

## Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования

К.В. Шебалкина<sup>1,2</sup>, Э.К. Петросян<sup>1,2</sup>, П.В. Шумилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Comparative characteristics of patients with different types of Alport syndrome inheritance

K.V. Shebalkina<sup>1,2</sup>, E.K. Petrosyan<sup>1,2</sup>, P.V. Shumilov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Цель исследования.** Сравнительная характеристика клинических проявлений и исходов у пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования.

**Характеристика пациентов и методы исследования.** Проведено ретроспективное контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое продольное исследование 60 пациентов, наблюдавшихся в нефрологическом отделении РДКБ с 2004 по 2020 г.: 22 (37%) девочки и 38 (63%) мальчиков, возраст которых варьировал от 2 до 18 лет. Медиана возраста (Me) 8,7 [5,4; 13,7] года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа получала терапию циклоспорином А и нефропротекторами, 2-я группа — нефропротекторы.

**Результаты.** У 75% наших пациентов выявили Х-сцепленный, у 20% — аутосомно-рецессивный и у 5% — аутосомно-доминантный типы наследования. 45% дебютировали с сочетанной гематурией с протеинурией, 43% пациентов с изолированной гематурией и 12% с изолированной протеинурией. Поражение органов слуха отмечалось у 45% пациентов, поражение глаз — у 5%. Нефротический синдром развился у 22% пациентов, артериальная гипертензия у 15%. У пациентов с Х-сцепленным синдромом Альпорта отмечалось статистически значимое ( $p=0,002$ ) снижение протеинурии в первые 6 мес лечения в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. В дальнейшем уровень протеинурии у пациентов менялся незначительно и был практически сопоставимым в обеих группах и с разными типами наследования. Согласно данным по выживаемости у пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевание протекает более тяжело, чем с другими типами наследования ( $p=0,065$ ).

**Заключение.** Своевременная диагностика и правильная тактика ведения пациентов с синдромом Альпорта могут улучшить его прогноз. Однако в настоящее время для определения прогноза заболевания необходимы не только тщательный сбор анамнеза, морфологическое исследование, но и генетическое обследование с точным определением типа наследования.

**Ключевые слова:** дети, синдром Альпорта, наследственный нефрит, коллаген IV типа.

**Для цитирования:** Шебалкина К.В., Петросян Э.К., Шумилов П.В. Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 43–50. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–43–50

**Purpose.** A comparative characterization of clinical forms and outcomes in patients with Alport syndrome with different types of inheritance.

**Characteristics of patients and research methods.** We have conducted a retrospective controlled comparative non-randomized single-center longitudinal study that included 60 patients who were admitted to nephrology department of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University from 2004 to 2020: there were 22 (37%) girls and 38 (63%) boys from 2 to 18 years of age. The median age (Me) was 8,7 [5,4; 13,7] years old. The patients were divided into 2 groups: Group 1 received with cyclosporine A and nephroprotectors, Group 2 received nephroprotectors only.

**Results.** We identified 75% X-linked, 20% autosomal recessive, and 5% autosomal dominant types of inheritance among our patients. 45% manifested with combined hematuria with proteinuria, 43% of patients — with isolated hematuria, and 12% — with isolated proteinuria. Hearing damage was detected in 45% of patients, eye damage — in 5%. Nephrotic syndrome developed in 22% of patients, arterial hypertension — in 15%. In patients with X-linked Alport syndrome, there was a statistically significant ( $p=0,002$ ) reduction of proteinuria during the first 6 months of treatment in Group 1 compared to Group 2. The difference in proteinuria decrease during therapy is not statistically significant among different types of inheritance. According to survival data, patients with autosomal recessive inheritance of disease proceed more severely in comparison with other types of inheritance, and this difference tends to be statically significant ( $p=0,065$ ).

**Conclusion.** Timely diagnosis and proper management of patients with Alport syndrome can improve the disease outcome. To determine the prognosis, it is important not only to collect detailed patient's history and conduct morphological examination, but also to provide genetic testing to determine the type of inheritance.

