

М.Е. Аксенова¹, Н.Е. Конькова¹, Л.И. Шагам¹, П.Э. Повилайтите²**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С X-СЦЕПЛЕННЫМ
СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА**¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва; ²Ростовское областное патологоанатомическое бюро, г. Ростов-на-Дону, РФ

Синдром Альпорта – мультисистемное заболевание, основным проявлением которого является прогрессирующая нефропатия. Морфологические изменения почечной ткани при синдроме Альпорта отражают степень прогрессирования заболевания. Целью исследования является определение клинического значения морфологических изменений почечной ткани у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта. Материалы и методы исследования: в исследовании были включены 35 детей (25 мальчиков, 10 девочек) с генетически подтвержденным X-сцепленным синдромом Альпорта (возраст Me 12 лет), которым было проведено гистологическое исследование почечной ткани, включая световую и электронную микроскопию. Анализ клиничко-лабораторных данных (наличие нейросенсорной тугоухости (НСТ), артериальной гипертензии, степень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации) проводили на момент нефробиопсии и последнего обследования пациентов в клинике; длительность катамнеза составила Me 3,2 года. Результаты: согласно ультраструктурным изменениям почечной ткани дети были разделены на группы: 1) тонкие базальные мембраны без нарушения структуры (7 детей, 5М/2Д, возраст Me 10,5 года, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) – 105±21 мл/мин/1,73 м², протеинурия 269±40 мг/м²/сут), 2) тонкие базальные мембраны с очаговым расслоением (8 детей, 5М/3Д, возраст Me 11,5 года, НСТ у 2 пациентов, рСКФ=98,7±19,8 мл/мин/1,73 м², протеинурия 273±13 мг/м²/сут), 3) очаговое истончение/утолщение базальных мембран с диффузным нарушением структуры (20 детей, 14М/6Д, возраст Me 11,4 года, НСТ у 10 пациентов, рСКФ=108,4±19,3 мл/мин/1,73 м², протеинурия 567±36 мг/м²/сут), 4) диффузное утолщение/расслоение гломерулярных базальных мембран (4 ребенка, 4М/0Д, возраст Me 14 лет, НСТ у 4 пациентов, рСКФ=81±24,8 мл/мин/1,73 м², протеинурия 857±188 мг/м²/сут). Группы достоверно не различались по возрасту, полу и типу генетических мутаций. У 7 детей рСКФ была менее 90 мл/мин/1,73 м² на момент проведения нефробиопсии, у 6 пациентов она снизилась в динамике наблюдения. Достоверно высокий риск снижения рСКФ имели дети с протеинурией более 200 мг/м²/сут (OR=3,5, 95% CI 1,35; 9,06), особенно мальчики с НСТ (OR=8,2, 95% CI 1,06; 63,27). У детей 4-й группы в динамике отмечались более высокие темпы нарастания протеинурии (33±16 vs 10,3±12 vs 5,8±4,6 vs 114±88, в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно, p<0,05) и снижения СКФ (0,5±1,6 vs 2,99±3,69 vs 5,7±5,8 vs 4,7±8,8, в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно, p>0,05). Распространенность фокально-сегментарного гломерулосклероза, выявленного у 7 пациентов, коррелировала с повышенным риском снижения гломерулярной фильтрации (OR=5,28, 95% CI 1,7; 16,2) и степенью протеинурии (r=0,38, p<0,05). Вероятность выявления типичных для синдрома Альпорта ультраструктурных изменений гломерулярной базальной мембраны не зависела от возраста и пола пациентов, была в 2 раза выше у детей с НСТ (OR=2,06, 95% CI 1,21; 3,47) и более чем в 3 раза выше у детей с сочетанием НСТ и протеинурии (OR=3,79, 95% CI 1,01; 14,4). Заключение: выраженность морфологических изменений почечной ткани у детей с синдромом Альпорта коррелирует с клиничко-лабораторными проявлениями заболевания и прогнозом нефропатии. Типичные для синдрома Альпорта ультраструктурные изменения базальной мембраны клубочков характерны для детей с НСТ, особенно в сочетании с протеинурией. Поэтому детям с моносимптомными проявлениями нефропатии при подозрении на синдром Альпорта рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования или морфологического исследования почечной ткани с обязательным анализом экспрессии *α3α4α5* цепей коллагена IV типа методом иммуногистохимии.

