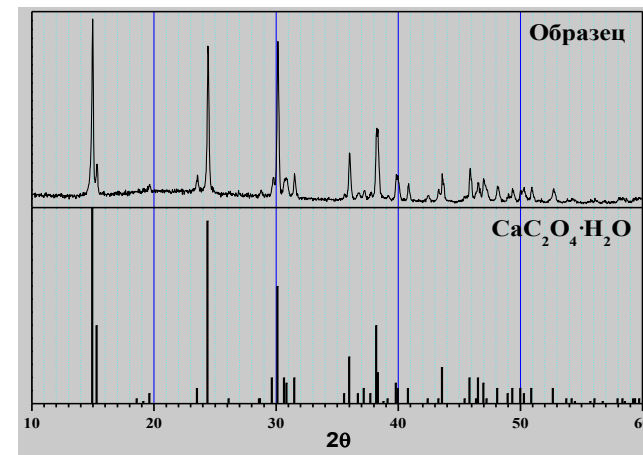
Дети на ЗПТ



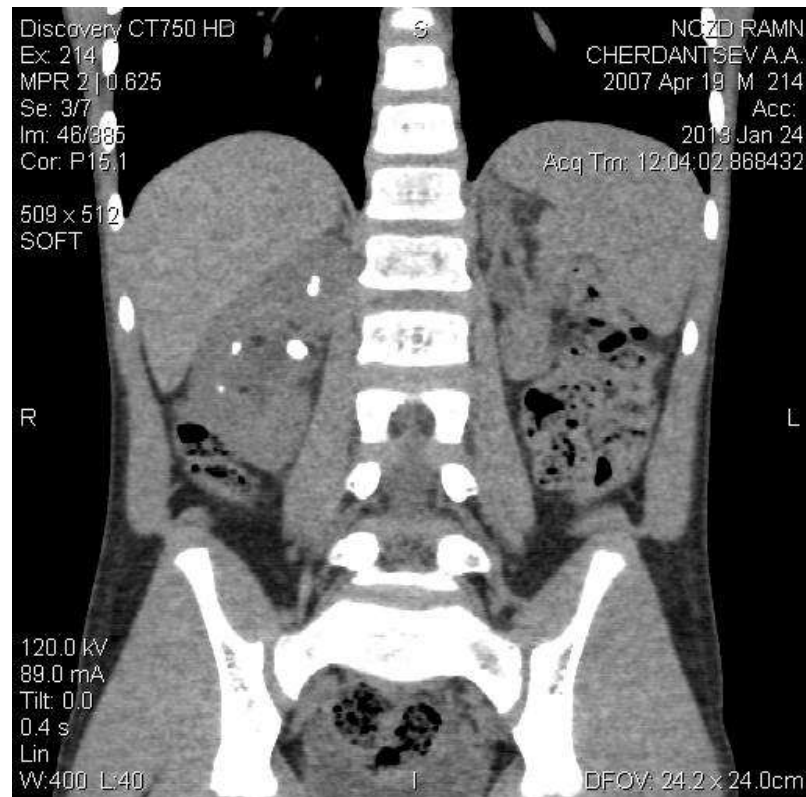
- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

# Мальчик 6 лет

- Здоровые родители, два брата и сестра, старшая сестра с нефрокальцинозом
- Жажда и полиурия с младенчества
- УЗ-признаки нефрокальциноза с 2 лет
- Ан.мочи – лейкоциты – 10-20 в п/з, бактерий нет, pH 5,0-6,0
- Оксалурия >50 mg/24h, нормальные Ca и P
- pH крови 7,427
- Креатинин 80  $\mu\text{mol/l}$  (GFR 67,2 ml/min)
- Почечная колика с отхождением конкремента в 5 лет.
- Состав камня (X-ray diffraction): Calcium oxalate monohydrat (Whevellite)
- AGXT gene sequencing: HI971435(c.33dupC) + deletion c.959\_960delCA).



# Нефролитиаз при ПГО



# Первичная гипероксалурия

- Аутомно-рецессивное наследование (2q37.3)
- Распространенность: 1:120000 (Франция)
- Диагностика:

Семейный анамнез

УЗИ, рентгенография, КТ (конкременты, нефрокальциноз)

Биохимия крови и мочи

Анализ конкрементов (кристаллы моногидрат-кальция оксалата (вевелит) (инфракрасная спектрофотометрия, R-диффракция)

Биопсия тканей: кристаллы оксалата кальция

Фундоскопия: пятнистая сетчатка

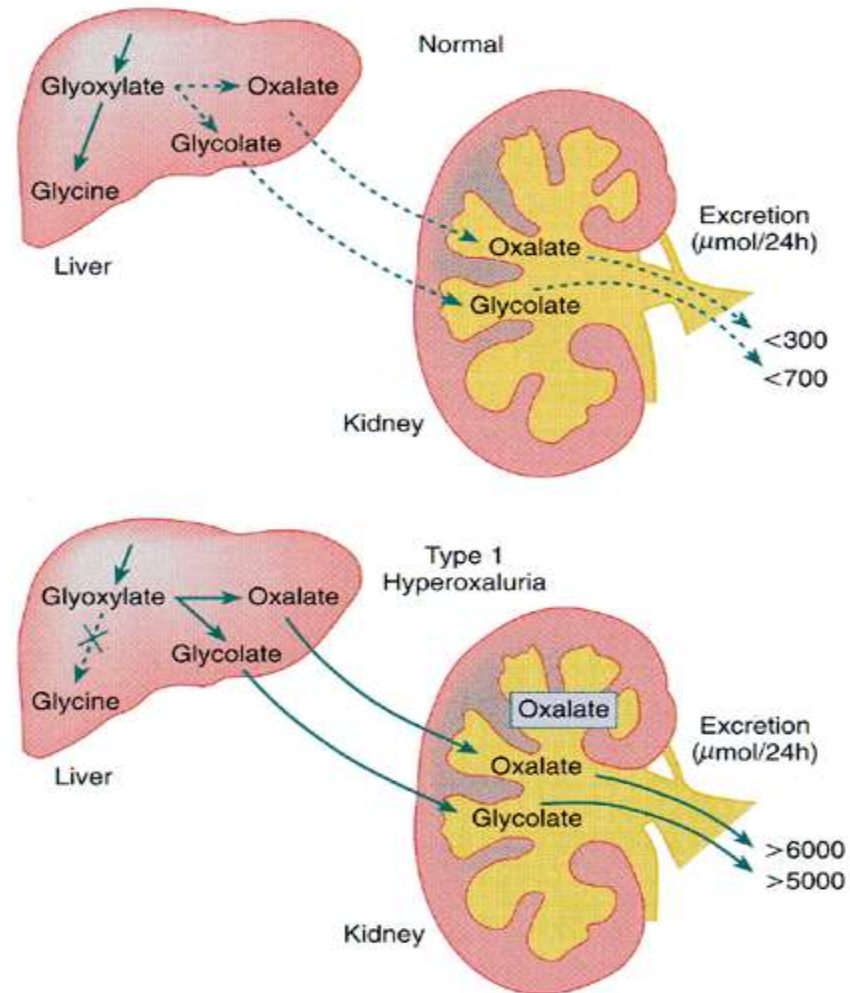
Анализ AGT в ткани печени

Молекулярно-генетическая диагностика

## Первичная (наследственная) гипероксалурия

- **I тип: Дефицит аланин:глиоксалат аминотрансферазы (AGT:EC.2.6.1.44) в пероксисомах печени (с гипергликолат-ацидурией)**
- **II тип: Дефицит глиоксилат-редуктазы (D-глицерат-дегидрогеназы, EC1.1.1.29) (с L-глицерил-ацидурией) (прогноз лучше чем при I типе)**
- **III тип: Первичная абсорбтивная гипероксалурия**

# Метаболизм гликоксилата в норме и при первичной оксалурии I типа





## Вторичная (приобретенная) гипероксалурия

- Энтеральная (еюноилеальный байпас, резекция, ВЗК - б-нь Крона, хр.панкреатит и др.)
- Отравление оксалатом, аскорбиновой кислотой, этиленгликолем, глицином
- Побочные реакции: на ингаляции метоксифлуораном, инфузии ксилитола
- Аспергиллез
- Дефицит пиридоксина (вит. В<sub>6</sub>)

# Клинические варианты ПГО

1. **Инфантильная форма** **35%**
2. **Рецидивирующий нефролитиаз с прогрессирующей ХБП** **20%**
3. **Позднее взрослое начало** **15%**
4. **Пресимптоматический диагноз при семейном скрининге** **15%**
5. **Диагноз на основании возврата в трансплантат** **10%**

## Олег К., 9 лет

- До 6 мес считался здоровым
- В 6 мес 5-валентная вакцина. Через 3 недели обследован в связи с ухудшением состояния, выявлена гиперазотемия с быстрой прогрессией до тХПН
- Диализ с 11 мес. (2007)
- Родственная трансплантация почки от отца в 3 года (2009)
- Прекращение функции трансплантата через 6 дней
- В биоптате графта признаков острого отторжения нет. Множественные прозрачные кристаллы в канальцах
- Аналогичные кристаллы и нефросклероз в удаленных нативных почках.
- Возобновление диализа. Прогрессирующие костные нарушения и белково-энергетическая недостаточность.







KALASHNIKOV,O.K.  
NEW PATIENTID DOB: 22-Dec-2006M

28-Apr-2015 13:37:29

L

NCZD  
Series #: Image #1  
96.7 mA 1.55 mAs 53 kVp 16 ms  
0.060 mGy 0.113 dGy\*cm2  
UDExp:6.88µGy CDExp:10.50µGy  
DEI: 8.94 [0.41 - 1.24]

KALASHNIKOV,O.K.  
NEW PATIENTID DOB: 22-Dec-2006M

28-Apr-2015 13:38:33

NCZD  
Series #: Image #2  
96.5 mA 1.55 mAs 53 kVp 16 ms  
0.060 mGy 0.113 dGy\*cm2  
UDExp:7.01µGy CDExp:10.72µGy  
DEI: 8.94 [0.41 - 1.24]

R



Hand\_postero-anterior\_Standard\_MEDICAL PEDIATRIC Series1 Processed: 28-Apr-2015 13:38:33  
postero-anterior Right  
FX to Film