**Key words:** Children, Alport syndrome, hereditary nephritis, type IV collagen.

**For citation:** Shebalkina K.V., Petrosyan E.K., Shumilov P.V. Comparative characteristics of patients with different types of Alport syndrome inheritance. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 43–50 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–43–50

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Шебалкина Кира Валерьевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-педиатр дежурной группы Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–8664–8056  
e-mail: shakira1000@yandex.ru

Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследо-

вательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. нефрологическим отделением Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–5160–4512

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9567–6761  
119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Синдром Альпорта — неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран и проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением функций почек, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения [1]. В мире данное заболевание встречается реже, чем у 1 из 5000 человек. Согласно данным Ю.Е. Вельтищева и М.С. Игнатовой частота синдрома Альпорта у детей в Российской Федерации составляет 17:100 тыс. населения [2].

Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: *Col4A5*, *Col4A4*, *Col4A3* [1]. Следует отметить, что для синдрома Альпорта характерно три типа наследования: X-сцепленный синдром Альпорта, аутосомно-рецессивный синдром Альпорта и аутосомно-доминантный синдром Альпорта. X-сцепленный синдром Альпорта обусловлен патогенными вариантами в гене *COL4A5* и встречается в 80% случаев, в то время как причинами аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного типов служат патогенные варианты в генах *COL4A3*/*COL4A4*, которые встречаются в 5 и 15% случаев соответственно. [3].

Синдром Альпорта встречается чаще, чем описывается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, патогенные варианты в котором приводят к развитию заболевания. В настоящее время известно более 160 патогенных вариантов гена *Col4A5* [4]. Данный ген расположен на хромосоме Xq22 и кодирует цепочку  $\alpha 5$  коллагена IV типа [5]. Патогенные варианты в генах *Col4A3* или *Col4A4*, расположенных на хромосоме 2q35–37, кодируют цепи  $\alpha 3$  и  $\alpha 4$  коллагена IV соответственно [6].

Первый симптом, обращающий внимание при синдроме Альпорта, — гематурия. При неблагоприятном течении заболевания развивается протеинурия. Нефротический синдром развивается примерно у 40% всех пациентов [7]. Согласно европейским статистическим данным терминальная стадия почечной недостаточности у данных пациентов в среднем наступает в 22 года [8]. Синдром Альпорта служит причиной 0,5% случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности у взрослых и 12,9% случаев у детей [3]. Терапия синдрома Альпорта разработана не до конца. Наиболее часто применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина [9].

**Цель исследования:** сравнительная характеристика клинических проявлений и исходов у пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования.

#### Характеристика пациентов и методы исследования

Исследование выполнено на базе Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в нефрологическом отделении. Проведено ретроспективное

контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое продольное исследование у 60 пациентов, наблюдавшихся в нефрологическом отделении РДКБ с 2004 по 2020 г. Из 60 человек, принявших участие в нашем исследовании, было 22 (37%) девочки и 38 (63%) мальчиков, возраст которых варьировал от 2 до 18 лет, медиана возраста (*Me*) 8,7 [5,4; 13,7] года. Обследование включало изучение анамнеза, физикальное обследование, общепринятую лабораторную и инструментальную диагностику, в том числе определение концентрации циклоsporина А в крови в точке  $C_0$ , аудиометрию, нефробиопсию с последующим гистологическим исследованием ткани, осмотры отоларинголога и офтальмолога. Кроме того, обследованы родители пациентов (общий анализ мочи).

Диагноз устанавливали на основании анамнеза пациентов, характерной клинической картины (гематурия, снижение слуха, аномалии органов зрения), результатов лабораторно-инструментального обследования и гистологической картины, проведенной при нефробиопсии (утолщение и истончение гломерулярной базальной мембраны, расщепление *lamina densa*). Морфологическое исследование проводилось в виде световой, иммуногистохимической и электронной микроскопии.

Осуществлена подробная оценка наследственного анамнеза путем составления генеалогического древа без молекулярно-генетического обследования у больных с синдромом Альпорта и клинического течения для определения типа наследования.