Контактная информация:

Аксенова Марина Евгеньевна – к.м.н., вед. научн. сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек, врач-нефролог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-21-83, E-mail: maksyonova@pedklin.ru
Статья поступила 23.07.19, принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Aksenova Marina Evgenievna – candidate of medical sciences, leading scientific employee of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Department, nephrologist of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-21-83, E-mail: maksyonova@pedklin.ru
Received on Jul. 23, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.

Ключевые слова: дети, синдром Альпорта, нефропатия, протеинурия, нейросенсорная тугоухость, гломерулярные базальные мембраны, COL4A5.

Цит.: М.Е. Аксенова, Н.Е. Конькова, Л.И. Шагам, П.Э. Повилайтите. Клиническое значение ультраструктурных изменений почечной ткани у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта. *Педиатрия*. 2019; 98 (5): 14–19.

М.Е. Aksenova¹, N.E. Konkova¹, L.I. Shagam¹, P.E. Povilaitite²

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN RENAL TISSUE IN CHILDREN WITH X-LINKED ALPORT SYNDROME

¹Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Rostov Regional Pathological Bureau, Rostov-on-Don, Russia

Alport syndrome is a multisystem disease mainly manifested by progressive nephropathy. Morphological changes in renal tissue caused by Alport syndrome reflect the degree of disease progression. Objective of the research: to determine clinical significance of morphological changes in renal tissue in patients with X-linked Alport syndrome. Materials and methods: the study included 35 children with genetically confirmed X-linked Alport syndrome (Me age 12 years, M/F=25/10), who underwent histological examination of renal tissue, including light and electron microscopy. Analysis of clinical and laboratory data (the presence of sensorineural hearing loss, arterial hypertension, the degree of proteinuria, glomerular filtration rate) was performed at the time of nephrobiopsy and the last examination of patients in the clinic; follow-up duration was Me 3,2 years. Results: according to ultrastructural changes in renal tissue, the children were divided into groups: 1) thin basement membranes without structural disruption (7 children, 5M/2F, Me age 10,5 years, eGFR=105±21 ml/min/1,73 m², proteinuria 269±40 mg/m²/day); 2) thin basement membranes with focal separation (8 children, 5M/3A, Me age 11,5 years, sensorineural hearing loss in 2 patients, eGFR=98,7±19,8 ml/min/1,73 m², proteinuria 273±13 mg/m²/day); 3) focal thinning/ thickening of basement membranes with diffuse structural impairment (20 children, 14 M/6F, age Me 11,4 years, sensorineural hearing loss in 10 patients, eGFR=108,4±19,3 ml/min/1,73 m², proteinuria 567±36 mg/m²/day); 4) diffuse thickening/stratification of glomerular basement membranes (4 children, 4 M/0F, age Me 14 years, sensorineural hearing loss in 4 patients, eGFR=81± 24,8 ml/min/1,73 m², proteinuria 857±188 mg/m²/day). The groups did not significantly differ in age, gender, and type of genetic mutation. In 7 children, eGFR was less than 90 ml/min/1,73 m², at the time of nephrobiopsy, in 6 patients it decreased in the dynamics of observation. Children with proteinuria of more than 200 mg/m²/day (OR=3,5, 95% CI 1,35; 9,06), especially boys with sensorineural hearing loss (OR=8,2, 95% CI 1,06; 63,27), had a significantly higher risk of reducing eGFR. In children of the 4th group, higher rates of increase in proteinuria were observed in dynamics (33±16 vs 10,3±12 vs 5,8±4,6 vs 114±88, in groups 1, 2, 3, and 4, respectively, p<0,05) and a decrease in GFR (0,5±1,6 vs 2,99±3,69 vs 5,7±5,8 vs 4,7±8,8, in groups 1, 2, 3, and 4, respectively, p>0,05). The prevalence of focal segmental glomerulosclerosis detected in 7 patients correlated with an increased risk of decreased glomerular filtration (OR=5,28, 95% CI 1,7; 16,2) and the degree of proteinuria (r=0,38, p<0,05). The probability of revealing ultrastructural changes in GBM typical of Alport syndrome did not depend on the age and gender of patients; it was 2 times higher in children with SNHL (OR=2,06, 95% CI 1,21; 3,47) and more than 3 times higher in children with a combination of SNHL proteinuria (OR=3,79, 95% CI 1,01; 14,4). Conclusion: the severity of morphological changes in renal tissue in children with Alport syndrome correlates with clinical and laboratory disease manifestations and prognosis of nephropathy. The ultrastructural changes in the glomerular basement membrane typical of Alport syndrome are characteristic of children with sensorineural hearing loss, especially in combination with proteinuria. Therefore, children with monosymptomatic nephropathy manifestations with suspected Alport syndrome are recommended to undergo a molecular genetic study or morphological study of renal tissue with analysis of $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ collagen chains type IV expression by immunohistochemistry.