WV 1058 WC 4807 Zoom=124%

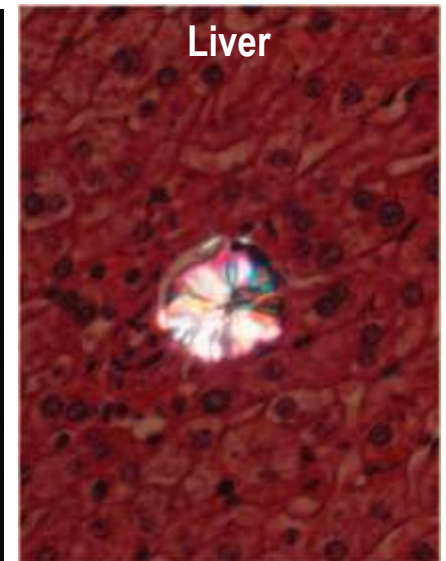
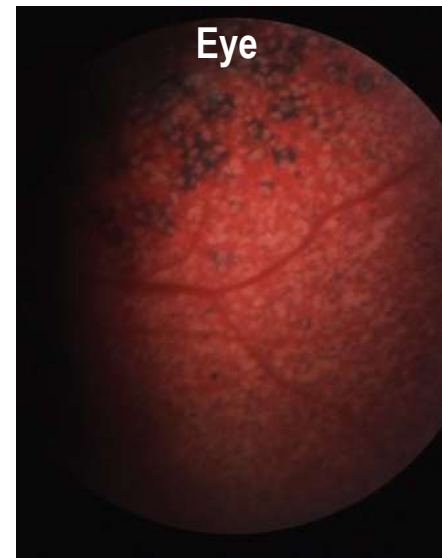
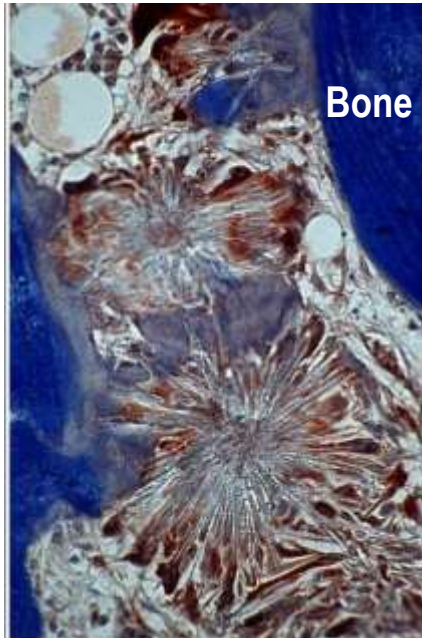
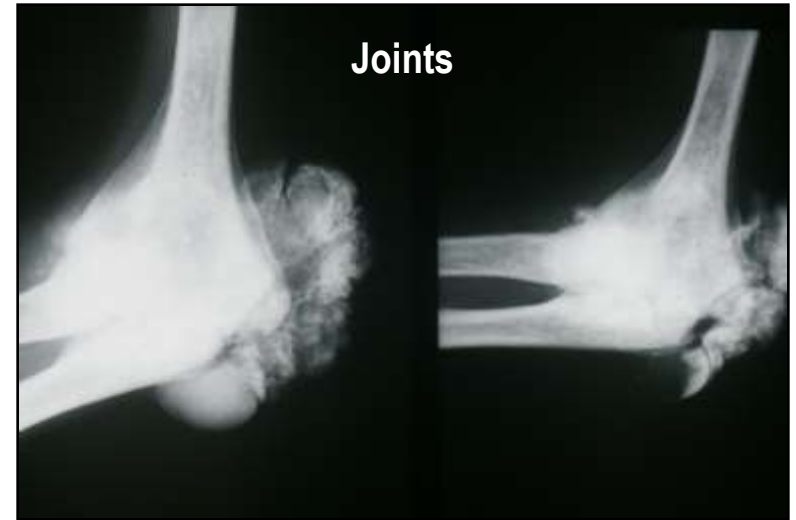
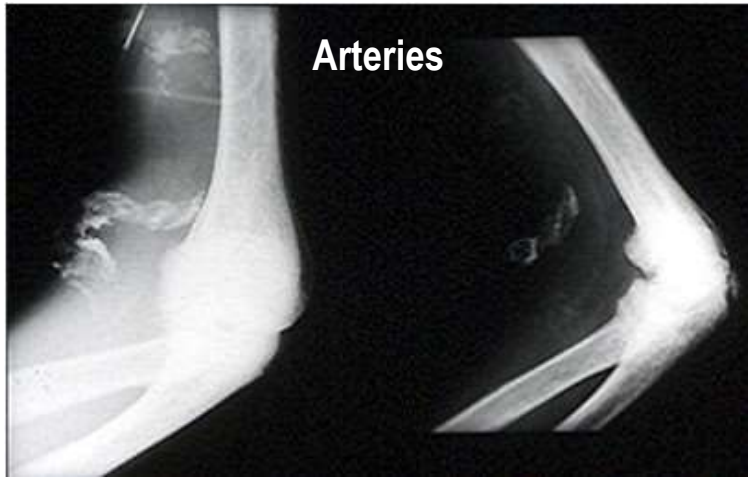
Hand\_postero-anterior\_Standard\_MEDICAL PEDIATRIC Series1 Processed: 28-Apr-2015 13:37:32

Name	kalashnikov oleg	ID	030	Captured Date	28.04.2015 14:21:35
Eye	OS	Comment			





# Системные проявления оксалоза



у пациента выявлены мутации *C.346G>A* и *C.508G>A* гена *AGXT* в гетерозиготном состоянии, которые могут приводить к развитию первичной гипероксалурии, тип 1

# Лечение первичной гипероксалурии

- Повышенный прием жидкости (>2 л/кв.м)
- Цитраты К/Na (100-150 мг/кг в день)
- Гипотиазид (?)
- Пиридоксин (вит B6) 5-10 мг/кг в день
- Экстракорпоральная литотрипсия
- Сочетанная трансплантация печени и почек

# Стратегия диализа при ПГО

- **Избегать любых видов диализа** и ориентироваться на преимптивную трансплантацию
- **Высокоинтенсивный диализ** при невозможности преимптивной трансплантации
  - Ежедневный ГД
  - Ночной ГД
  - Комбинация ГД и ПД
- **Ограниченные показания**
  - Младенец в ожидании трансплантации
  - До и после изолированной трансплантации почки
  - До и после сочетанной трансплантации печени и почки в соответствии с СКФ

# Стратегия трансплантации при ПГО

- **Планирование преимптивной трансплантации при ХБП III** во избежание осложнений системного оксалоза
- **Избегать изолированной трансплантации** за исключением случаев отсутствия других вариантов
- **Рекомендуется сочетанная трансплантация печени и почки** для большинства пациентов одновременно или последовательно
- **Избегать изолированной преимптивной трансплантации печени** за исключением хорошо подготовленных пациентов

# Болезнь Фабри

**Лизосомальная болезнь накопления с X-сцепленным наследованием**

**Частота встречаемости:**

мужчин - 1:40 000

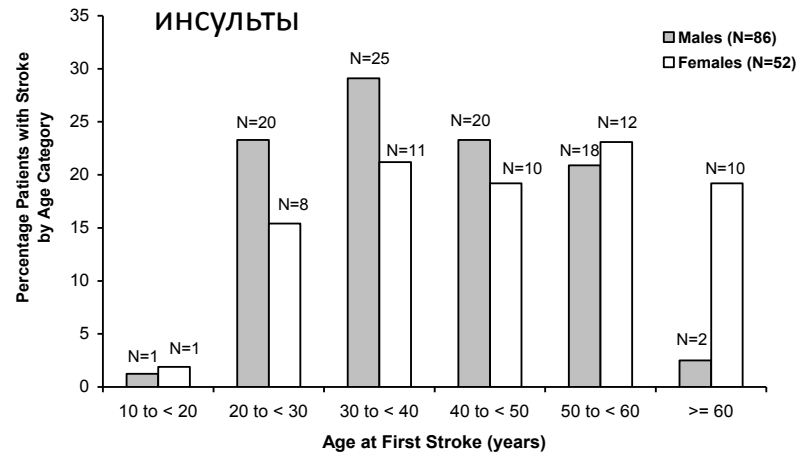
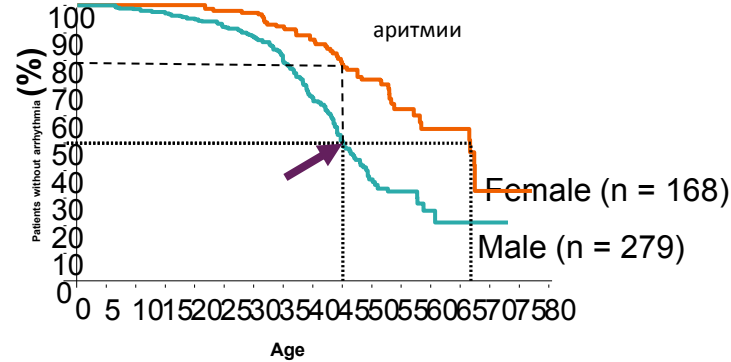
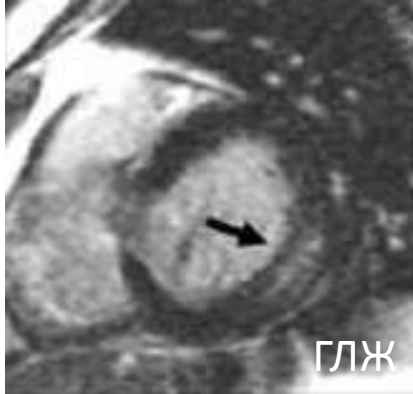
женщин - 1:20 000

**Патогенез:**

- Причина – генная мутация в Xq22.1, приводящая к дефициту фермента  $\alpha$ -галактозидазы
- Накопление глоботриаозилцерамидов (GL-3) в эндотелии сосудов и различных тканях
- Полиорганное поражение и прогрессирующее течение
- Жизнеугрожающие состояния: ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ХПН

Симптомы и признаки болезни Фабри	Наиболее ранний возраст проявления
Обнаружение накоплений глоботриаозилцерамида на биопсии органов	Пренатально
Cornea verticillata	Пренатально/новорожд
Проблемы ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, Запор, боли в животе	1.0 год
Медленный рост у мальчиков (<50го перцентиля)	2.0 года
Перебежающая акропарестезия/нейропатическая боль спровоцированная стрессом, жарой, слабостью или физ.упражнениями	2.0 года
Гипогидроз или ангидроз	2.5 года
Кризисы Фабри: нейропатическая боль начинающаяся в ладонях и стопах, которая может иррадиировать проксимальнее	2.5 года
Непереносимость жары, холода, и/или физ.упражнений	3.5 года
Извитость сосудов сетчатки	4.0 года
Звон в ушах/головокружение (Tinnitus/vertigo)	4.0 года
Снижение СКФ	4.0 гола
Инверсия Т-зубца на ЭКГ	4.0 года
Поражение клапанов сердца	4.0 года
Ангиокератома	4.4 года