Пациенты ( $n=30$ ), которые получали комбинированную терапию нефропротекторами и циклоsporином А в дозе 3–5 мг/кг/сут (средняя доза  $3,4 \pm 0,8$  мг/кг/сут), составили 1-ю группу. Эффективность назначенной терапии оценивали на основании снижения протеинурии в отсутствие нефротоксичности. За снижение протеинурии у пациентов принимали изменение ее на 25% от предыдущего уровня, аналогичным образом оценивали увеличение протеинурии. Достигнутая концентрация циклоsporина А в крови в точке  $C_0$  составляла 40–80 нг/мл ( $53,7 \pm 14,7$  нг/мл). Концентрацию препарата в крови в среднем оценивали 1 раз в 6 мес. В случае выраженного увеличения азотемии лечение циклоsporином А прекращали. У 2 (6,7%) пациентов развились нежелательные реакции в виде нефротоксичности, в связи с чем они были исключены из исследования.

Пациенты ( $n=30$ ), которые получали только нефропротективную терапию (эналаприл в дозе 0,1–0,3 мг/кг/сут и лозартан 0,7–1 мг/кг/сут), составили 2-ю группу. За снижение или увеличение скорости клубочковой фильтрации мы принимали изменения на 10% и более от предыдущего уровня.

Статистическую обработку данных проводили при помощи прикладной статистической программы Statistica 10,0 — статистический анализ и обработку данных выполняли в среде Windows. Размер выборки

предварительно не рассчитывали. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению. Для этого использовался критерий Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае нормального распределения переменных рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), в случае ненормального — медиану ( $Me$ ) и квартили [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону, двусторонний точный или критерий Фишера с поправкой Йетса при количестве менее 5. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Оценку почечной выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Мейера, конечной точкой была хроническая болезнь почек III стадии (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Проведение данного исследования, в том числе использование препаратов не по назначению (off label) одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Информированное добровольное согласие на обследование и лечение пациентов от законных представителей получено.

## Результаты и обсуждение

Анализ типа наследования наблюдаемых нами пациентов выявил, что у 44 (75%) детей с синдромом Альпорта имеет X-сцепленный тип наследования, из них 28 мальчиков и 16 девочек. С аутосомно-рецессивным типом наследования было 12 (20%) детей: 7 мальчиков и 5 девочек, с аутосомно-доминантным типом наследования — 4 (5%): 3 мальчика и 1 девочка.

Согласно полученным данным медиана возраста выявления заболевания составила 2 года [1 год; 3 года] года при X-сцепленном синдроме Альпорта, 4 года [6 мес; 8,5 года] при аутосомно-рецессивном и 3 года

[2 мес; 4,3 года] при аутосомно-доминантном синдроме Альпорта. Однако стоит отметить, что у отдельных детей диагноз устанавливался крайне поздно в связи с поздним обращением в медицинские организации. Поэтому нам трудно дифференцировать у них возраст дебюта и возраст выявления заболевания.

Анализ клинических проявлений дебюта заболевания выявил, что у всех пациентов оно впервые проявляется изолированным мочевым синдромом в различных его вариациях, а именно у 26 (43%) пациентов наблюдалась изолированная гематурия, у 27 (45%) — сочетанная гематурия с протеинурией, изолированная протеинурия выявлена у 7 (12%) детей. Различные варианты дебюта в зависимости от типа наследования представлены в табл. 1.

Как известно, основная характеристика синдрома Альпорта — это сочетание нефрита с поражением органов слуха или зрения. Однако известно, что у ряда детей имеются типичные морфологические характеристики синдрома Альпорта без сочетанного поражения с данными органами. Анализ частоты поражения обеих систем у наших пациентов выявил, что поражение органов слуха отмечалось у 27 (45%) пациентов, из них 19 (43%) с X-сцепленным, 5 (42%) с аутосомно-рецессивным и 3 (75%) с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта. Статистически значимых различий поражения органов слуха у детей с разными типами наследования при синдроме Альпорта не выявлено ( $p > 0,05$ ). Поражение глаз отмечалось у 3 (5%) больных в виде гиперметропии, миопии, астигматизма, ангиопатии сетчатки, кератопатии. Так как они нередко встречаются у детей и без синдрома Альпорта, их частоту в данной статье мы не приводим. К типичным поражениям глаз при синдроме Альпорта относится катаракта, которую мы выявили у трех пациентов с X-сцепленным типом заболевания.