Keywords: children, Alport syndrome, nephropathy, proteinuria, sensorineural hearing loss, glomerular basement membranes, COL4A5.

Quote: М.Е. Аксенова, Н.Е. Конькова, Л.И. Шагам, П.Э. Повилайтите. Клиническое значение ультраструктурных изменений почечной ткани у детей с x-сцепленным синдромом Альпорта. *Педиатрия*. 2019; 98 (5): 14–19.

Синдром Альпорта – наследственное мультисистемное заболевание, обусловленное мутацией генов $\alpha 3(\alpha 4)\alpha 5$ цепей коллагена IV типа.

Основным проявлением синдрома является прогрессирующая нефропатия, связанная с дефектом гломерулярной базальной мембраны (ГБМ).

Гетеротримеры $\alpha 3(\alpha)5$ цепей коллагена IV типа составляют основу базальной мембраны почечных клубочков в постнатальный период [1, 2]. Дефицит одной из цепей коллагена приводит к нарушению целостности коллагенового тримера и структуры ГБМ, ее механической и химической нестабильности. Перерастяжение дефектных базальных мембран клубочков под действием гидростатического давления в капиллярах инициирует активацию эндотелия и эндотелий-опосредованную стимуляцию мезангиоцитов. Отростки мезангиоцитов проникают в базальную мембрану (феномен филоподии), активируют сигнальный каскад «фокальная адгезивная киназа (ФАК) подоцитов–интерлейкин-6–металлопротеиназы 6, 9, 12», обуславливая деструкцию ГБМ и развитие вторичного гломерулосклероза [1, 3–5].

В процессе прогрессирования нефропатии при синдроме Альпорта базальные мембраны клубочков претерпевают ряд последовательных изменений – от тонких базальных мембран с сохранной структурой (неспецифические изменения) через стадию очагового истончения/утолщения базальных мембран с нарушением их трехслойности к диффузному утолщению и расслоению ГБМ (патогномичный признак синдрома Альпорта) [1, 3, 4]. К неспецифическим морфологическим изменениям, отражающим прогрессирование патологии почек при синдроме Альпорта, относятся распластывание малых отростков подоцитов, гломерулосклероз, склероз почечного тубулоинтерстиция [3–5].