# Спектр клинических проявлений болезни Фабри

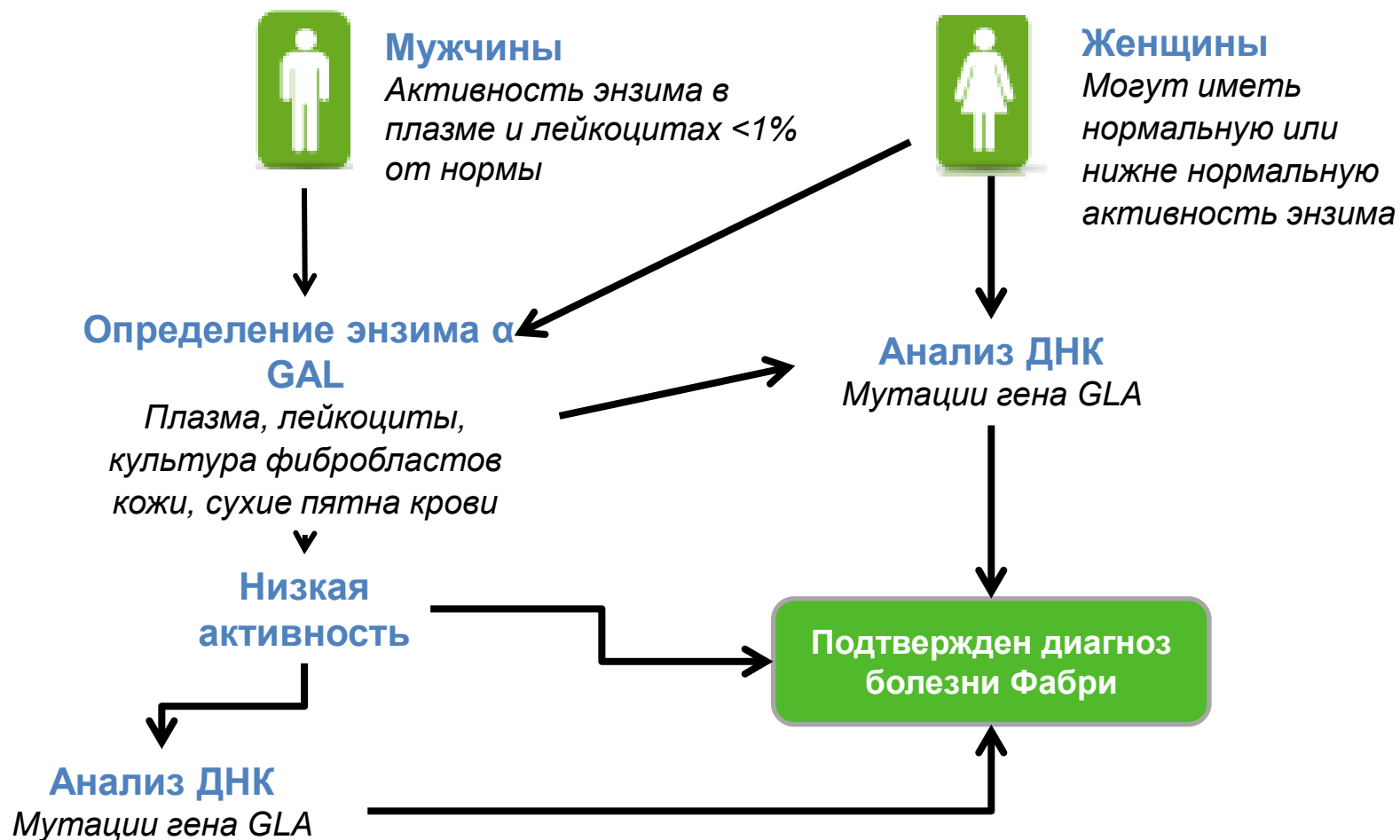




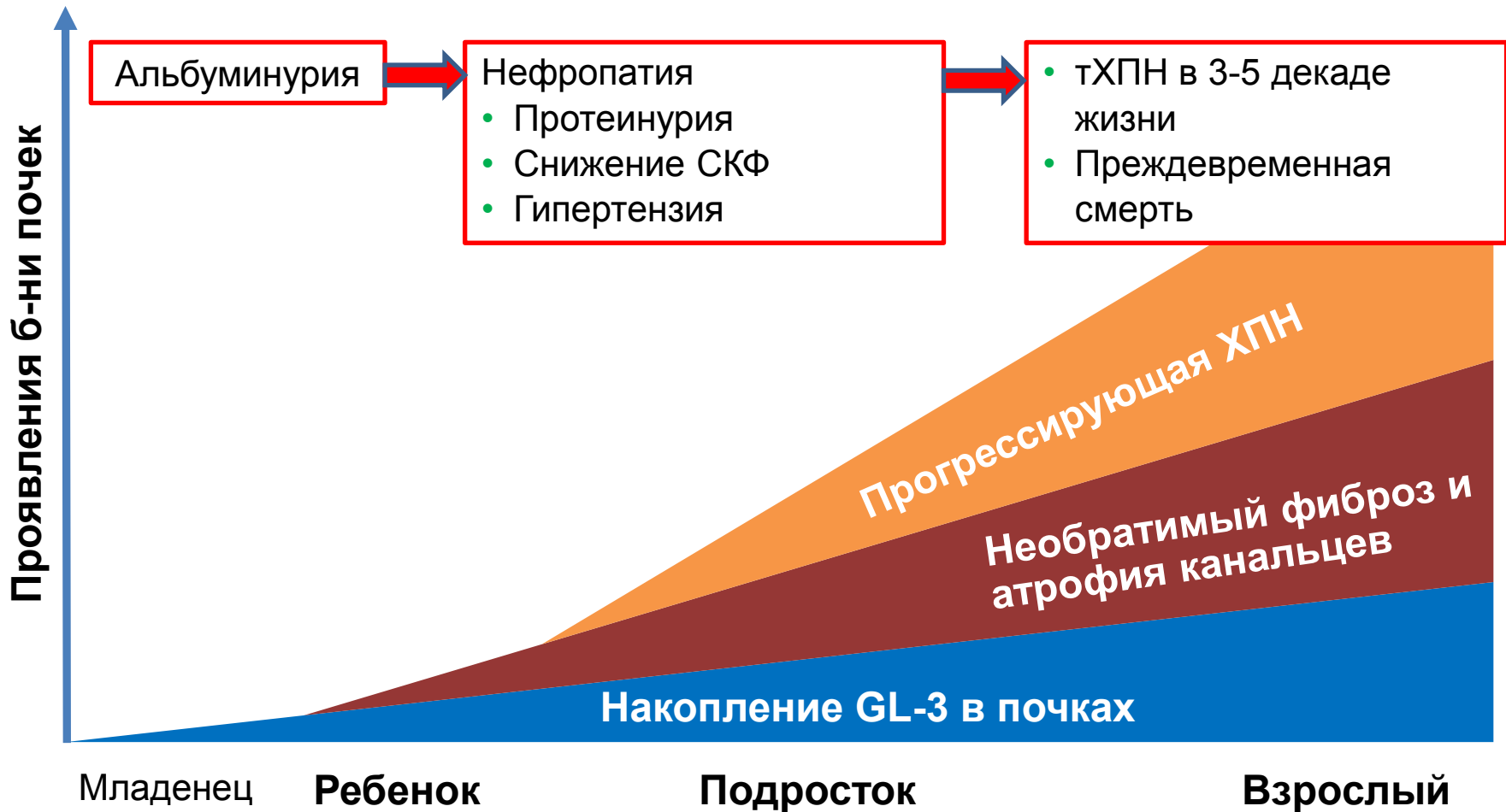
# Неврологические проявления. Типы боли

- Хроническая боль
  - Жжение
  - Ладони и стопы
  - Не зависит от триггеров
- Приступы боли
  - Колющая, напоминающая удар током
  - Могут быть спровоцированы лихорадкой, физическими усилиями
- Болевые кризы
  - Эпизодическая боль крайней интенсивности
  - Может принимать генерализованный характер в всем теле
  - Может длиться от часа до нескольких дней
- Непереносимость жары, холода, физ.нагрузок.

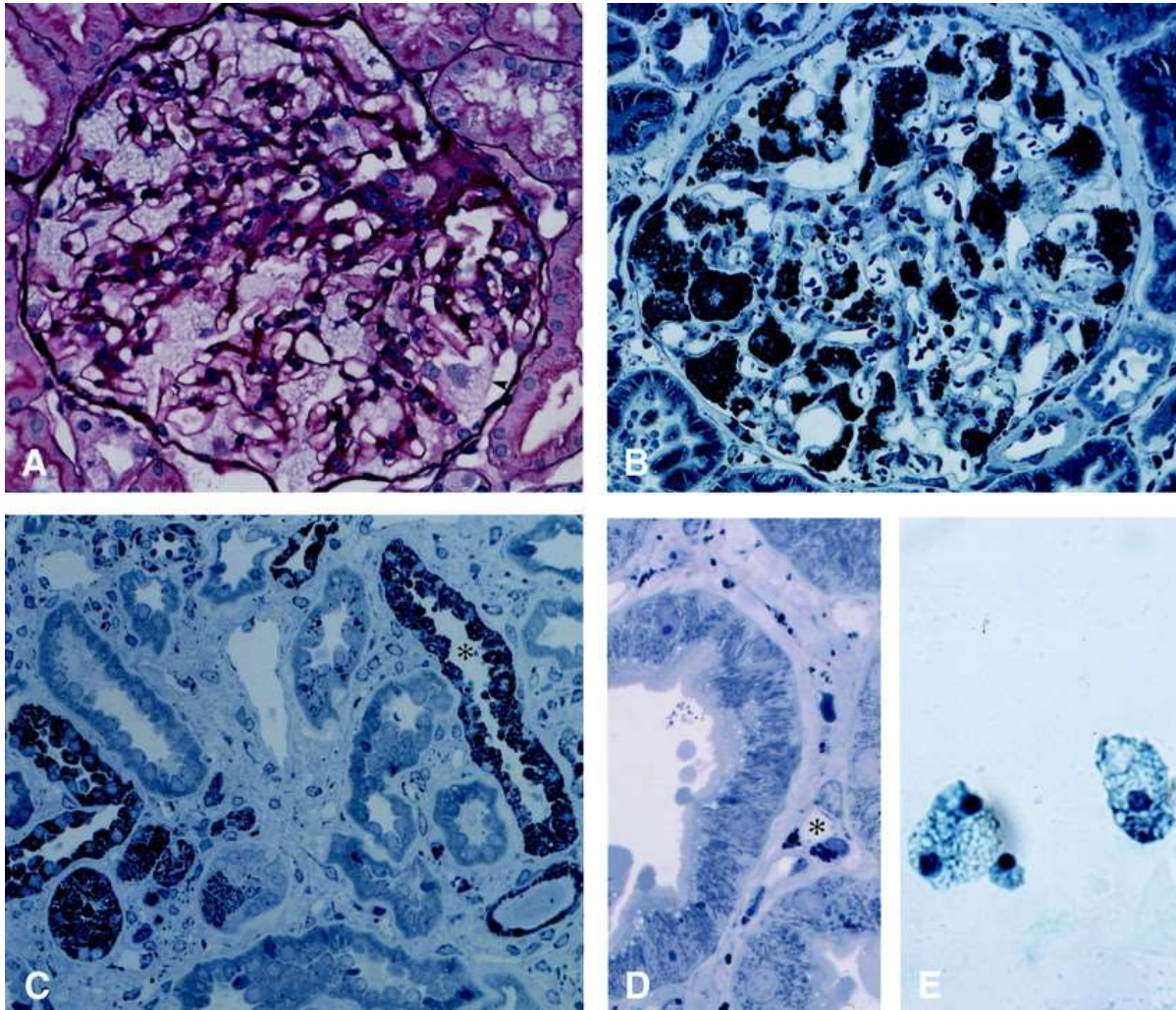
# Лабораторное исследование при болезни Фабри



# Почечные проявления б-ни Фабри. Хронология.

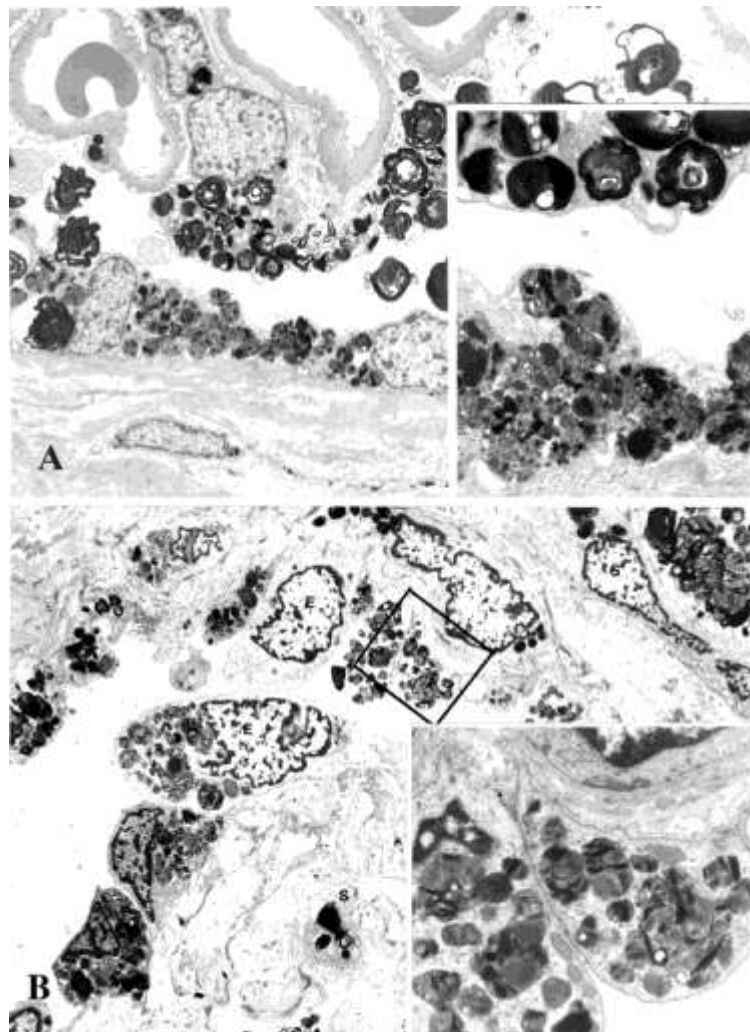


## Биоптат почки при болезни Фабри



Joseph Alroy et al. JASN 2002;13:S134-S138

# Электронная микроскопия при поражении почек в рамках болезни Фабри.



Joseph Alroy et al. JASN 2002;13:S134-S138

# Болезнь Фабри. Возраст развития ТХПН

## *Age at End Stage Renal Disease*

References	Patients (n)	Age of ESRD (yrs)
Barnes (1975)	9	41*
Maizel (1981)	7	43.3
Nissenson (1989)	17	Median ~40
Tsakiris (1996)	83	38
Ojo (2000)	93	38±8
MacDermot (2001)	26	36.7
Thadhani (2002)	42	39-42
Branton (2002)	24	39±10
Individual case reports in the literature†	62	36.7±10.1
<b>Summary</b>	<b>363 patients</b>	<b>~38</b>

\* age at kidney transplant

† among the 116 patients identified in the literature search there are 62 individual case reports of patients who progressed to ESRD, and the mean age of these patients is 36.7 ± 10.1 years.

