

# СИНДРОМ АЛЬПОРТА (СА)

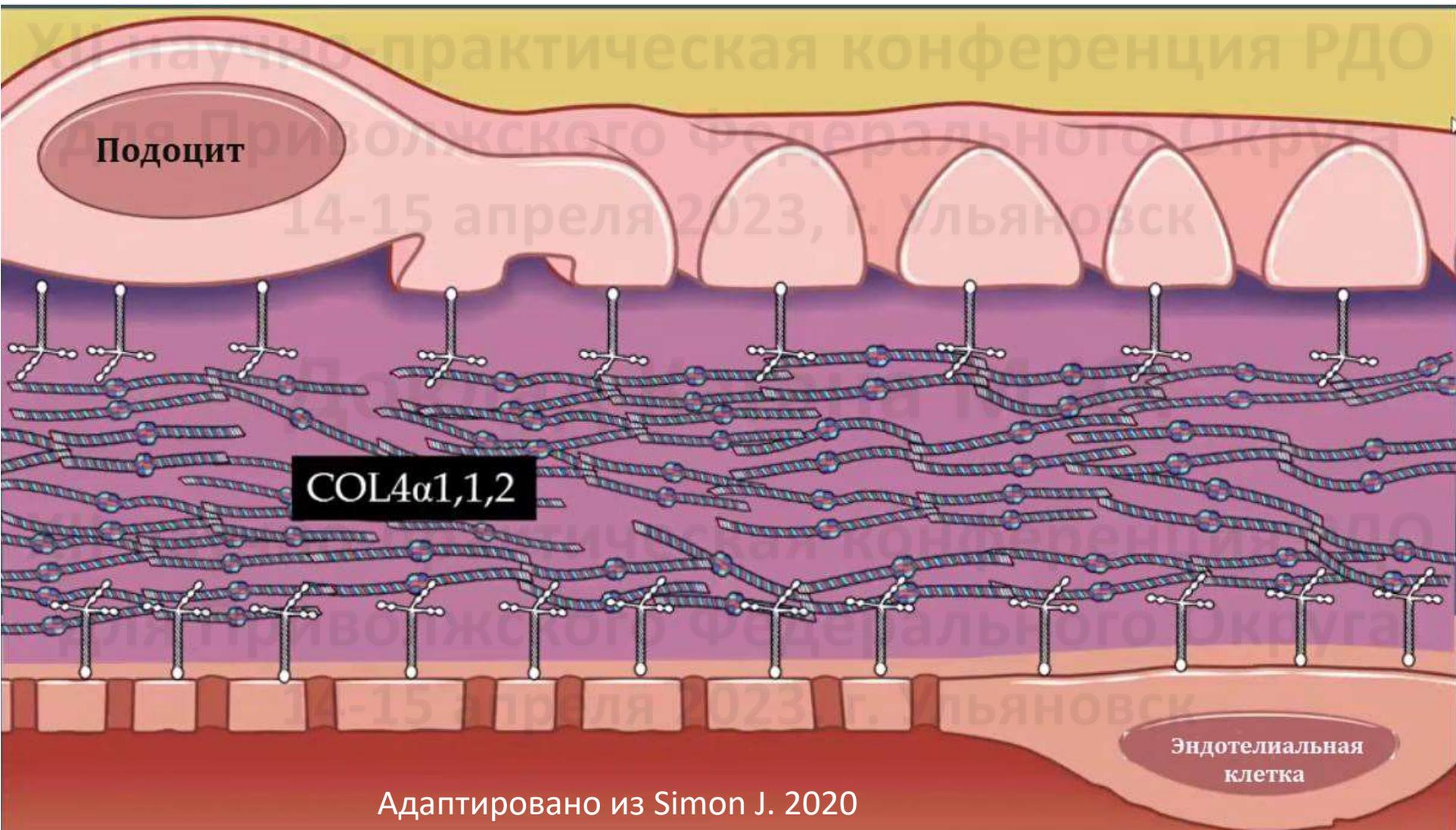
О чём «взрослым» нефрологам  
необходимо помнить?