Целью настоящей работы является определение клинического значения морфологических изменений почечной ткани у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 35 детей (М/Д=25/10, возраст Me 12 лет) с генетически подтвержденным X-сцепленным синдромом Альпорта, в т.ч. 31 ребенок с мутацией гена *COL4A5* и 4 пациента с дигенными мутациями *COL4A5/COL4A3*. У 17 пациентов молекулярно-генетическое исследование проводили методом секвенирования нового поколения (NGS, Ion PGM) с использованием панели генов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, включающим секвенирование экзонов и смежных 5-нуклеотидных участков интронов генов (суммарный размер праймеров 16 615 п.н., суммарное покрытие 96%); среднее покрытие целевых фрагментов составило более 350х. У 18 детей было проведено клиническое секвенирование экзома: ДНК анализировали методом парно-концевого чтения (2x151 п.о.) со средним покрытием не менее 70–100х методом селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*.

Данные экзомного секвенирования анализировали с использованием автоматического алгоритма, при-

менением методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, Mutation Taster, LRP) и расчетом эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PlastCons). Во всех случаях выявленный генотип был подтвержден методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Дети были разделены на 4 группы в соответствии с характером ультраструктурных изменений почечной ткани, отражающим стадии прогрессирования нефропатии при синдроме Альпорта (характеристика групп представлена ниже). Анализ клинико-лабораторных данных, включая наличие нейросенсорной тугоухости (НСТ) и артериальной гипертензии, уровня протеинурии (Pr, мг/м²/сут), расчетной скорости клубочковой фильтрации по Шварцу (pСКФ, мл/мин/1,73 м²) [6], проводили на момент морфологического исследования нефробиоптата и во время последнего обследования пациентов в клинике (катамнез Me 3,2 года). В динамике определяли темпы нарастания протеинурии (Δ Pr, мг/м²/год) и снижения pСКФ (Δ pСКФ, мл/мин/1,73 м²/год).

Морфологическое исследование включало световую иммунофлюоресцентную (окраска гематоксилином и эозином, трихром по Масону, ШИК-реакция) и электронную микроскопию почечной ткани. При гистологическом анализе препаратов определяли распространенность (%) фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), структуру и толщину ГБМ методом прямого измерения от эндотелия до плазматической мембраны подоцитов с расчетом средней арифметической толщины по среднему количеству 30 измерений. Критерием тонких ГБМ являлась толщина базальной мембраны менее 200 нм [7].

Результаты и их обсуждение

Ультраструктурные изменения ГБМ были выявлены у всех обследованных детей, в т.ч. тонкие ГБМ без нарушения структуры (рис. 1) – у 6 детей (1-я группа), тонкие ГБМ с участками расслоения (рис. 2) – у 8 пациентов (2-я группа), очаговое утолщение и диффузное расслоение ГБМ (рис. 3) – у 20 детей (3-я группа), диффузное утолщение и диффузная дезорганизация ГБМ (рис. 4) – у 4 пациентов (4-я группа).

Средний возраст детей в группах достоверно не различался; среди пациентов всех групп преобладали мальчики (табл. 1). Отсутствие межгрупповых возрастных различий, скорее всего, можно объяснить малочисленностью выборки пациентов и критериями отбора: морфобиоптическое исследование очень редко проводили детям дошкольного и младшего школьного возраста. Несмотря на то что для девочек с X-сцепленным синдромом Альпорта характерно более медленное прогрессирование заболевания по сравнению с мальчиками [8], мы не получили достоверных межгрупповых различий в зависимости от пола пациентов. Это может также быть связано с критериями отбора детей для проведения нефробиопсии. Так как в большинстве случаев показаниями к морфологическому исследованию почечной ткани являлось сочета-

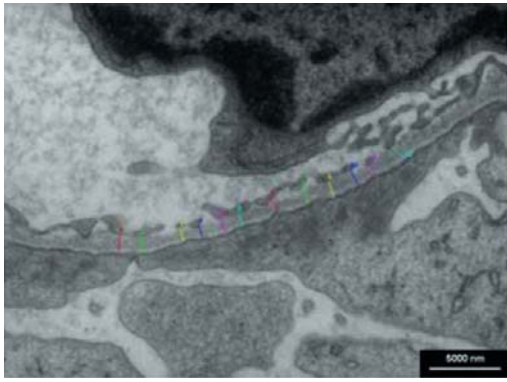


Рис. 1. Электронная микроскопия препарата почечной ткани ребенка КА в возрасте 13 лет: тонкая ГБМ со средней толщиной 140 нм (отрезки показывают промеры ГБМ).