- Из 8 детей с болезнью Фабри, обследованных в НЦЗД протеинурия обнаружена только у одного (мальчик 12 лет)
- Диагноз подтвержден биопсией почки и молек. Генетическим исследованием

# Поражение органов предшествует клиническим проявлениям

- 31 пациент, возраст: 5-18 лет
- Гистологическое исследование
- **Накопление GL-3 в почках выявлено на самых ранних стадиях заболевания до появления микроальбуминурии или клинических проявлений болезни**
- Начинать патогенетическую терапию необходимо как можно раньше!



## Characterization of Early Disease Status in Treatment-Naive Male Paediatric Patients with Fabry Disease Enrolled in a Randomized Clinical Trial

Frits A. Wijburg<sup>1</sup>, Bernard Bénichou<sup>2</sup>, Daniel G. Bichet<sup>3</sup>, Lorne A. Clarke<sup>4</sup>, Gabriela Dostalova<sup>5</sup>, Alejandro Fainboim<sup>6</sup>, Andreas Fellgiebel<sup>7</sup>, Cassiano Forcellini<sup>8</sup>, Kristina An Haack<sup>9</sup>, Robert J. Hopkin<sup>10</sup>, Michael Mauer<sup>11</sup>, Behzad Najafian<sup>12</sup>, C. Ronald Scott<sup>13</sup>, Suma P. Shankar<sup>14</sup>, Beth L. Thurberg<sup>15</sup>, Camilla Tøndel<sup>16</sup>, Anna Tytki-Szymańska<sup>17</sup>, Uma Rameswami<sup>18\*</sup>

1 Academic Medical Center, University Hospital of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, 2 Gerzume Europe, Saint-Germain-en-Laye, France, 3 Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and University of Montreal, Montreal, QC, Canada, 4 University of British Columbia, Child and Family Research Institute, Vancouver, BC, Canada, 5 Charles University Prague, General University Hospital Prague, Prague, Czech Republic, 6 Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Hospital de Día Polivalente, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, 7 University Medical Center Mainz, Mainz, Germany, 8 Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brazil, 9 Sanofi, Chilly-Mazarin, France, 10 Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, United States of America, 11 Departments of Pediatrics and Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States of America, 12 Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America, 13 University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, United States of America, 14 Emory University School of Medicine, Decatur, Georgia, United States of America, 15 Department of Pathology, Gerzume, Framingham, Massachusetts, United States of America, 16 Department of Pediatrics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, 17 Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytut "Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka", Warsaw, Poland, 18 Royal Free Hospital, London, United Kingdom

\* [umr.rameswami@nhs.net](mailto:umr.rameswami@nhs.net)

### Abstract

### Trial Design

This analysis characterizes the degree of early organ involvement in a cohort of oligo-symptomatic untreated young patients with Fabry disease enrolled in an ongoing randomized

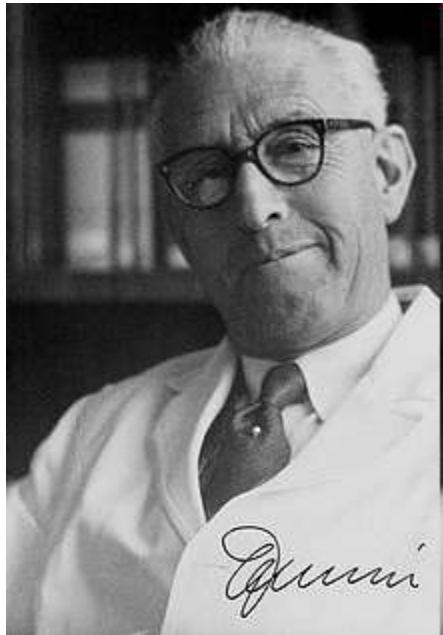


# Лечение болезни Фабри

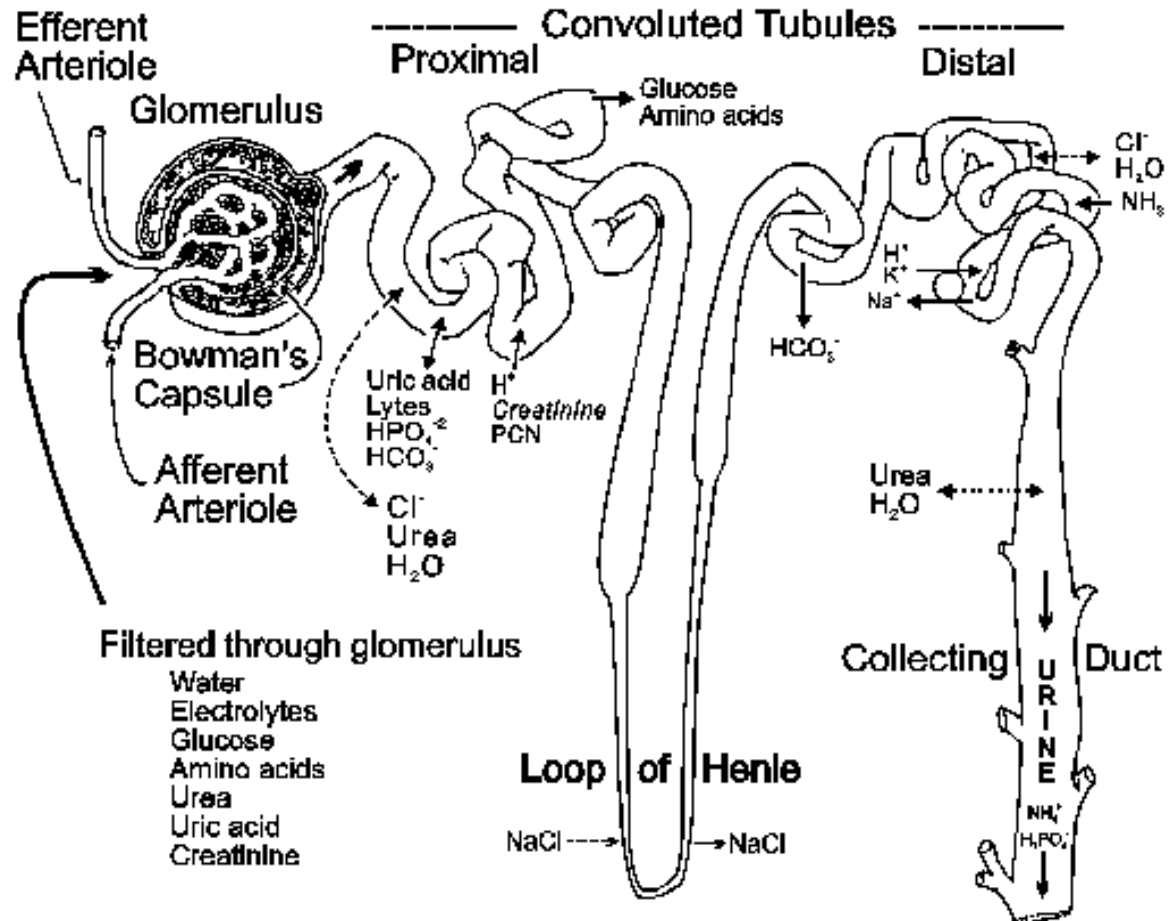
- Сочетание патогенетической и поддерживающей терапии
  - Фермент-замещающая терапия: восполнение дефицита  $\alpha$ -Gal A
  - Поддерживающая терапия:
    - Терапия боли: НСПВП, анти-психотические, анти-эпилептические, опиаты и др.
    - иАПФ/БРА
    - Анти-депрессанты
    - Слуховые аппараты
    - ЗПТ
    - Лечение аритмий: медикаментозное или иск.водители ритма (пейсеры)



# Синдром Фанкони (де Тони-Дебре)



Гвидо Фанкони, 1959



**Наиболее частая причина – нефропатический цистиноз !**

## Регина Х. 2г.10 мес.

- Рост 80 см, масса тела 10 кг
- Полидипсия, полиурия, рвота по утрам с 1 года.
- Рахит, глюкозурия, гипокалиемия, гипофосфатемия
- Лечение вит.Д без эффекта
- С 1 г. 3 мес – повышение креатинина, анемия, **метаболический ацидоз**
- УЗИ – почки увеличены, признаков нефрокальциноза нет.
- Предварительное заключение: Синдром Фанкони, почечная недостаточность





# ЦИСТИНОЗ

- Аутосомно-рецессивное наследование (ген *CTNS* на коротком плече 17 хромосомы, наиболее частая мутация – del57 Kb)
- Частота: 1:200000
- Интрацеллюлярное накопление цистина за счет дефекта его лизосомального транспорта.
- Поражаются:

Почки

Роговица (фотофобия, кератоконъюнктивит)

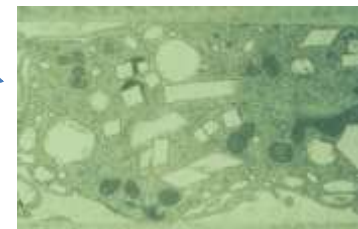
Щитовидная железа (гипотиреоз)

Гонады (гипогонадизм)

Поджелудочная железа (сах. диабет)

Мышцы и ЦНС

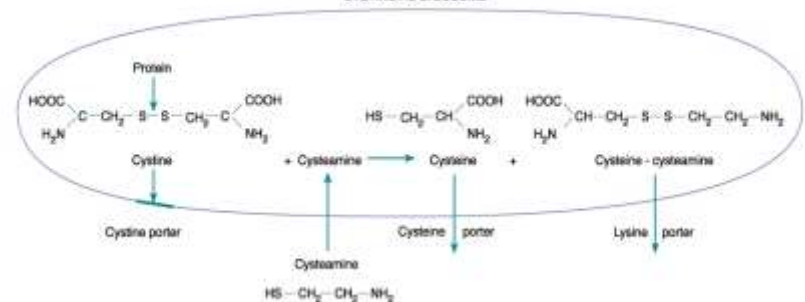
конъюнктива



печень



CYSTINOTIC LYSSOSOME



# Клинические формы цистиноза

- Инфантильная:
  - Синдром Фанкони ~ 3-6 мес
  - Терминальная ХПН ~ 10 лет
- “Поздняя” (ювенильная):
  - Начало в пубертатном возрасте
  - Умеренная тубулопатия, более выраженная (субнефротическая) протеинурия
  - Поздняя прогрессия до ХПН
- Глазная форма
- Сочетание ювенильной и глазной
- форм (Servais et al. 2008)