М.Ю.Каган, 2023г

## **Когда генетическое исследование было долгим, дорогим и малодоступным**

- **Диагноз устанавливался в основном при выраженных клинических проявлениях**
- **85% составляли мужчины с X-сцепленным СА и 15% пациенты с аутосомно-рецессивным вариантом вне зависимости от пола**
- **Эти пациенты развивали прогрессирующую ХБП и экстраренальные проявления ещё в детстве**
- **Менее 1% относили к более мягкому аутосомно-доминантному варианту**

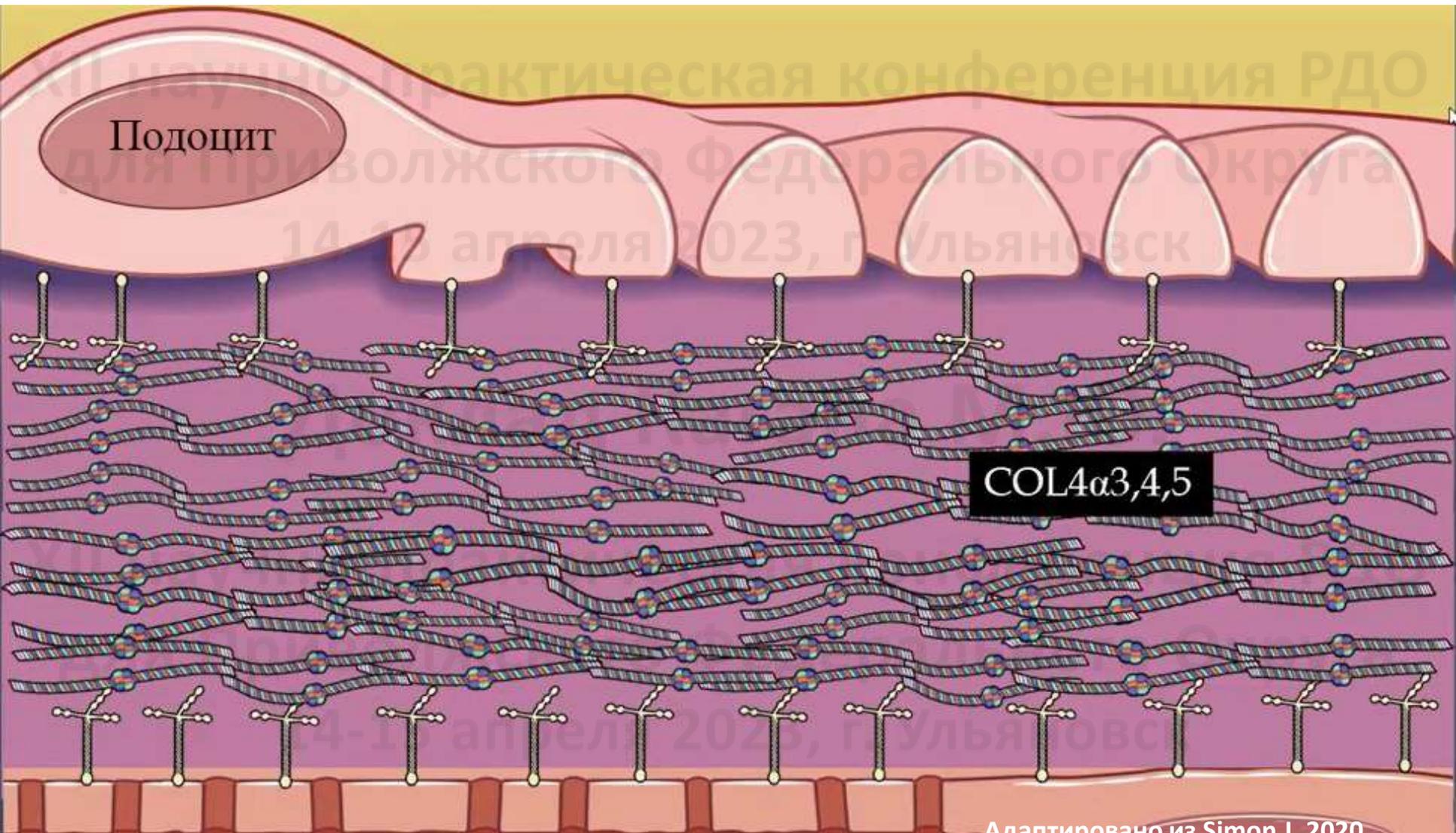
# ГБМ внутриутробно и при рождении



Адаптировано из Simon J. 2020

# ГБМ после рождения

Доклад Кагана М.Ю.