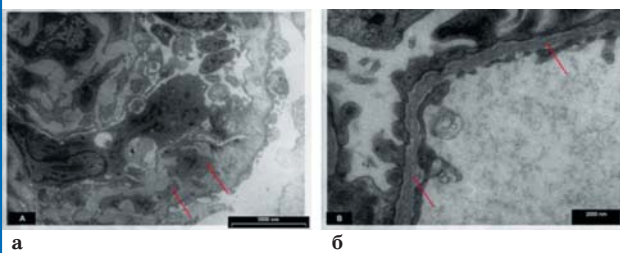


Рис. 2. Электронная микроскопия препарата почечной ткани ребенка КЛ в возрасте 13 лет: интерпозиция мезангиальных клеток (стрелка) в ГБМ (а), очаговое расслоение (стрелки) тонкой ГБМ (б).

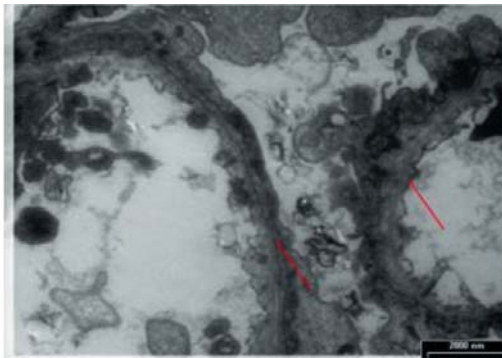


Рис. 3. Электронная микроскопия препарата почечной ткани ребенка ГС в возрасте 14 лет: неравномерная толщина ГБМ с участками истончения и утолщения (стрелки), расслоение ГБМ.

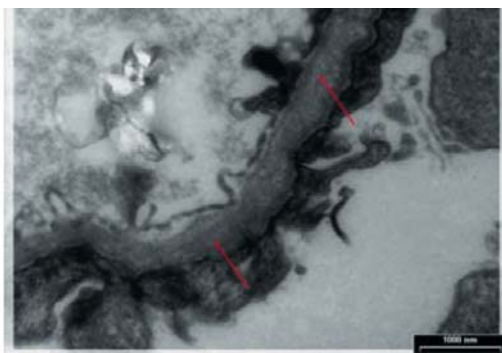


Рис. 4. Электронная микроскопия препарата почечной ткани ребенка КА в возрасте 12 лет: диффузное утолщение и расслоение ГБМ (стрелки).

клинических признаков прогрессирования заболевания, в исследование могли войти девочки с относительно неблагоприятными вариантами синдрома Альпорта. С другой стороны, известно, что выраженность клинико-морфологических изменений при синдроме Альпорта зависит не от пола и возраста пациента, а от уровня экспрессии $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ цепей коллагена IV типа, определяемого характером генетического дефекта [9, 10]. Большинство пациентов ($n=21$; частота, $q=0,6$) нашей выборки имело миссенс-мутации *COL4A5*; не миссенс-мутации были выявлены у 9 детей ($M/D=0,28/0,2$), и частота их достоверно не различалась у мальчиков и девочек в разных группах ($0,12$ vs 0 , $p>0,05$; $0,2$ vs $0,33$, $p>0,05$; $0,29$ vs $0,16$, $p>0,05$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Также не было выявлено достоверных внутригрупповых различий по частоте дигенного наследования синдрома Альпорта (5 детей, $M/D=0,12/0,2$) среди мальчиков и девочек (0 vs $0,5$, $p>0,05$; $0,2$ vs 0 , $p>0,05$; $0,07$ vs $0,16$, $p>0,05$ в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). В то же время отсутствие данных иммуногистохимического исследования экспрессии $\alpha 5$ цепи коллагена IV типа в нефробиоптатах не позволяет определить тяжесть мутаций в каждом отдельном случае.