Известно, что ряд пациентов с синдромом Альпорта могут развивать нефротический синдром. Мы оценили частоту развития данного осложнения

Таблица 1. Форма дебюта синдрома Альпорта у пациентов с разными типами наследования

Table 1. Clinical forms of Alport's syndrome manifestation among patients with different types of inheritance

Вариант мочевого синдрома	XLAS (n=44)	ARAS (n=12)	ADAS (n=4)
Микрогематурия, протеинурия $< 0,5$ г/л	12 (27%)	4 (33%)	—
Макрогематурия, протеинурия $< 0,5$ г/л	4 (9%)	—	—
Микрогематурия, протеинурия $> 0,5$ г/л	2 (5%)	—	—
Макрогематурия, протеинурия $> 0,5$ г/л	3 (7%)	2 (17%)	—
Микрогематурия	11 (25%)	1 (8%)	4 (100%)
Макрогематурия	7 (16%)	3 (25%)	—
Протеинурия $< 0,5$ г/л	1 (2%)	—	—
Протеинурия $> 0,5$ г/л	4 (9%)	2 (17%)	—

Примечание. XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта.

у наших пациентов. Нефротический синдром отмечался у пациентов с Х-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта у 10 (23%) и 3 (25%) больных соответственно. Кроме того, синдром Альпорта может осложняться развитием артериальной гипертензии, которая отмечалась у 6 (14%) наших пациентов с Х-сцепленным синдромом Альпорта, у 2 (17%) с аутосомно-рецессивным и у 1 (25%) с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта.

Уровень гематурии при разных типах наследования был приблизительно одинаковым у всех наших пациентов: *Me* 192 [62; все п/зрения]. Макрогематурия отмечалась у 17 (28%) человек. У большинства из них макрогематурия отмечалась на фоне острых респираторных заболеваний.

Оценку клинического течения заболевания проводили по уровню протеинурии и скорости клубочковой фильтрации в первую госпитализацию и на фоне терапии в течение 24 мес. По представленным данным мы не выявили статистически значимых различий эффективности различной терапии у больных с разными типами наследования (табл. 2–5).

Однако при сравнении динамики протеинурии у больных с Х-сцепленным синдромом Альпорта на фоне лечения циклоспорином А в сочетании с нефропротекторами и на фоне изолированной терапии нефропротекторами отмечалось статистически значимое увеличение числа больных со снижением уровня протеинурии через 6 мес по сравнению с исходной. У пациентов с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта такой динамики мы не наблюдали (табл. 6).

Одно из тяжелых осложнений синдрома Альпорта — формирование хронической почечной недо-

статочности уже в детском возрасте. Нами проведен сравнительный анализ выживаемости почек с разными типами наследования. В сравниваемые группы вошли только пациенты с Х-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта, поскольку с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта был всего у 4 детей (см. рисунок). Легко увидеть по представленному рисунку, что течение заболевания у детей с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта носило более прогрессирующий характер и формирование хронической почечной недостаточности у данных детей происходило раньше.

В нашем исследовании у 75% пациентов мы предполагаем Х-сцепленный синдром Альпорта (самый часто встречающийся вариант), из них 64% мальчиков. Почти все пациенты из данной категории имели отягощенный наследственный анамнез (гематурию и/или протеинурию, терминальную стадию хроническую почечную недостаточность, тугоухость или патологию органов зрения). Заболевание дебютировало в среднем с 2 лет. У 48% детей заболевание дебютировало с гематурии и протеинурии; если в дебюте протеинурия не отмечалась, то в дальнейшем она наблюдалась почти у всех наших пациентов. На втором месте по частоте в дебюте заболевания была изолированная гематурия (у 41%), и у 11% синдром Альпорта дебютировал с изолированной протеинурией. У 50% пациентов с Х-сцепленным типом наследования в нашем исследовании наблюдались тугоухость и патология зрения. У 23% пациентов с Х-сцепленным синдромом Альпорта мы наблюдали развитие нефротического синдрома и у 14% — артериальной гипертензии. Статистически значимых