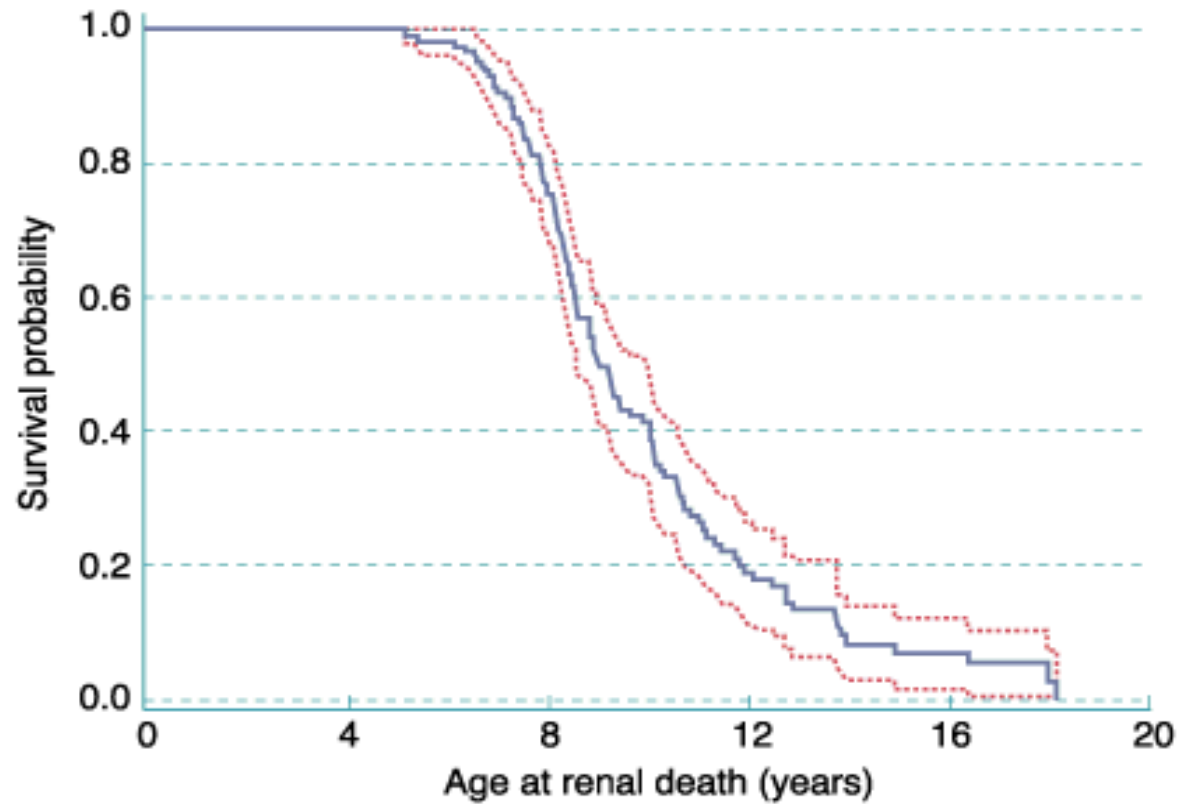


# Диагностика цистиноза

- Выявление синдрома Фанкони
- Определение цистина в костном мозге, роговице, *полиморфонуклеарных лейкоцитах (в норме <0,5 нмоль/мг белка)*
- Морфология почки: признаки тубуло-интерстициального поражения, отложение цистина (биопсия обычно не проводится)
- *Офтальмологическое обследование*
- *Молекулярно-генетическая диагностика*



# Почечная выживаемость у больных цистинозом (Manz & Gretz, 1994)



# Внепочечное поражение

## Орган зрения

– светобоязнь	50%	8-12 лет
– ретиальная слепота	10-15%	13-40 лет

## Эндокринные органы

– гипотиреоз	50%	5-10 лет
– сахарный диабет	5%	18-40 лет
– гипогонадизм у мужчин	70%	18-40 лет

## Нейромышечное заболевание

– миопатия	20%	12-40 лет
------------	-----	-----------

## Неврологические жалобы

– эпилепсия	2-10%	21-40 лет
– психическое нарушение		
– мозжечковые и пирамидные признаки		
– инсульто-подобные эпизоды		

Gahl et al. 2002

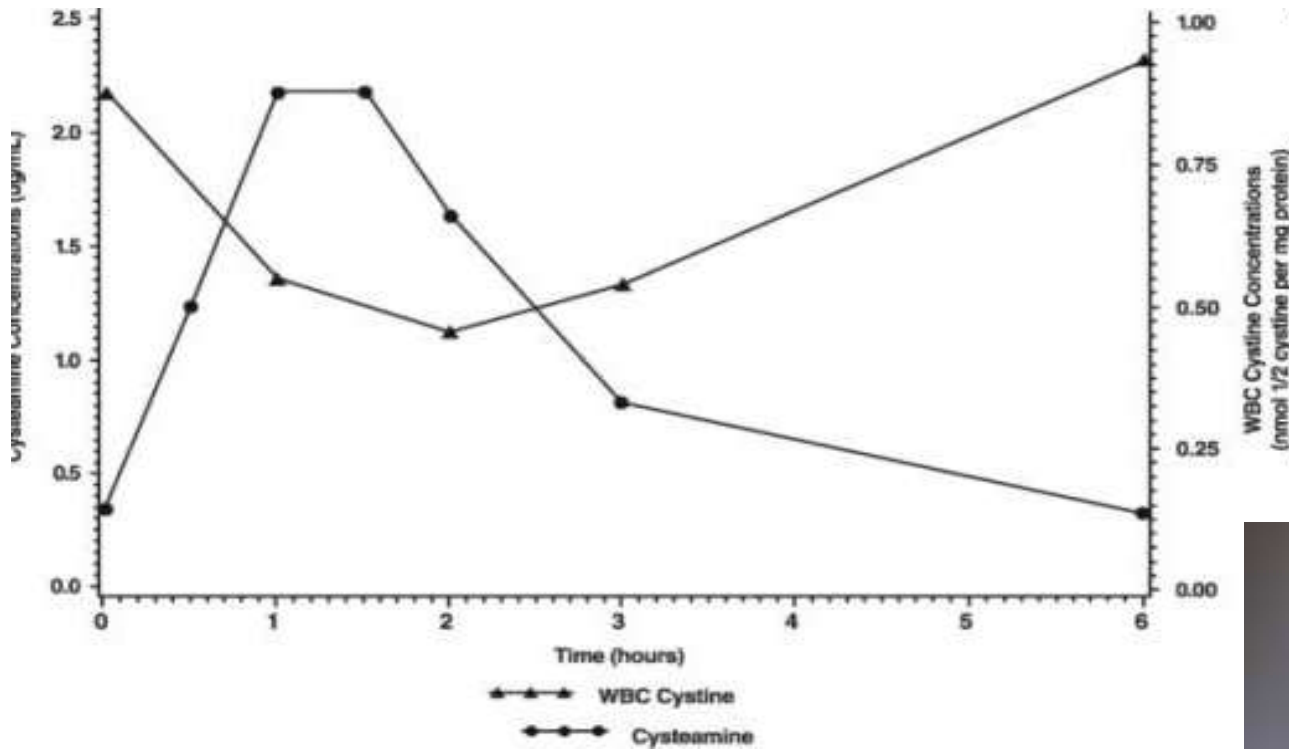
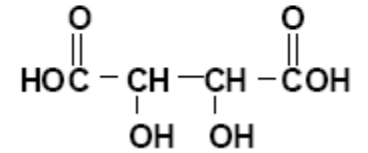
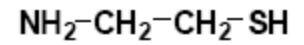
Терапия цистеамином не допускает или отсрочивает внепочечные осложнения (Nesterova et al. 2008)

# Лечение цистиноза

- Цистеамин (Cystagon®) до 50 мг/кг в день в 4-6 приемов
- Глазные капли цистеамина каждые 2 часа
- ВитD ( $\alpha$ -кальцидол 0,5- 2 мкг в день)
- Фосфаты, прием жидкости >2 л в день, коррекция ацидоза, гипокалиемии
- Карнитин < 50мг/кг/сутки х3
- L-тироксин до 50 мкг в день
- Трансплантация почки

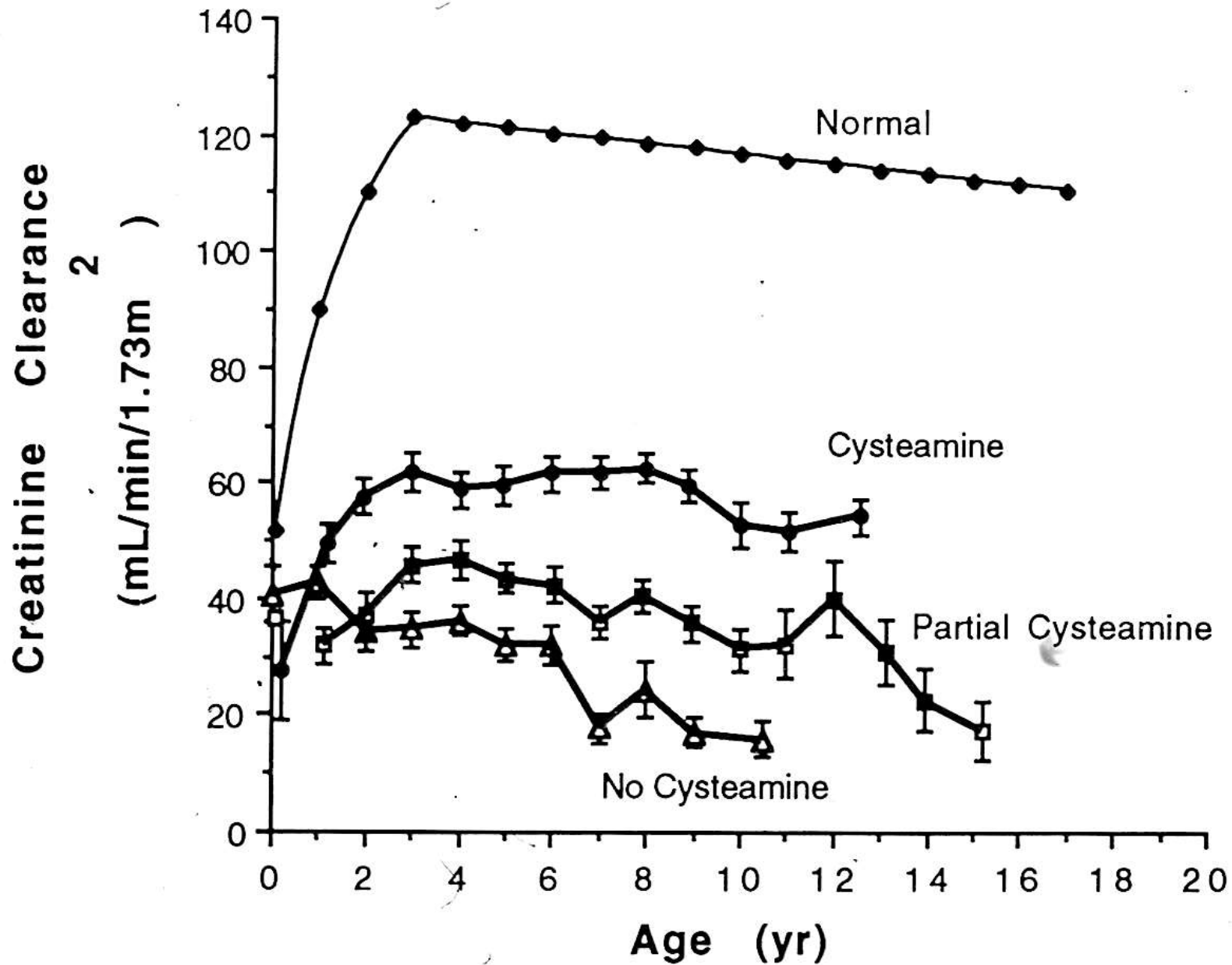
# Цистагон

(Цистеамина битартрат)