Адаптировано из Simon J. 2020

# Течение заболевания

Доклад Кагана М. Ю.

## Синдром Альпорта

Течение определяется типом мутаций и полом



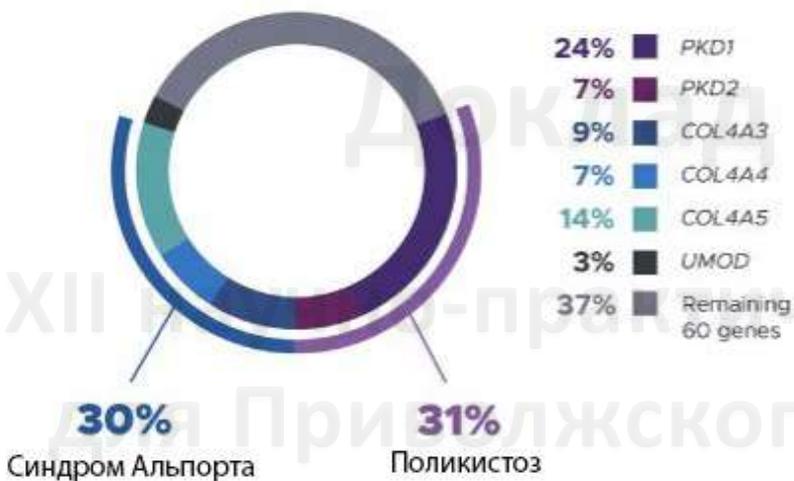
# Полноэкзомное секвенирование 3315 пациентов с терминальной ХБП(2019г)

(2 когорты пациентов: 1я группа - розувастатин на гемодиализе, 2я группа- from the Columbia University Medical Center). 91,6% старше 21 года

У 317 (9,3%) выявлена генетическая причина

Патология коллагена 4 типа у 30%  
Пациентов с генетической причиной ХБП

При патологии коллагена 4 типа в 62%  
Клинически был поставлен неправильный  
диагноз



Адаптировано из:

Groopman E et al. *New Engl J Medicine* 2019

Warady BA et al. *Kidney Med* 2020

# Какова частота патогенных вариантов COL4A3 - COL4A5 у людей, не наблюдающихся у нефрологов?

Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3 - COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome

**JASN**  
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Joel Gibson, Rachel Fieldhouse, Melanie Chan, Omid Sadeghi-Alavijeh, Leslie Burnett, Valerio Izzi, Anton Persikov, Daniel Gale, Helen Storey and Judy Savige

JASN June 2021, ASN.2020071065; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020071065>

**Background:** This study estimated the frequencies of predicted pathogenic *COL4A3- COL4A5* variants in sequencing databases of populations *without known kidney disease*