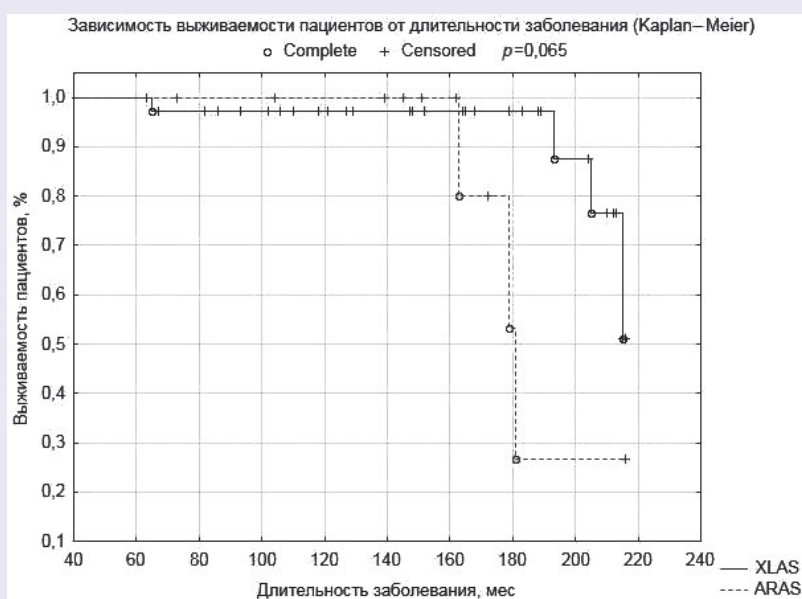


Рисунок. Зависимость выживаемости пациентов с разными типами наследования от длительности заболевания (составлено автором).

XLAS — Х-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта.

Figure. The dependence of patient survival rate with different types of inheritance on duration of the disease (by the author).



различий в снижении протеинурии на фоне терапии у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, по сравнению с пациентами с другими типами наследования, выявлено не было. У 2 мальчиков достигнута IV стадия хронической болезни почек в течение периода наблюдения.

Согласно данным литературы при X-сцепленном синдроме Альпорта часто имеется семейный анамнез гематурии (с протеинурией или без нее) или почечной недостаточности. Микроскопическая гематурия наблюдается у всех мужчин. У пациенток женского пола наблюдается примерно в 98% случаев гематурия и в 73% случаев как гематурия, так и протеинурия [10]. У пациентов мужского пола протеинурия распознается в раннем детстве, иногда проявляясь нефротическим синдромом; сообщается также, что у 90% пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности в возрасте 40 лет, при этом медиана возраста ее развития составляет 25 лет [11]. У женщин терминальная стадия хронической почечной недостаточности к 40 годам развивается в 12% случаев [12]. Нейросенсорная тугоухость часто возникает в подростковом возрасте; у 90% пациентов мужского пола и около 12% пациенток

женского пола к 40 годам наблюдается потеря слуха. При синдроме Альпорта встречаются офтальмологические патологии, такие как передний лентиконус, задняя субкапсулярная катаракта, задняя полиморфная дистрофия сетчатки и пятна; нарушение зрения встречается редко [13].

У 20% наших пациентов мы предполагаем аутосомно-рецессивный синдром Альпорта. К данному типу наследования мы относили синдром у пациентов без данных наследственного анамнеза, соответствующих проявлениям синдрома Альпорта. Однако, несмотря на это, синдром Альпорта был подтвержден результатами нефробиопсии. Из данной группы у 5 пациентов имеются кровные братья и сестры с подобными проявлениями. Заболевание дебютировало в среднем с 4 лет, как правило, с сочетанной гематурии с протеинурией. Тугоухость отмечалась у 42% пациентов с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта. Нефротический синдром развивался у 3 (25%) больных, артериальная гипертензия — у 2 (17%). Согласно нашим данным аутосомно-рецессивный синдром Альпорта протекает одинаково тяжело у мальчиков и девочек. По данным литературы, аутосомно-рецессивный синдром Альпорта