Артериальная гипертензия выявлялась более чем у половины детей ($q=0,63$) на момент проведения нефробиопсии; частота ее достоверно не различалась по группам (табл. 1), что может быть связано с большой долей пациентов, получавших терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента ($0,14$ vs $0,5$ vs $0,75$ vs $0,75$ в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й группах соответственно). В то же время НСТ и снижение СКФ достоверно чаще отмечались в группе детей с диффузным утолщением и дезорганизацией ГБМ. Для пациентов с диффузной дезорганизацией ГБМ (3-й и 4-й группы) были характерны достоверно более высокие уровень протеинурии и частота выявления ФСГС по данным микроскопии почечной ткани. Выраженность протеинурии зависела от степени распространенности ФСГС в почечной ткани ($r=0,38$, $p<0,05$), что согласуется с литературными данными [5].

На момент проведения нефробиопсии рСКФ была снижена у 7 детей ($q=0,2$), у 6 пациентов ($q=0,17$) рСКФ снизилась в динамике наблюдения. Дети 4-й группы имели более высокие темпы нарастания протеинурии; недостоверно более высокий темп снижения рСКФ был характерен для детей с диффузными нарушениями структуры ГБМ (табл. 2). Риск снижения рСКФ имели пациенты с протеинурией >200 мг/м²/сут ($OR=3,5$, 95% CI 1,35; 9,06), особенно мальчики с НСТ ($OR=8,2$, 95% CI 1,06; 63,27), а также пациенты с ФСГС ($OR=5,28$, 95% CI 1,7; 16,2). Таким образом, полученные результаты подтверждают данные литературы, согласно которым протеинурия и ФСГС являются факторами прогрессирования нефропатии при синдроме

ние гематурии с протеинурией и/или снижением фильтрационной функции почек, т.е. наличие

Характеристика групп пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта

Показатели	1-я группа (n=7)	2-я группа (n=8)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=4)	p
Возраст Me (IQR), годы	10,5 (8; 10,6)	11,5 (9,5; 13)	11,4 (8,5; 14,5)	14 (10; 15)	p>0,05
Возраст мальчиков Me (IQR), годы	10,5 (8,8; 12)	17 (9; 17)	11 (9; 14)	14 (10; 15)	p>0,05
Возраст девочек Me (IQR), годы	9,5 (8; 15)	11 (7; 12)	12,5 (8; 15)	–	p>0,05
Мальчики, q	0,71	0,63	0,7	1	p>0,05
НСТ, q	0	0,25	0,5	1	p _{1,3} , p _{1,4} , p _{2,4} <0,05
Артериальная гипертензия, q	0,42	0,5	0,6	0,75	p>0,05
pСКФ <90 мл/мин/1,73 м ² , q	0	0,125	0,15	0,75	p _{1,4} , p _{2,4} , p _{3,4} <0,05
pСКФ, M±m, мл/мин/1,73 м ²	105±21	98,7±19,8	108,4±19,3	81±24,8	p _{1,4} , p _{3,4} <0,05
Pr, M±m, мг/м ² /сут	269±40	273±13	571±36	857±188	p _{1,3} , p _{1,4} , p _{2,3} , p _{2,4} , p _{3,4} <0,05
ФСГС, q	0	0,1	0,25	1	p _{1,4} , p _{2,4} <0,01

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта (n=32)

Показатели	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=5)	3-я группа (n=17)	4-я группа (n=4)	p
ΔPr, мг/м ² /сут	33±16	10,3±12	5,8±4,6	114±88	p _{1,4} , p _{2,4} , p _{3,4} <0,05
Новые случаи снижения pСКФ, q	0	0	0,36	0	p>0,05
ΔpСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,5±1,6	2,99±3,69	5,7±5,8	4,7±8,8	p _{1,3} , p _{1,4} <0,05

Альпорта [11], а появление НСТ у пациентов отражает тяжесть изменения базальных мембран и ассоциировано со снижением функции почек [12, 13].