**Результаты:**

**Предположительно патогенные гетерозиготные варианты :**

**COL4A3-4 1 из 106 человек**

**COL4A5 1 из 2320 человек**

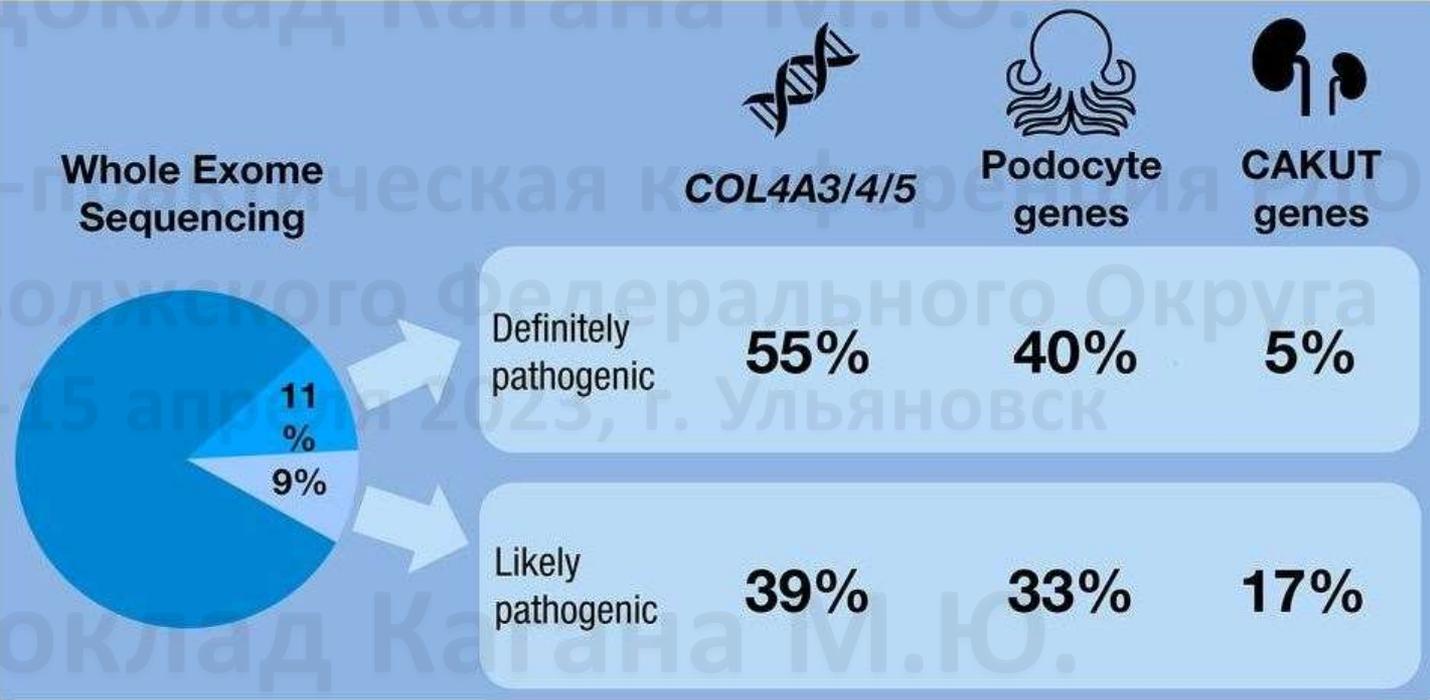
# Which genetic mutations can be identified in adults with FSGS by whole exome sequencing?

## Methods and Cohort

 Toronto GN Registry

 FSGS by kidney biopsy OR proteinuria + relative with FSGS

 N=193  
49% ESKD  
22% Familial FSGS



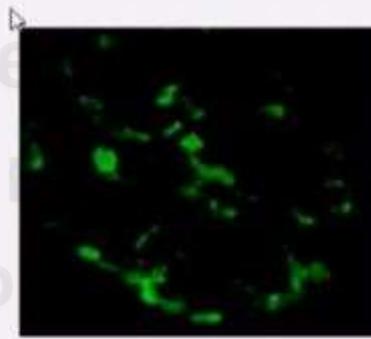
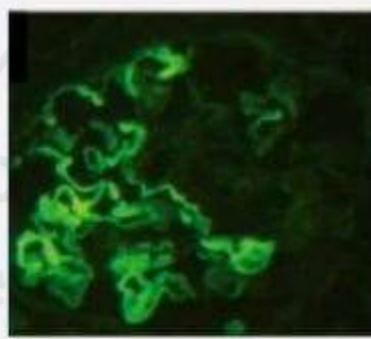
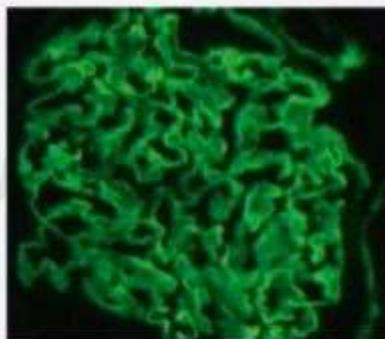
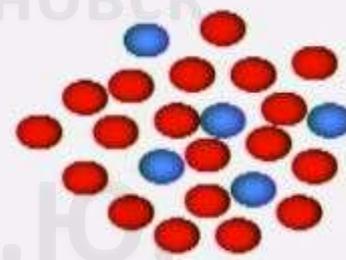
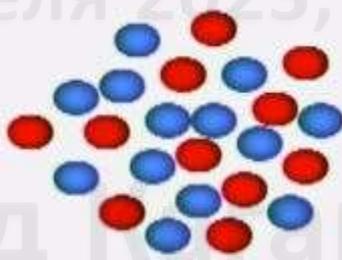
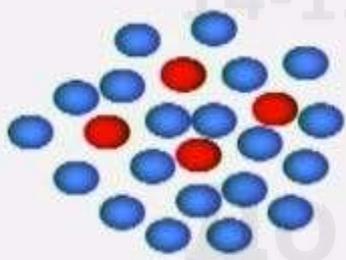
**Conclusions** Even with an expanded gene panel, we find **COL4A** disorders are the leading monogenic cause in adults diagnosed with FSGS.