**Таблица 2. Динамика уровня протеинурии на фоне сочетанной терапии нефропротекторами и циклоспорином А при различных типах наследования синдрома Альпорта**

**Table 2. Dynamics of the level of proteinuria in patients with combined therapy (nephroprotectors and Cyclosporine A) in different types of inheritance of Alport's syndrome**

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=24	ARAS n=3	ADAS n=3	XLAS n=21	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=18	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=16	ARAS n=1	ADAS n=1
Снижение протеинурии	21 <sup>a</sup> (88%)	2 (67%)	3 (100%)	11 <sup>b</sup> (52%)	1 (50%)	1 (50%)	8 <sup>c</sup> (44%)	—	2 (100%)	5 <sup>d</sup> (31%)	1 (100%)	—
Увеличение протеинурии или без изменений	3 (12%)	1 (33%)	—	10 (48%)	1 (50%)	1 (50%)	10 (56%)	2 (100%)	0	11 (69%)	—	1 (100%)

*Примечание.* XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

**Таблица 3. Динамика уровня протеинурии на фоне терапии нефропротекторами при различных типах наследования синдрома Альпорта**

**Table 3. Dynamics of the level of proteinuria in patients with nephroprotective therapy in different types of inheritance of Alport's syndrome**

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=21	ARAS n=8	ADAS n=1	XLAS n=19	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=17	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=14	ARAS n=3	ADAS n=1
Снижение протеинурии	8 <sup>a</sup> (38%)	4 (50%)	—	12 <sup>b</sup> (63%)	2 (40%)	—	8 <sup>c</sup> (47%)	3 (60%)	1 (100%)	8 <sup>d</sup> (57%)	1 (33%)	1 (100%)
Увеличение протеинурии или без изменений	13 (62%)	4 (50%)	1 (100%)	7 (37%)	3 (60%)	1 (100%)	9 (53%)	2 (40%)	—	6 (43%)	2 (67%)	—

*Примечание.* XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

клинически сходен с X-сцепленным синдромом Альпорта у мальчиков [14, 15]. Нет гендерных различий в клинических симптомах и распространенности, и это состояние спорадически встречается в одном поколении. В семьях с носителями моноаллельного варианта заболевание часто протекает бессимптомно

или проявляется только микроскопической гематурией (и легкой протеинурией). По данным Н. Storey и соавт. [15], средний возраст развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности составляет 21 год, а нейросенсорная тугоухость развивается к 20 годам.

**Таблица 4. Динамика скорости клубочковой фильтрации на фоне сочетанной терапии нефропротекторами и циклоспорином А при разных типах наследования синдрома Альпорта**

**Table 4. Dynamics of the level of glomerular filtration rate in patients with combined therapy (neuroprotectors and Cyclosporine A) and different types of inheritance of Alport's syndrome**

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=24	ARAS n=3	ADAS n=3	XLAS n=21	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=18	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=16	ARAS n=1	ADAS n=1
Снижение СКФ	12 <sup>a</sup> (50%)	2 (67%)	2 (67%)	10 <sup>b</sup> (48%)	1 (50%)	2 (100%)	11 <sup>c</sup> (61%)	0	1 (50%)	9 <sup>d</sup> (56%)	1 (100%)	1 (100%)
Увеличение СКФ или без изменений	12 (50%)	1 (33%)	1 (33%)	11 (52%)	1 (50%)	0	7 (39%)	2 (100%)	1 (50%)	7 (44%)	0	0

*Примечание.* СКФ — скорость клубочковой фильтрации; XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

**Таблица 5. Динамика скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии нефропротекторами при разных типах наследования синдрома Альпорта**

**Table 5. Dynamics of the level of glomerular filtration rate in patients with nephroprotective therapy in different types of inheritance of Alport's syndrome**

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=21	ARAS n=8	ADAS n=1	XLAS n=19	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=17	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=14	ARAS n=3	ADAS n=1
Снижение СКФ	15 <sup>a</sup> (71%)	3 (37%)	1 (100%)	9 <sup>b</sup> (47%)	4 (80%)	1 (100%)	8 <sup>c</sup> (47%)	4 (80%)	1 (100%)	9 <sup>d</sup> (64%)	2 (67%)	1 (100%)
Увеличение СКФ или без изменений	6 (29%)	5 (63%)	0	10 (53%)	1 (20%)	0	9 (53%)	1 (20%)	0	5 (36%)	1 (33%)	0