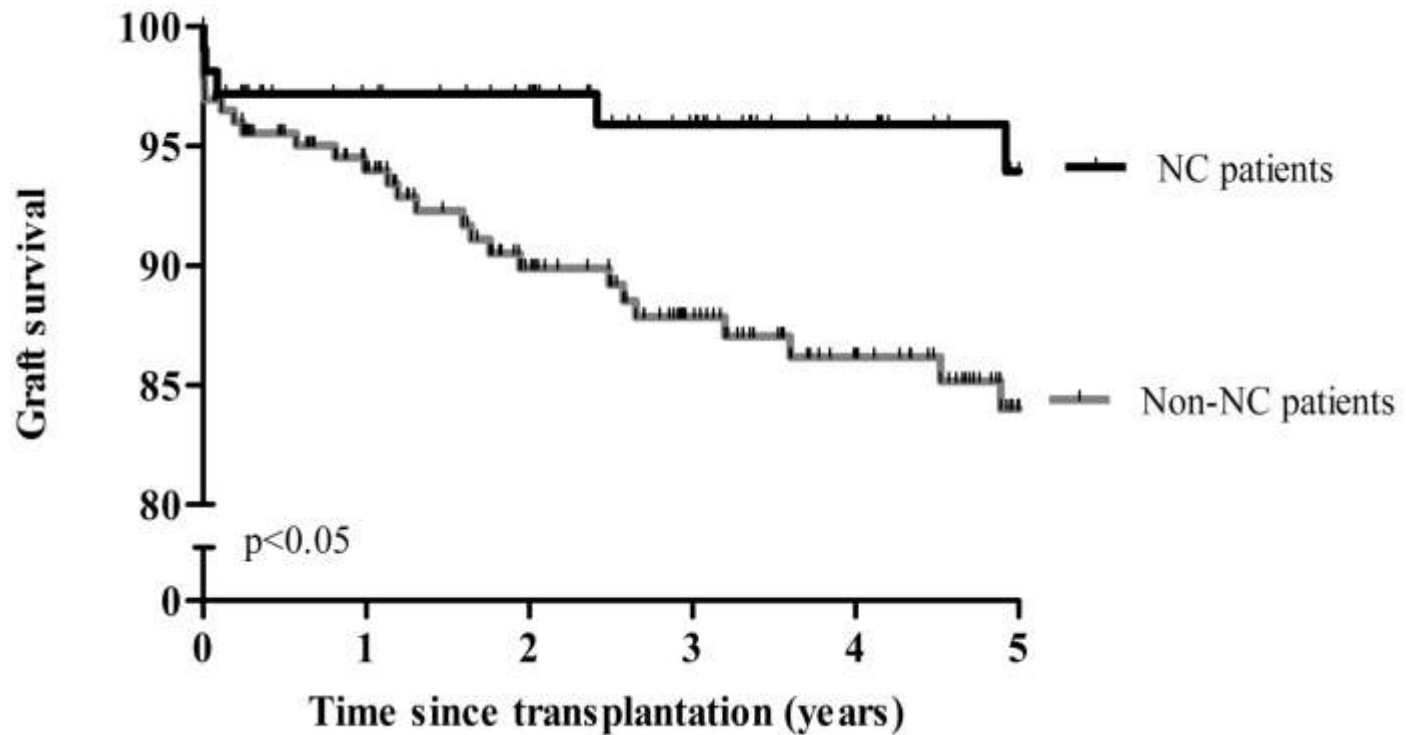


Препарат проходит регистрацию в РФ





# Выживаемость почечного трансплантата



**CTNS gene mutations in Russian patients with cystinosis**

★ – novel mutation

	<b>Patients /gender</b>	<b>Birth date</b>	<b>Renal function</b>	<b>CTNS mutation</b>
1	X., female	12.07.05,	GFR 55,7	Del 57 kb p.W262X (heterozygous)*
2	Г., female	16.11.03,	Tx	p.W262X (homozygous)*
3	Т.Д., female	18.08.08.,	GFR 71,08	Del 57 kb (homozygous)
4	Т.К., female	7.12.10,	GFR 95	Del 57 kb (homozygous)
5	Ш., female	30.03.09.	?	Del 57 kb (homozygous)
6	М., male	29.06.96.	Tx	Del 57 kb
7	К., female	19.10.05	Tx	p. Q145X (heterozygous)*
8	М.Я., female	05.04.09	<b>Death</b>	p. Tyr173Cys (homozygous)*
9	М.И., female	28.06.10	Death	p. Tyr173Cys (homozygous)*
10	Д., male	22.02.06	CKD III ст	c. 681 G>A splicing mutation, p.Q 145X (heterozygous)*
11	С., female	23.03.11	GFR 94	p.Gly339Arg (homozygous)
12	Б., female	20.05.12	S creat 57mcmol/l	p.Gly339Arg (homozygous)
13	К., male	24.07.12	Screat 32 mcmol/l	p.Thr7Phefs, p.Gly339Arg (heterozygous)
14	Б., male	17.08.10	CKD III	c. 681 G>A splicing mutation, p.Gly339Arg (heterozygous)
15	О., male	05.01.10	GFR 73,8	
16	Л., female	25.10.84	Tx	
17	Ф., male	20.06.97	Tx	

# Синдром Альпорта



Dr. Cecil Arthur Alport (1880-1959)

- Leonard Guthrie в 1902 описал семью с изолированной гематурией различной степени выраженности.
- Arthur Frederick Hurst в 1923 выявил развитие уремии у членов данной семьи.
- В 1927 Cecil Alport описал три последующих поколения данной семьи, доказав, что тугоухость является частью синдрома, а заболевание характеризуется более тяжелым течением у мужчин, погибавших от уремии.
- В последующем описано множество аналогичных семей и в 1961 заболевание названо синдромом Альпорта.

LB Guthrie: *"Idiopathic," or congenital, hereditary and familial haematuria.* Lancet, London, 1902, 1: 1243-1246.

AF Hurst: *Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis occurring in sixteen individuals in three generations.* Guy's Hosp Rec, 1923, 3: 368-370

C Alport: *Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis.* British Medical Journal, London, 1927, 1: 504-506.



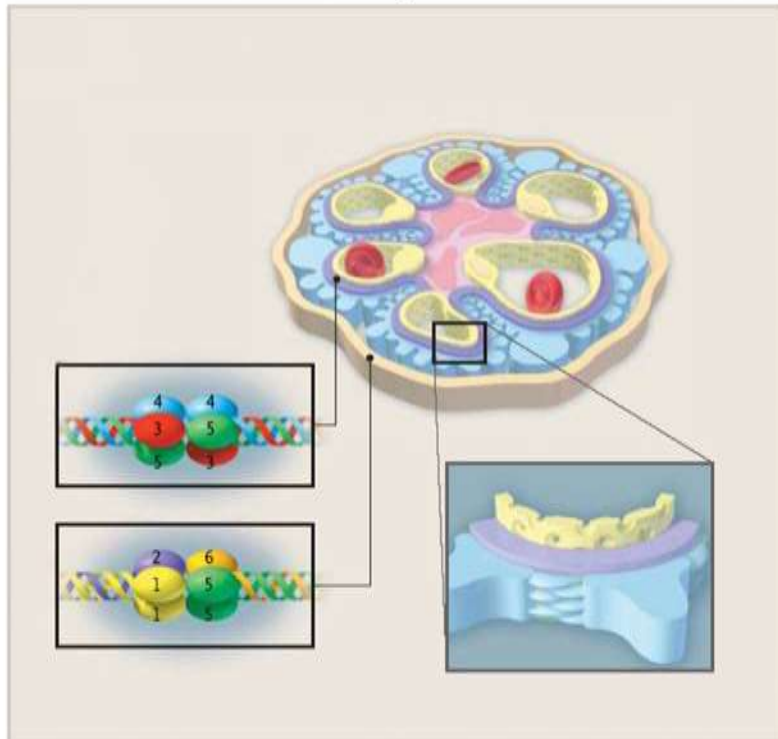
# Эпидемиология

- Распространенность СА 1:5000 родов.
- В США больные с СА составляют 3% детей и 0.2% взрослых с тХПН.
- В Европе СА отмечен у 0.6% всех больных с тХПН.

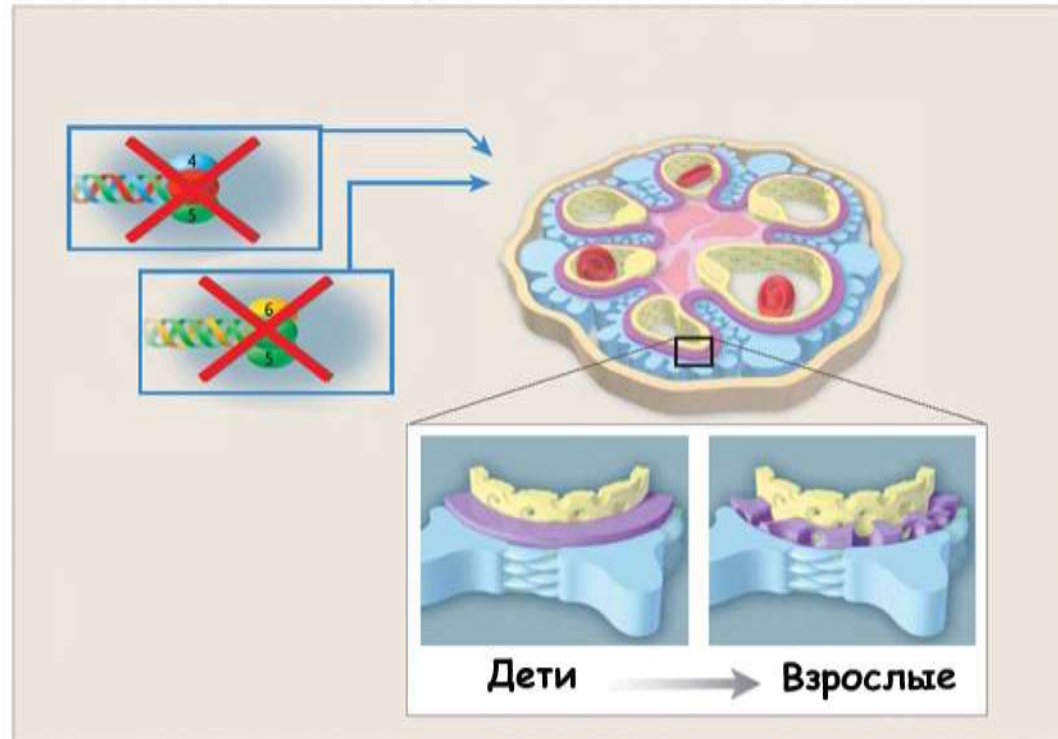
	Тип наследования	Ген	Белок
Синдром Альпорта	X-сцепл	<i>COL4A5</i>	$\alpha 5(\text{IV})$
Синдром Альпорта	АР	<i>COL4A3</i> <i>COL4A4</i>	$\alpha 3(\text{IV})$ $\alpha 4(\text{IV})$
Синдром Альпорта	АД	<i>COL4A3</i> <i>COL4A4</i>	$\alpha 3(\text{IV})$ $\alpha 4(\text{IV})$
Синдром Альпорта + Лейомиоматоз	X-сцепл	<i>COL4A5 + COL4A6</i>	$\alpha 5(\text{IV}) + \alpha 6(\text{IV})$
Болезнь тонких мембран	АД	<i>COL4A3</i> <i>COL4A4</i>	$\alpha 3(\text{IV})$ $\alpha 4(\text{IV})$

# Коллаген IV типа в составе ГБМ

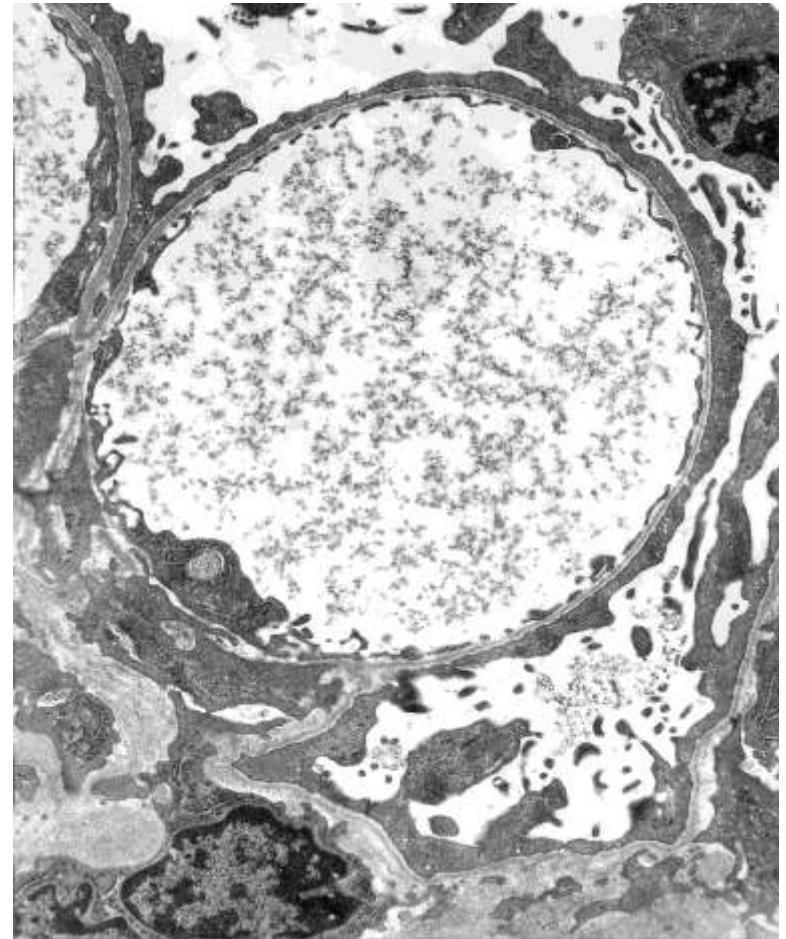
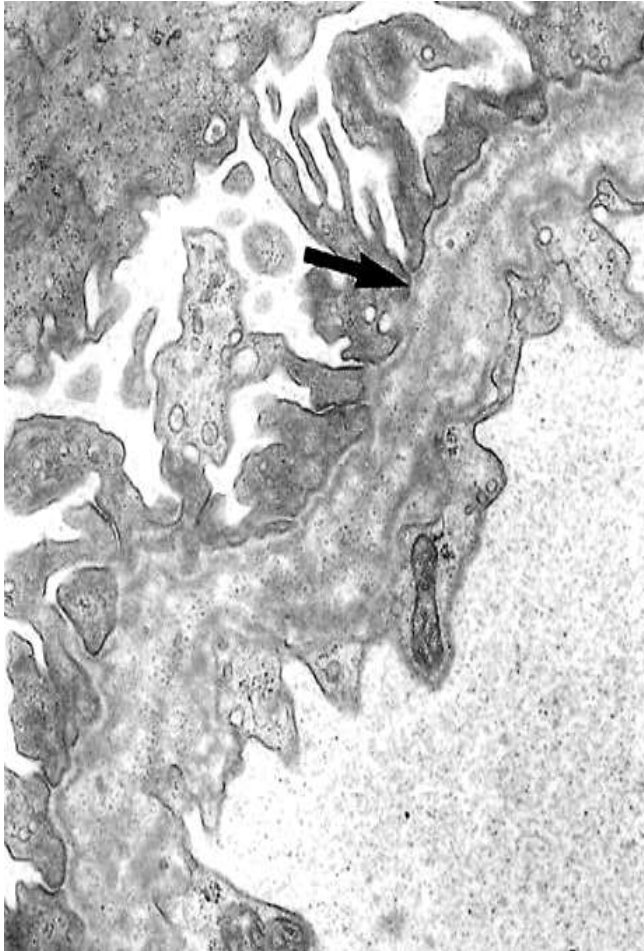
## Норма