Tony Yao, Khalil Udwan, Rohan John, Akanchaya Rana, Amirreza Haghghi, Lizhen Xu, Saidah Hack, Heather Reich, Michelle Hladunewich, Daniel Cattran, Andrew Paterson, York Pei, and Mounita Barua. **Integration of Genetic Testing and Pathology for the Diagnosis of Adults with FSGS.** CJASN doi: 10.2215/CJN.08750718. Visual Abstract by Michelle Rheault, MD

**Даже используя расширенную генетическую панель мы обнаружили, что патология COL4A является ведущей моногенной причиной ФСГС у взрослых**

# Инактивация X-хромосомы у женщин - лионизация

XII научно-практическая конференция РДО  
для Приволжского Федерального Округа  
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск



# Как обозначать индивидуумов с гетерозиготным патогенным вариантом *COL4A3/COL4A4*

Доброкачественная  
семейная  
гематурия

Болезнь тонких  
базальных  
мембран

Родители и сибсы  
пациентов с  
аутосомно-  
рецессивным  
вариантом

Аутосомно-  
доминантный  
синдром Альпорта

**Нет консенсуса**

Некоторые нефрологи предпочитают не использовать термин Синдром Альпорта для этой группы

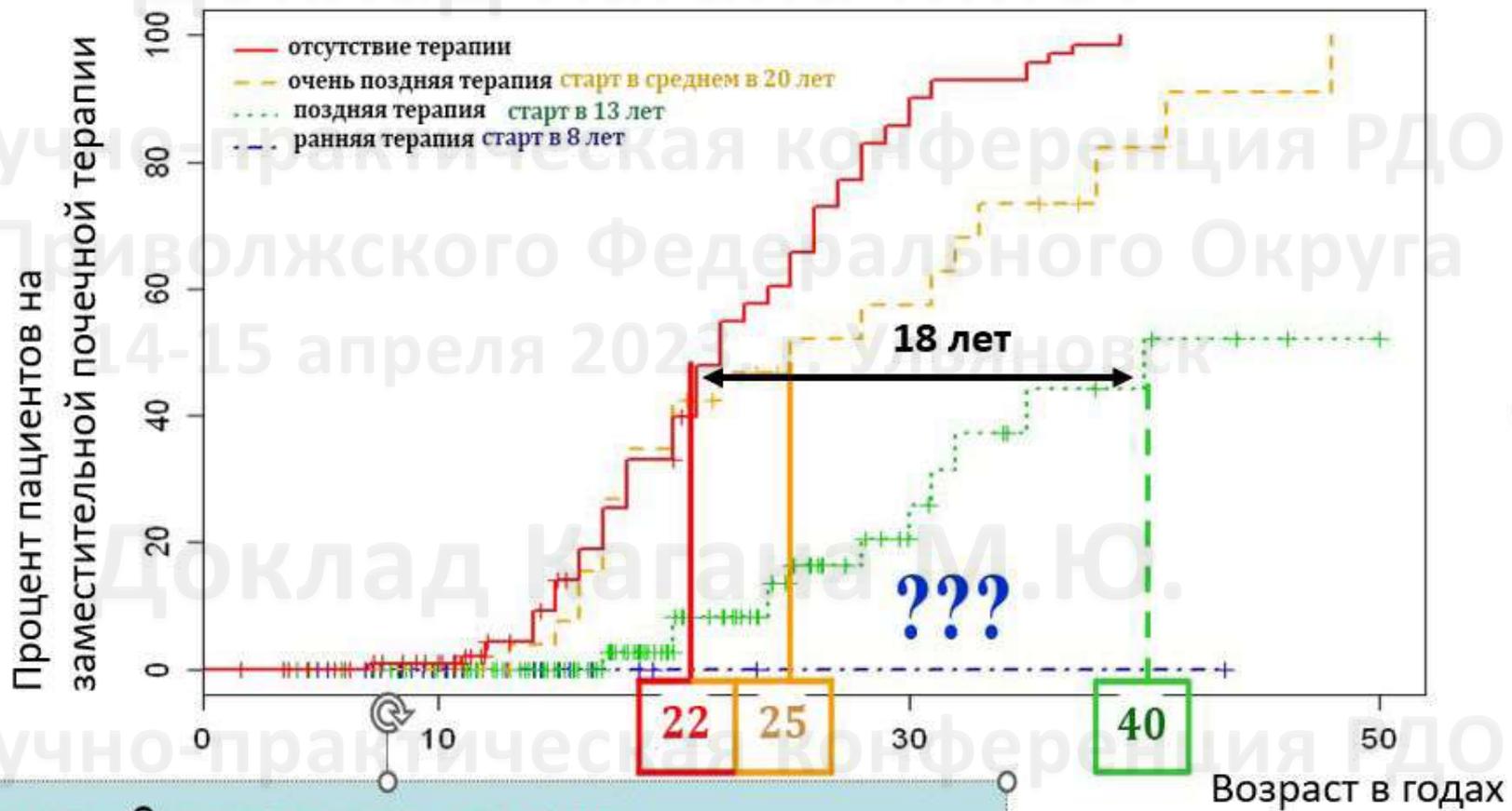
# Модифицирующие факторы

- Другие гены, особенно гены подоцитов
- Сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия
- Инфекции, включая Ковид-19
- Наслоение любого другого гломерулонефрита
- Беременность
- Эпигенетические факторы
- Нефротоксичные медикаменты
- Донорство почки

Temme J. et al. 2012

Stefanou C. et al. 2015

# Влияние иАПФ на потребность в ЗПТ



283 пациента, 3 поколения, средняя продолжительность терапии >5 лет  
Средний период наблюдения >20 лет

# 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



see commentary on page 1104

OPEN

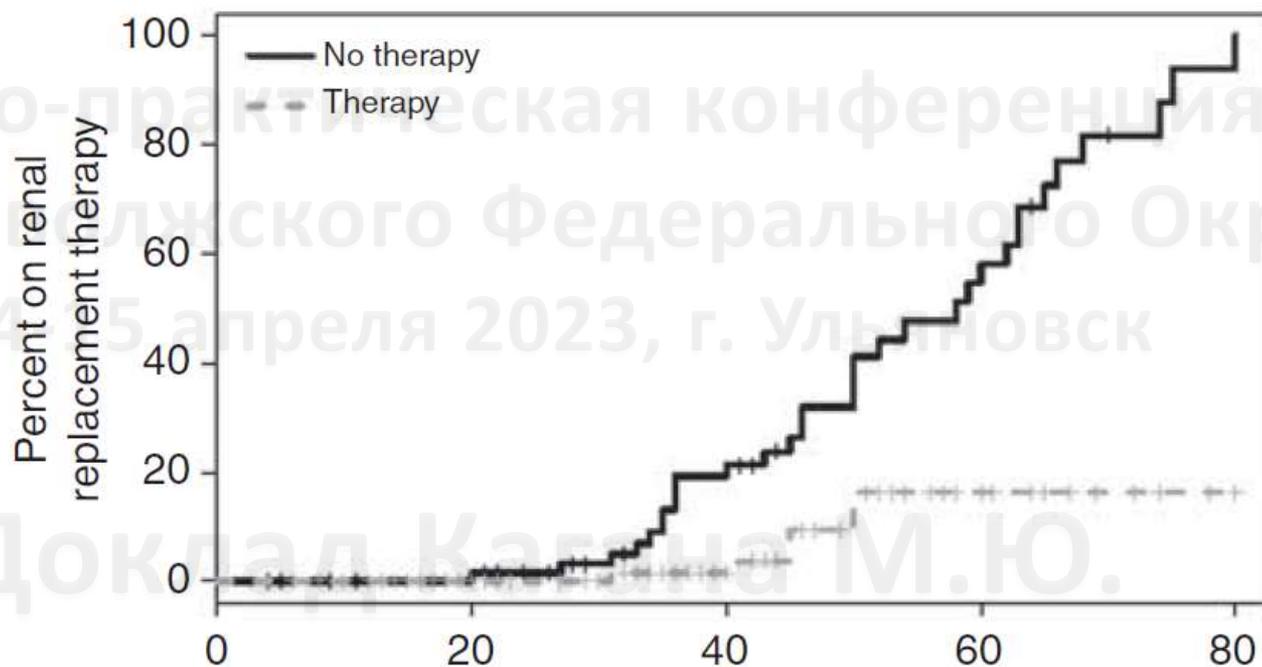
Oliver Gross<sup>1</sup>, Burkhard Tönshoff<sup>2</sup>, Lutz T. Weber<sup>3</sup>, Lars Pape<sup>4</sup>, Kay Latta<sup>5</sup>, Henry Fehrenbach<sup>6</sup>, Baerbel Lange-Sperandio<sup>7</sup>, Hildegard Zappel<sup>8</sup>, Peter Hoyer<sup>9</sup>, Hagen Staude<sup>10</sup>, Sabine König<sup>11</sup>, Ulrike John<sup>12</sup>, Jutta Gellermann<sup>13</sup>, Bernd Hoppe<sup>14</sup>, Matthias Galiano<sup>15</sup>, Britta Hoecker<sup>2</sup>, Rasmus Ehren<sup>3</sup>, Christian Lerch<sup>4</sup>, Clifford E. Kashtan<sup>16</sup>, Markus Harden<sup>17</sup>, Jan Boeckhaus<sup>1</sup> and Tim Friede<sup>17</sup>; for the German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators<sup>18,19</sup>