*Примечание.* СКФ — скорость клубочковой фильтрации; XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

**Таблица 6. Сравнительная характеристика динамики уровня протеинурии в 1-й и 2-й группах при различных типах наследования синдрома Альпорта**

**Table 6. Comparative characteristics of the dynamics of changes in the level of proteinuria in the 1st and 2nd groups with different types of inheritance of Alport's syndrome**

Параметр	6 мес				12 мес				18 мес			
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	XLAS n=24	XLAS n=21	ARAS n=3	ARAS n=8	XLAS n=21	XLAS n=19	ARAS n=2	ARAS n=5	XLAS n=18	XLAS n=17	ARAS n=2	ARAS n=5
Снижение протеинурии	21 <sup>a</sup> (88%)	8 (38%)	2 <sup>b</sup> (67%)	4 (50%)	11 <sup>c</sup> (52%)	12 (63%)	1 <sup>d</sup> (50%)	2 (40%)	8 <sup>e</sup> (44%)	8 (47%)	0 <sup>f</sup>	3 (60%)
Увеличение протеинурии или без изменений	3 (12%)	13 (62%)	1 (33%)	4 (50%)	10 (48%)	7 (37%)	1 (50%)	3 (60%)	10 (56%)	9 (53%)	2 (100%)	2 (40%)

*Примечание.* XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a —  $p = 0,002$  (различия статистически значимы); b, c, d, e, f —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

У 5% наших пациентов мы предполагаем ауто-сомно-доминантный синдром Альпорта. В данных семьях отмечались сходные симптомы как минимум у одного из родителей. Все пациенты дебютировали с изолированной гематурии в среднем в возрасте 3 года. У  $\frac{3}{4}$  наших пациентов отмечалось развитие нейросенсорной тугоухости, что не согласуется с данными зарубежной литературы. Скорее всего, это обусловлено тем, что у нас была небольшая группа детей с данным типом наследования. Описано, что при аутосомно-доминантном синдроме Альпорта терминальная стадия хронической почечной недостаточности развивается к 70 годам. Кроме того, известно, что потеря слуха и поражение глаз происходят довольно редко [3].

По данным, продемонстрированным в табл. 2–6, обращает внимание статистически значимое снижение протеинурии в первые 6 мес на фоне терапии циклоспорином А и нефропротекторами в сравнении с изолированной терапией нефропротекторами у пациентов с Х-сцепленным синдромом Альпорта. При этом у больных с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта такой динамики мы не наблюдали. В дальнейшем уровень протеинурии у пациентов менялся незначительно и был практически идентичен в обеих группах и с разными типами наследования. Следует отметить, что использование циклоспорина А было продемонстрировано в более ранних работах с неоднозначными выводами [7, 16–18]. Так, в работе L. Callís и соавт. [16, 17] в 1992 г., которые впервые использовали циклоспорин А в лечении больных с синдромом Альпорта продемонстрирована высокая эффективность данного лечения. Однако M. Charbit и соавт. [7] в 2007 г. получили противоположный эффект. В исследовании L. Massella и соавт. [18] в 2010 г. было про-

демонстрировано, что циклоспорин А эффективен только у детей с нормальной функцией почек. При этом оценка эффективности терапии у детей с разными типами наследования синдрома Альпорта ранее не проводилась. В нашем исследовании достоверную разницу по эффективности мы получили у пациентов с Х-сцепленным синдромом Альпорта в первые 6 мес лечения, в дальнейшем значимой разницы между Х-сцепленным и ауто-сомно-рецессивным синдромом Альпорта не было. Однако, учитывая, что выбранный нами период наблюдения 24 мес не позволил оценить динамику протеинурии у всех пациентов ввиду их выбывания по разным причинам (развитие нефротоксичности, прекращение наблюдения в нашем центре, переход во взрослую сеть), мы не можем сделать однозначного вывода об эффективности терапии циклоспорином А у детей с разными типами наследования синдрома Альпорта.