Вероятность выявления типичных для синдрома Альпорта ультраструктурных изменений ГБМ не зависела от возраста пациентов, однако была в 2 раза выше у детей с НСТ (OR=2,06, 95% CI 1,21; 3,47) и более чем в 3 раза выше у детей с сочетанием НСТ и протеинурии (OR=3,79, 95% CI 1,01; 14,4). Известно, что изменения ГБМ в виде тонких базальных мембран, выявленные у 7 детей (q=0,2) нашей выборки, не являются специфичными для синдрома Альпорта, так как ассоциируются с мутацией генов COL4A3-A5 не более чем у 40% пациентов [14]. Согласно нашим результатам типичные ультраструктурные изменения ГБМ не характерны для детей с моносимптомным проявлением X-сцепленного синдрома Альпорта (изолированная гематурия), а, значит, морфологическое исследование без проведения иммуногистохимического анализа экспрессии α3α4α5 цепей коллагена IV типа не может служить методом диагностики синдрома Альпорта на начальной стадии болезни. Учитывая, что нефрологический прогноз пациентов зависит от раннего назначения нефропротективной терапии [15], в настоящее время рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование больным с подозрением на синдром Альпорта до выполнения нефробиопсии [16]. При недо-

ступности генетического обследования моносимптомным пациентам можно рекомендовать проведение гистологического исследования почечной ткани с обязательным определением уровня экспрессии α3α4α5 цепей коллагена IV типа методом иммуногистохимии, что значительно повышает вероятность диагностики синдрома Альпорта.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования было получено, что характер ультраструктурных изменений почечной ткани у детей с синдромом Альпорта коррелирует с клинико-лабораторными проявлениями заболевания (наличие НСТ, степень протеинурии, СКФ) и нефрологическим прогнозом пациентов. Типичные для синдрома Альпорта ультраструктурные изменения почечной ткани в виде очагового/диффузного утолщения ГБМ и диффузного нарушения ее структуры характерны для детей с НСТ, особенно в сочетании с протеинурией, что снижает диагностическую значимость морфологического исследования нефробиоптата при отсутствии иммуногистохимического анализа экспрессии α3α4α5 цепей коллагена IV типа и обуславливает необходимость проведения молекулярно-генетического обследования для ранней диагностики X-сцепленного синдрома Альпорта у моносимптомных пациентов.

Источник финансирования: не указан.