**Наше исследование демонстрирует безопасность раннего начала терапии и поддерживает надежду на замедление почечной недостаточности на многие годы, подчеркивая ценность превентивной терапии.**

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

## Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations

Johanna Temme<sup>1</sup>, Frederick Peters<sup>2</sup>, Katharina Lange<sup>3</sup>, Yves Pinson<sup>4</sup>, Laurence Heidet<sup>5</sup>, Roger Tozz<sup>6</sup>, Jean-Pierre Grünfeld<sup>7</sup>, Manfred Weber<sup>8</sup>, Christoph Licht<sup>9</sup>, Gerhard-Anton Müller<sup>10</sup> and Oliver Gross<sup>1</sup>



	Age at onset of renal replacement therapy									
No. at risk	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180
No therapy	102	88	66	54	39	22	13	4	1	
Therapy	110	107	79	69	47	26	10	4	1	

**Figure 5 | Onset of renal replacement therapy is significantly delayed in carriers with preemptive nephroprotective therapy before end-stage renal failure ( $P < 0.0001$ ).** Kaplan-Meier estimate.



# Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020

Clifford E. Kashtan<sup>1</sup>  • Oliver Gross<sup>2</sup>

Received: 15 July 2020 / Revised: 24 August 2020 / Accepted: 8 October 2020

© IPNA 2020

# Показания для начала лечения (блокада РААС) при синдроме Альпорта.

Мужчины с X-CA	При постановке диагноза, если возраст старше 12-24 месяцев
Женщины с X-CA	Микроальбуминурия
AP-CA	При постановке диагноза, если возраст старше 12-24 месяцев
AD-CA	Микроальбуминурия

X-CA – X-сцепленный синдром Альпорта

AP-CA – Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта

Аутосомно-доминантный синдром Альпорта

Адаптировано из: Kashtan C. Gross O. 2020  
Reiterova J. Tesar V. Current and Future  
Therapeutical Options in Alport Syndrome. 2023

# Заключение

- Патология коллагена 4 типа одна из частых причин не только семейной, но и спорадической гематурии
- Патология коллагена 4 типа (синдром Альпорта) встречается значительно чаще, чем считалось ранее и затрагивает не только мужчин
- Значительно преобладают более «мягкие» варианты, которые могут выявляться и прогрессировать во взрослом возрасте
- Термины «Болезнь тонких Базальных Мембран» или «Доброкачественная семейная гематурия» не слишком полезны с прагматической точки зрения и способствуют ложному успокоению пациента и врача и игнорированию необходимости наблюдения

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**