## Синдром Альпорта



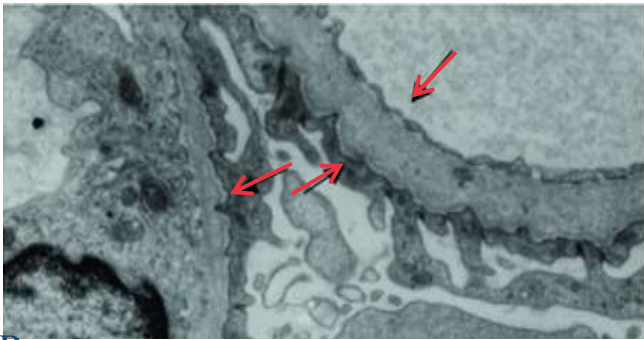
Синдром Альпорта. Электронная микроскопия, уранил ацетат и цитрат свинца. а:  
Утолщение и расщепление ГБМ с нечётким внутренним и внешним контуром. Тонкая и  
однородная ГБМ в других гломерулах у того же пациента



## Различия X-сцепленного и аутосомно-рецессивного синдрома Альпорта

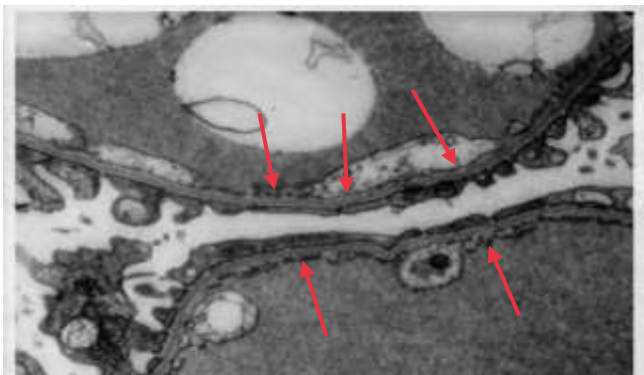
Признаки	X-сцепленный синдром Альпорта	Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта
Распространенность	85% из всех семей	15% из всех семей
Пол	мужчины болеют более часто и более тяжело, чем женщины	мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой и тяжестью
Появление первых симптомов	<b>гематурия</b> у мальчиков - с раннего возраста	<b>гематурия</b> у лиц обоего пола - с раннего возраста
Почечная недостаточность	<b>почечная недостаточность</b> - в юношеском возрасте; может выявляться у родственных лиц мужского пола; женщины менее склонны к развитию почечной недостаточности	<b>почечная недостаточность</b> - в детском возрасте и во взрослом состоянии, выявляется в одном поколении
Особенности носителей	<b>гематурия</b> у женщин - 95% <b>почечная недостаточность</b> к 60 годам – 15% снижение слуха и ретинопатия к 60 годам – 50%	<b>гематурия</b> выявляется часто; <b>почечная недостаточность</b> развивается редко; снижение слуха и глазные аномалии отсутствуют
Родословная	<b>гематурия</b> характерна для матерей; отсутствует передача отец-сын	<b>гематурия</b> может выявляться, как у матери, так и у отца, и других членов семьи

## Результаты электронномикроскопического исследования (64 больных)



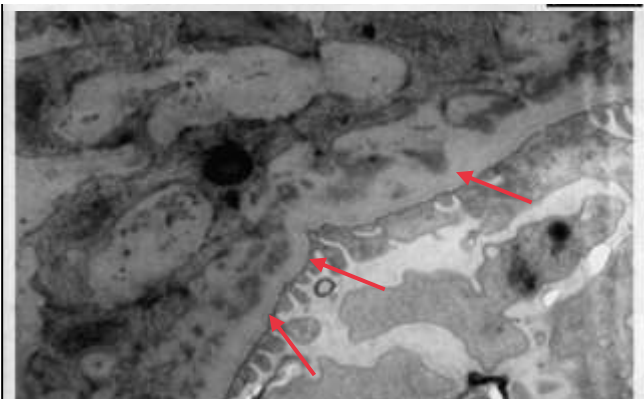
Расслоение, неравномерная толщина  
ГБМ при СА

Синдром Альпорта – 23 (36%)  
обследованных



Равномерное истончение ГБМ при БТБМ

Болезнь тонких базальных мембран  
– 18 (28%) обследованных



IgA-нефропатия – 23 (36%)  
обследованных

Парамезангиальные депозиты при IgАН

# Нейросенсорная тугоухость

- Результат нарушения адгезии Кортиева органа к базилярной мембране внутреннего уха. У части больных не развивается.
- У 50% мужчин с ХС-СА тугоухость к 25 годам, у 90% - к 40 годам.

# Передний лентиконус. Встречается у 15-20% больных с ХС-СА



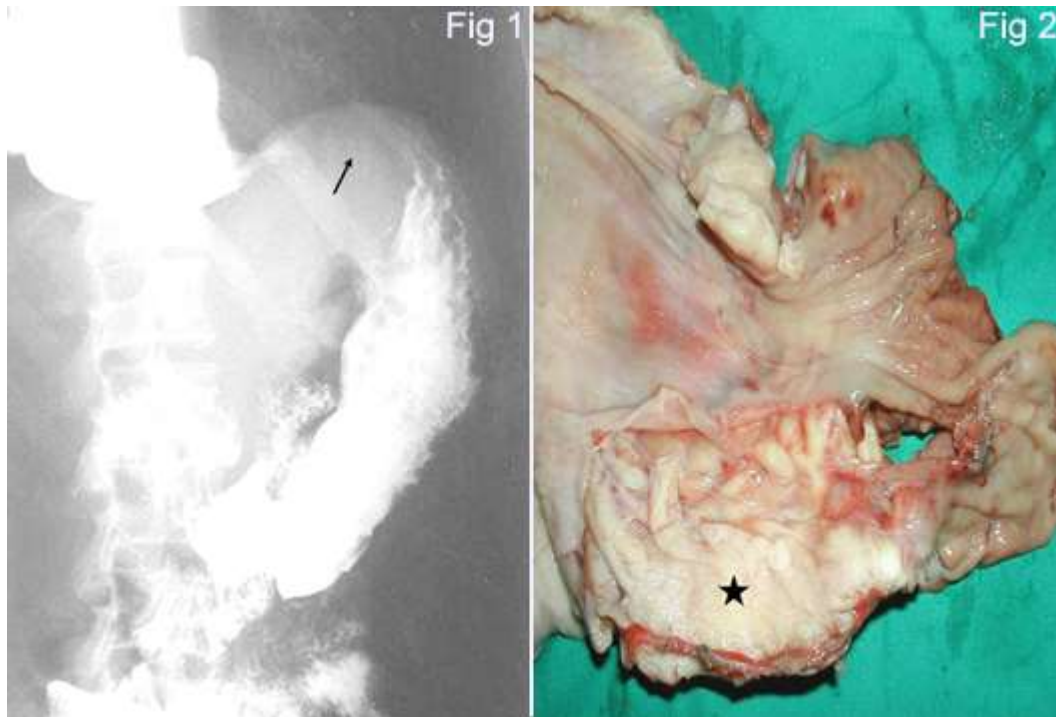


Точечная и пятнистая ретинопатия до 70% мужчин с  
ХС-СА

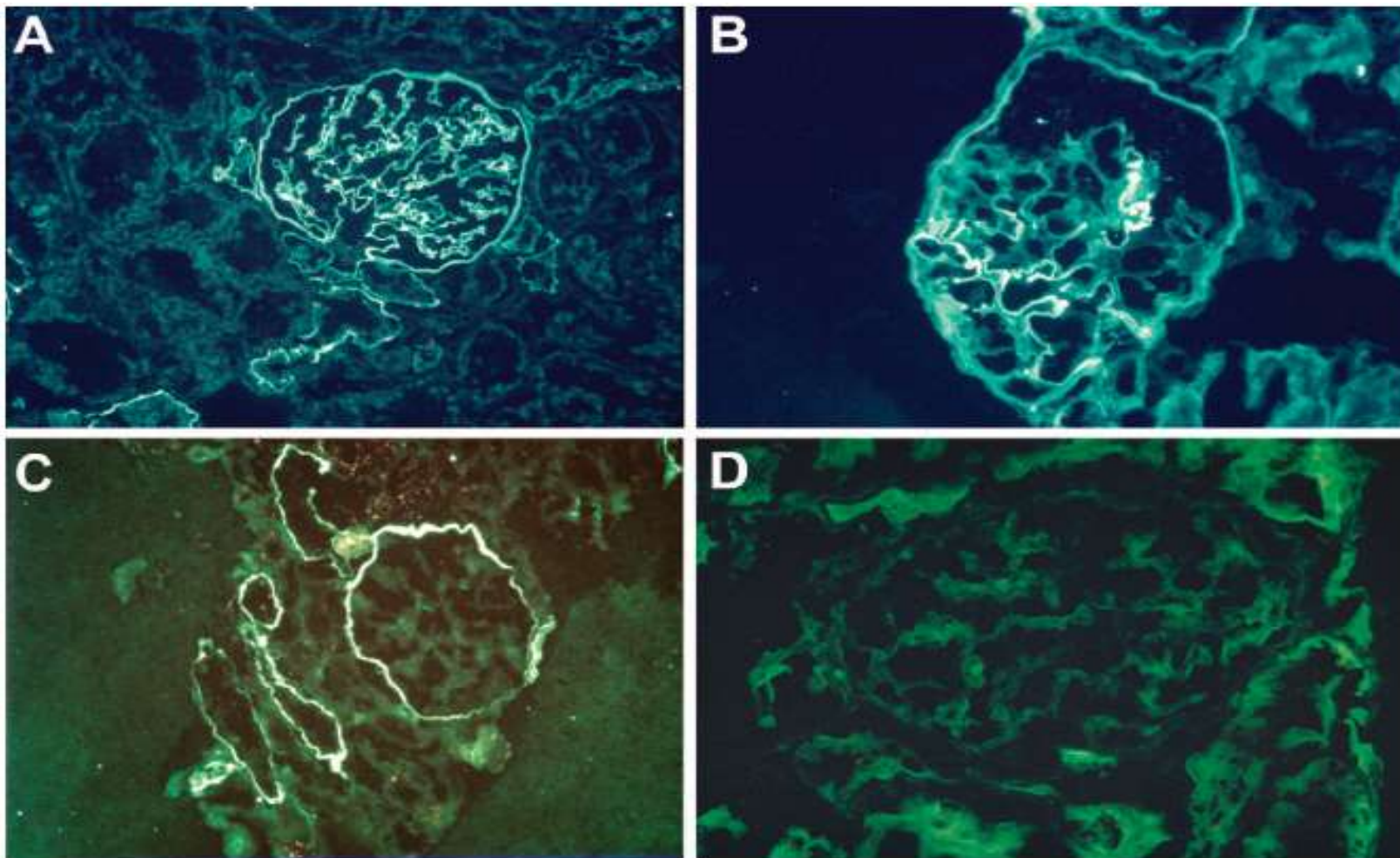


# Лейомиоматоз

- Поражает гастро-интестинальный (пищевод), респираторный тракт и женские половые пути при ХС-СА у 2-5% больных.
- Дисфагия, тошнота после еды, боли за грудиной и в эпигастрии, кашель, бронхиты.