Литература

1. *Crosgove D, Liu S.* Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol.* 2017; 57–58: 45–54.
2. *Pozzi A, Yurchenco P, Iozzo RV.* The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol.* 2017; 57–58: 1–11.
3. *Clark SD, Nabity MB, Cianciolo RE, Dufek B, Cosgover D.* X-linked Alport dogs demonstrate mesangial filopodial invasion of the capillary tuft as an early event in glomerular damage. *PlosOne.* 2016; 13: e0168343.
4. *Tsuji K, Suleiman H, Miner J, Daley JM, Capen DE, Păunescu TG, Lu HAJ.* Ultrastructural characterization of the glomerulopathy in Alport mice by helium ion scanning microscopy. *Scientific Reports.* 2017; 7: 11696.
5. *Wickman L, Hodgin JB, Wang SQ, Afshinnia F, Kershaw D, Wiggins RC.* Podocyte depletion in thin GBM and Alport syndrome. *PlosOne.* 2016; 5: e0155255.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Suppl.* 2013; 3: 150.
7. *Vogler C, McAdams AJ, Homan SM.* Glomerular basement membrane and lamina densa in infants and children: an ultrastructural evaluation. *Pediatr. Pathol.* 1987; 7: 527–534.
8. *Jais J, Knebelmann B, Giatras J, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Dahan K, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schröder C, Sanak M, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC.* X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a «European Community Alport Syndrome Concerted Action» study. *JASN.* 2003; 10 (14): 2603–2610.
9. *Aksenova M, Shagam L.* Alport syndrome. In: Abuhamad AZ. *Obstetric ultrasound.* In: T. Rath, ed. *Advances in Nephropathy.* Intech. Open. 2018: 111–121.
10. *Said SM, Fidler ME, Valeri AM, McCann B, Fiedler W, Cornell LD, Alexander MP, Alkhunaizi AM, Sullivan A, Cramer CH, Hogan MC, Nasr SH.* Negative staining for Col4A5 correlates with worse prognosis and more severe ultrastructural alterations in males with Alport syndrome. *Kidney International Reports.* 2017; 2: 44–52.
11. *Jarad G, Knutsen RH, Mechem RP, Miner JH.* Albumin contributes to kidney disease progression in Alport syndrome. *American Journal of Renal Physiology.* 2015; 1: 120–130.
12. *Abreu Alves FR, Ribeiro FA.* Clinical data and hearing of individuals with Alport syndrome. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2008; 6: 807–814.
13. *Moon IS, Bang MY, Shim DB, Shin SH, Choi JY.* Severe to profound hearing loss in patients with progressed Alport's syndrome. *Acta otolaryngologica.* 2009; 9: 982–987.
14. *Frasca G, Onetti-Muda A, Mari F, Longo I, Scala E, Pescucci C, Roccatello D, Alpa M, Coppo R, Li Volti G, Feriozzi S, Bergesio F, Schena FP, Renieri A.* Thin glomerular basement membrane disease: clinical significance of a morphological diagnosis – a collaborative study of the Italian renal immunopathology group. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 545–551.
15. *Gross O, Licht C, Anders H, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, Höcker B, Wygoda S, Ehrich JH, Pape L, Konrad M, Rascher W, Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Hoyer P; Study Group Members of the Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Knebelmann B, Pirson Y, Grunfeld JP, Niaudet P, Cochat P, Heidet L, Lebbah S, Torra R, Friede T, Lange K, Müller GA, Weber M.* Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney International.* 2012; 5: 494–501.
16. *Kashtan C.* Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Res.* 2017; 6: 50–58.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-19-26
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-19-26>

Н.Б. Гусева^{1,2,3}, С.С. Никитин^{4,5}, Р.О. Игнатъев^{1,2}, Т.Л. Божендаев^{1,2}

СИНДРОМ НЕПОЛНОГО ОПОРОЖНЕНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ: СПЕКТР ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»; ²НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ³НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, Москва; ⁴ГБУЗ «Детская Республиканская больница», ⁵ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт, г. Петрозаводск, РФ

Контактная информация:

Никитин Сергей Сергеевич – д.м.н., детский хирург, уролог ГБУЗ «Детская Республиканская больница» г. Петрозаводск, проф. каф. педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет
Адрес: Россия, 185002, г. Петрозаводск, ул. Парковая, 58
Тел.: (964) 317-81-45, **E-mail:** ssnikitin@yandex.ru
Статья поступила 9.07.19, принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Nikitin Sergey Sergeevich – MD., pediatric surgeon, urologist of Children's Republican Hospital, Petrozavodsk; associate prof. of Pediatrics and Pediatric Surgery Department, Petrozavodsk State University; Medical Institute
Address: Russia, 185002, Petrozavodsk, Parkovaya str., 58
Tel.: (964) 317-81-45, **E-mail:** ssnikitin@yandex.ru
Received on Jul. 9, 2019, submitted for publication on Sep. 20, 2019.