## Заключение

Синдром Альпорта — тяжелое редкое (орфанное) заболевание, своевременная диагностика и правильная тактика ведения которого могут улучшить его прогноз. Однако в настоящее время для определения прогноза заболевания необходимы не только тщательный сбор анамнеза, морфологическое исследование, но и генетическое обследование с точным определением типа наследования. Исходя из нашего опыта, мы считаем возможным применение циклоспорина А в дозе 3 мг/кг/сут на протяжении 2 лет в сочетании с нефропротекторами у детей с синдромом Альпорта, имеющих протеинурию нефротического уровня и скорость клубочковой фильтрации  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в случае неэффективности у них монокомпонентной терапии нефропротекторами.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(3): 82–90. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Hereditary kidney diseases with hematuria. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2014; 59(3): 82–90. (in Russ.)]
- Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экопатологические факторы развития нефропатий). М., 1996; 61. [Veltischev Yu.E., Ignatova M.S. Prophylactic and preventive nephrology (genetic and pathological factors of the development of nephropathies). M., 1996; 61. (in Russ.)]
- Nozu K., Nakanishi K., Abe Y., Udagawa T., Okamoto T. et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. Clin Exp Nephrol 2019; 23(2): 158–168. DOI: 10.1007/s10157-018-1629-4
- Lemmink H.H., Schröder C.H., Monnens L.A., Smeets H.J. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. Hum Mutat 1997; 9(6): 477–499. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:6<477::AID-HUMU1>3.0.CO;2-#
- Sigmundsson T.S., Palsson R., Hardarson S., Edvardsson V. Resolution of proteinuria in a patient with X-linked Alport syndrome treated with cyclosporine. Scand J Urol Nephrol 2006; 40(6): 522–525. DOI: 10.1080/00365590600830417
- Heidet L., Gubler M.C. Syndrome d'Alport: néphropathie héréditaire associée à des mutations dans les gènes codant les chaînes de collagène de type IV [Alport syndrome: Hereditary nephropathy associated with mutations in genes coding for type IV collagen chains]. Nephrol Ther 2016; 12(7): 544–551. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2016.09.001
- Charbit M., Gubler M.C., Dechaux M., Gagnadoux M.F., Grünfeld J.P., Naudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22(1): 57–63. DOI: 10.1007/s00467-006-0227-y
- Gross O., Tönshoff B., Weber L.T., Pape L., Latta K., Fehrenbach H. 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; 97(6): 1275–1286. DOI: 10.1016/j.kint.2019.12.015
9. Длин В.В., Игнатова М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. *Нефрология* 2015; 19(3): 86–89. [Dlin V.V., Ignatova M.S., Konkova N.E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alport syndrome in children. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 86–89 (in Russ.)]
  10. Yamamura T., Nozu K., Fu X.J., Nozu Y., Ye M.J., Shono A. et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2017; 2(5): 850–855. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.04.011
  11. Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I., Marchi M., Rizzoni G., Renieri A. et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4): 649–657. DOI: 10.1681/ASN.V114649
  12. Torra R., Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(8): 1272–1279. DOI: 10.1093/ndt/gfz131
  13. Savage J., Sheth S., Leys A., Nicholson A., Mack H.G., Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 703–709. DOI: 10.2215/CJN.10581014
  14. Oka M., Nozu K., Kaito H., Fu X.J., Nakanishi K., Hashimura Y. et al. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9): 1535–1544. DOI: 10.1007/s00467-014-2797-4
  15. Storey H., Savage J., Sivakumar V., Abbs S., Flinter F.A. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(12): 1945–1954. DOI: 10.1681/ASN.2012100985
  16. Callis L., Vila A., Nieto J., Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(2): 140–144. DOI: 10.1007/BF00866293
  17. Callis L., Vila A., Carrera M., Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 55(3): 1051–1056. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031051.x
  18. Massella L., Muda A.O., Legato A., Di Zazzo G., Giannakakis K., Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(7): 1269–1275. DOI: 10.1007/s00467-010-1484-3

Поступила: 16.03.22

Received on: 2022.03.16

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.