## Экспрессия $\alpha 5(\text{IV})$ в почечной ткани при синдроме Альпорта



- A, БТБМ с нормальным диффузным линейным окрашиванием  $\alpha 5(\text{IV})$  ГБМ, капс. Боумена и фокальным непрерывным линейным окрашиванием дистальной ТБМ  
B, X-сцепленный СА (жен). Прерывистое окрашивание  $\alpha 5(\text{IV})$  ГБМ, капс. Боумена  
C, Аутомно-рецессивный СА. Отсутствует  $\alpha 5(\text{IV})$  ГБМ, но окрашивается в капс. Боумена и ТБМ  
D, X-сцепленный СА (муж). Окрашивание для  $\alpha 5(\text{IV})$  полностью негативное

# Ведение больных с синдромом Альпорта

Public Health  
DOI:10.1007/s00474-013-0184-4

REVIEW

Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative

Celilal E. Kashtan · Jie Ding · Martin Gregory ·  
Oliver Gross · Laurence Haidzi ·  
Bertrand Kuehnelmann · Michelle Kuehnel ·  
Christoph Licht

- **Отсутствуют контролируемые исследования**
- Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона)
- Терапия артериальной гипертензии
- ? ЦсА - Первичные результаты хорошие, недостаточная доказательная база
- **Пересадка почек**
  - скрининг на наличие изменений ГБМ у живых доноров !
  - хорошие результаты в целом
  - у 3-5 % мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта может развиваться анти-ГБМ нефрит!  
(быстрая деструкция трансплантата ; преимущественно анти- $\alpha$ 5IV антитела)

# Атипичный ГУС у детей

**Очень тяжелое течение у большинства**

**15% умирают**

**25% тХПН**

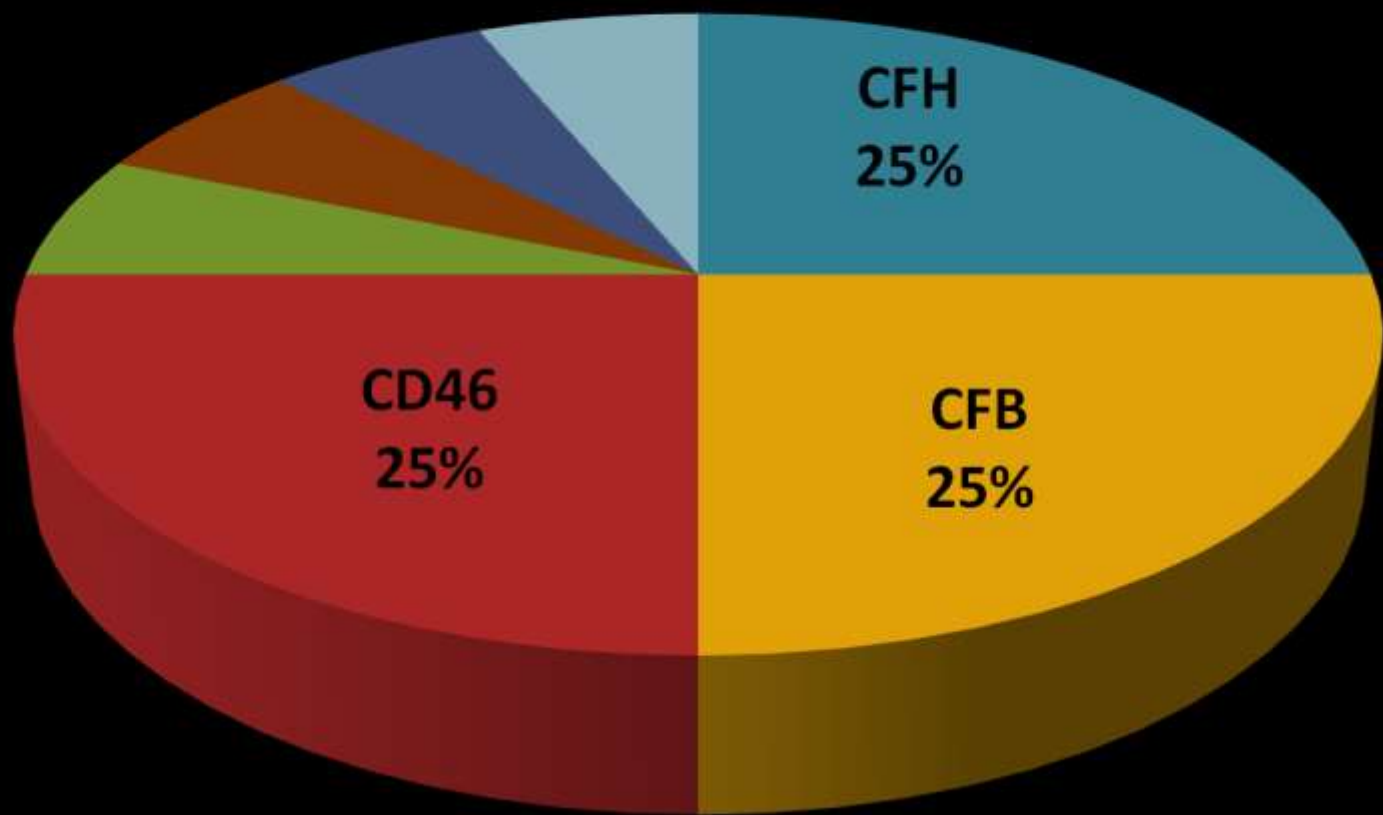
**15% сниж СКФ**

**1/3 восстановление без серьезных последствий**

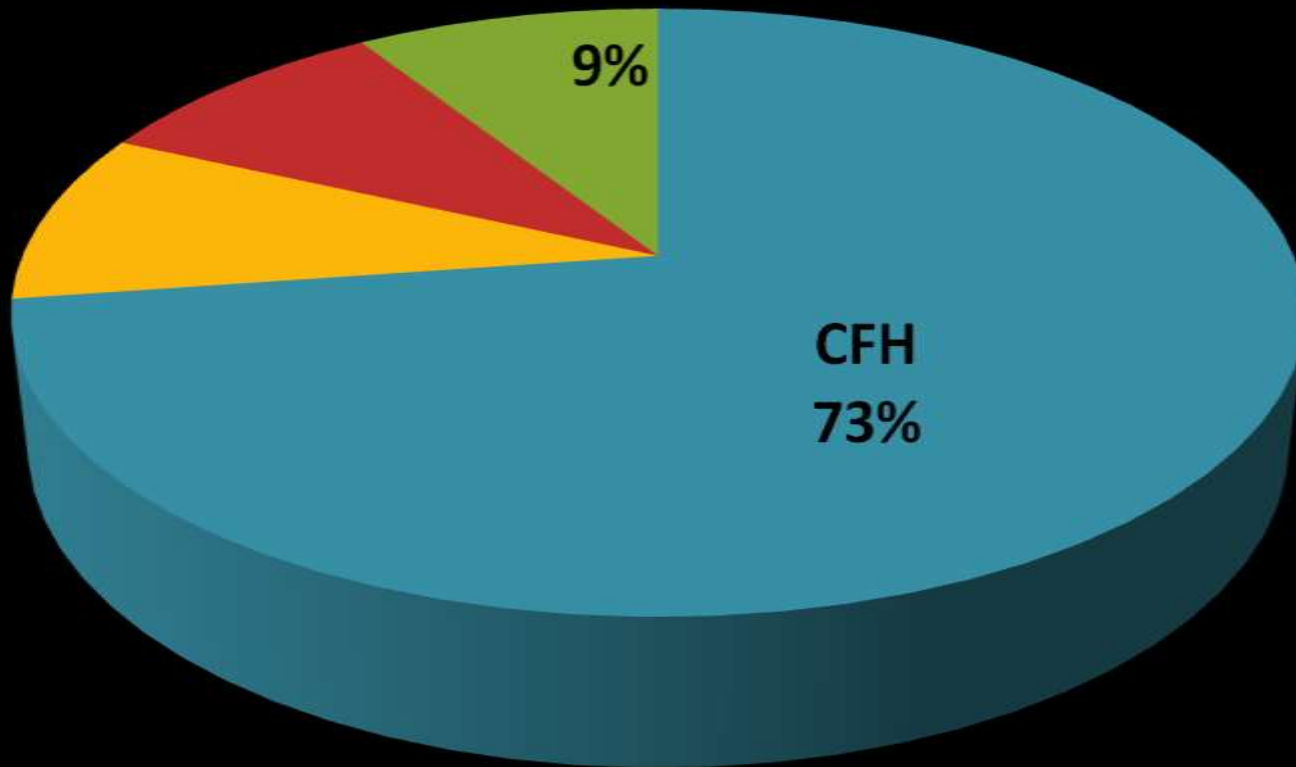
**75% имеют единственный эпизод**

**25% - повторные эпизоды аГУС**

# Распределение генов в группе детей с мутациями, приводящими к аГУС



# Распределение генов в группе детей с полиморфизмами



# Клиническая характеристика пациентов (1)

	Пациенты с мутациями аГУС	Пациенты с частыми полиморфизмам и	Пациенты без мутаций и полиморфизмов
Количество	16	11	17
М:Д	5:11	4:7	10:7
Возраст дебюта	4,6 лет	2,8 лет	5,3 лет
Семейная форма	19%	-	-
Рецидивирующее течение	63%	36%	41%
Рецидивы при отмене Экулизумаба	13%	-	-



# Клиническая характеристика пациентов (2)

	Пациенты с мутациями аГУС	Пациенты с частыми полиморфизмам и	Пациенты без мутаций и полиморфизмов
Артериальная гипертензия	63%	73%	53%
Осложнения со стороны ЦНС (ОНМК, судороги и т.п.)	31%	27%	35%
Кардиомиопатии	19%	18%	12%
Осложнения со стороны ЖКТ (острый панкреатит, панкреонекроз)	13%	-	6%

# Клиническая характеристика пациентов (3)

	Пациенты с мутациями аГУС	Пациенты с частыми полиморфизмам и	Пациенты без мутаций и полиморфизмов
Потребность в диализе в дебюте	63%	73%	71%
Дебют с исходом в ХБП 5	19%	-	18%
Снижение функции почек в течение заболевания	56%	55%	59%
в т.ч. ХБП 4-5	31%	45%	29%

# Корреляция генотипа и клинических проявлений у пациентов с аГУС

## CFH, CFI, CFB и C3 мутации

- Плохой прогноз начиная с самых первых проявлений , риск жизнеугрожающих осложнений на всем протяжении
- ТХПН : 50-70 %
- Повторные эпизоды ТМА: >50%

## MCP мутации

- <20% пациентов умирают или прогрессируют до ТХПН,
- Риск повторных эпизодов ТМА >70%

## Трансплантация почки

- Большинство факторов комплемента продуцируются в печени и после трансплантации заболевание продолжается (высокий риск при CFH, CFI, CFB и C3 )
- MCP – после трансплантации почки дефицит белка устраняется.
- Имеется риск повторных манифестаций ТМА после трансплантации у пациентов с мутацией тромбомодулина или антител к фактору Н. Причины этого до конца не понятны

## РЕЗЮМЕ

- Редкие болезни почек требуют более широкого информирования и настороженности нефрологического сообщества
- Необходимо расширение возможностей молекулярно-генетической диагностики
- Редкие болезни почек перспективны для трансплантации с индивидуализацией подхода и внедрением специфических методов пре- и пост-трансплантационной лекарственной терапии