

© К.В. Шебалкина, Э.К. Петросян, П.В. Шумилов, 2022
УДК 616.61-002-056.7-053.2 : 615.24

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-66-73

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОСПОРИНА А У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Кира Валерьевна Шебалкина^{1✉}, Эдита Константиновна Петросян²,
Петр Валентинович Шумилов³

¹⁻² Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

³ кафедра госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹ shakira1000@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8664-8056>

² ed3565@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5160-4512>

³ peter_shumilov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Альпорта – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих $\alpha 3-5$ цепи коллагена IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения. Его встречаемость, по данным мировой статистики, менее 1:5000 человек. **ЦЕЛЬ:** определение эффективности применения комбинированной терапии циклоспорином А и нефропротекторами у детей с синдромом Альпорта в сравнении с нефропротективной терапией. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Мы провели ретроспективное контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое лонгитюдное исследование, включившее 35 пациентов: 9 девочек (26 %) и 26 мальчиков (74 %). Медиана возраста – Ме 8,7 [5,4; 13,7] года. Пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа (n=25) – пациенты, которые получали терапию циклоспорином А и нефропротекторами, 2-я группа (n=10) – пациенты, которые получали только нефропротекторы. Группы статистически значимо не различались между собой. Длительность наблюдения составляла 24 мес. Эффективность терапии оценивалась по степени снижения протеинурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В 1-й группе уровень протеинурии снижался более значимо, особенно в первые 6 мес лечения. Несмотря на постепенное увеличение уровня протеинурии к 24 мес наблюдения, отмечалась статистически значимая разница в сравнении с исходным уровнем в данной группе [1872,0 (1195,0; 2531,0) мг/сут vs 805,0 (306,0; 1504,0) мг/сут; p=0,0005]. При использовании нефропротекторов динамика протеинурии не носила существенных изменений. В целом, спустя 2 года, уровень протеинурии оставался практически прежним [1812,0 (1508,0; 2093,0) мг/сут vs 1080,0 (147,0; 3141,0) мг/сут; p=0,11]. За период наблюдения скорость клубочковой фильтрации в двух группах существенно не изменялась: в 1-й группе – 133 [108; 146] мл/мин/1,73 м² vs 123 [106; 131] мл/мин/1,73 м²; p=0,1 и во 2-й группе – 124 [64; 133] мл/мин/1,73 м² vs 81 [40; 102] мл/мин/1,73 м²; p=0,18. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Показана относительная безопасность и эффективность применения циклоспорино А в низких дозах совместно с нефропротекторами детям с синдромом Альпорта с протеинурией нефротического уровня и СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² при неэффективности у них монокомпонентной терапии нефропротекторами.

Ключевые слова: синдром Альпорта, циклоспорин А, наследственный нефрит, гломерулярная базальная мембрана, коллаген IV типа

Для цитирования: Шебалкина К.В., Петросян Э.К., Шумилов П.В. Эффективность применения Циклоспорино А у детей с синдромом Альпорта: опыт одного центра. *Нефрология* 2022;26(4):66-73. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-66-73

THE EFFECTIVENESS OF CYCLOSPORINE A USE IN CHILDREN WITH ALPORT SYNDROME: SINGLE CENTER STUDY

Kira V. Shebalkina^{1✉}, Edita K. Petrosyan², Pyotr V. Shumilov³

^{1,2} Russian Children's Clinical Hospital (RCCH), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹ shakira1000@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8664-8056

² ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

³ peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

ABSTRACT

BACKGROUND: Alport syndrome is a non-immune genetically determined glomerulopathy caused by mutation of genes encoding $\alpha 3-5$ chains of collagen type IV of the basement membranes. It manifests with hematuria and/or proteinuria, progressive

renal functions decrease, often in combination with hearing and vision pathology. According to world statistics the incidence of Alport syndrome is less than 1:5000 people. **THE AIM:** We analyzed the effectiveness of combined Cyclosporine A and nephroprotective therapy in children with Alport syndrome in comparison with nephroprotectors only. **PATIENTS AND METHODS:** 35 patients were enrolled in retrospective controlled comparative non-randomized single-center longitudinal study: 9 girls (26%) and 26 boys (74%). The median age Me was 8,7 [5,4; 13,7] years old. The patients were divided into 2 groups. Group 1 (n=25) – patients receiving Cyclosporine A and nephroprotective therapy, group 2 (n=10) – patients receiving nephroprotective therapy only. The groups did not differ statistically significantly. The observation period was 24 months. The effectiveness of therapy was assessed by reducing proteinuria. **RESULTS:** In group 1, the level of proteinuria decreased significantly, especially in the first 6 months. Despite gradual increase in the level of proteinuria in this group, by 24 months of follow-up, there was statistically significant difference compared to baseline (1872.0 [1195.0; 2531.0] vs 805.0 [306.0; 1504.0]; p=0.0005). Use of nephroprotectors did not change significantly the dynamics of proteinuria. In general, after 2 years, the level of proteinuria remained practically the same (1812.0 [1508.0; 2093.0] vs 1080.0 [147.0; 3141.0]; p = 0.11). Glomerular filtration rate in two groups did not change significantly during the observation period: in group 1 – 133 [108; 146] vs 123 [106; 131]; p=0.1 and in group 2 – 124 [64; 133] vs 81 [40; 102]; p=0.18. **CONCLUSION:** The relative safety and efficacy of combined use of Cyclosporine A in low doses and nephroprotectors was shown in children with Alport syndrome with nephrotic proteinuria and glomerular filtration rate > 60 ml/min/1.73m², if monocomponent nephroprotective therapy was ineffective.

Keywords: Alport syndrome, Cyclosporine A, hereditary nephritis, glomerular basement membrane, collagen type IV

For citation: Shebalkina K.V., Petrosyan E.K., Shumilov P.V. The effectiveness of Cyclosporine A use in children with Alport syndrome: single center study. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):66-73 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-66-73

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Альпорта (СА) – неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих $\alpha 3$ –5-цепи коллагена IV типа базальных мембран, проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения [1]. При СА мутации коллагена типа IV вызывают повреждение базальной мембраны клубочка с последующим повреждением подоцитов, приводя к порочному кругу – развитию массивной протеинурии и воспалению почек и, в конечном итоге, вызывая терминальную стадию почечной недостаточности.

Его встречаемость, по данным мировой статистики, менее 1:5000 человек. В РФ частота СА среди детей – 17:100 000 населения [2]. СА составляет 0,5% развившихся случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у взрослых и 12,9% – у детей [3].

Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: Col4A5, Col4A4, Col4A3 [1]. СА имеет три типа наследования, а именно: X-сцепленный, аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный [3].

В настоящее время не до конца разработана терапия СА. Первой линией терапии являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [4]. Вторая линия – блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [5]. Имеются некоторые данные о безопасности и эффективности блокады рецепторов альдостерона при СА, но нет убедительных доказательств терапевтической эффек-

тивности сочетанной двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы и альдостерона [6]. В экспериментальных работах есть данные о применении таких препаратов, как анти миРНК-21, бардоксолон метил, ряд гиполипидемических препаратов при СА [7]. D. Cosgrove и соавт. в 2000 г. провели исследование роли интегрина $\alpha 1\beta 1$ и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в патогенезе СА и высказали мысль о возможности применения таргетной терапии к данным белкам при данном заболевании [8]. D. Rubel и соавт. исследовали парикальцитол [9]. В 2016 г. группа под руководством N. Nakagawa показала, что пентраксин-2 увеличивает продолжительность жизни и улучшает гистологическую картину у мышей с СА [10]. D. Cosgrove и соавт. в 2018 г. сообщили, что блокирование лизилоксидазы подобного белка-2 (LOXL2) значительно уменьшало фиброз и улучшало функцию почек у мышей с СА с мутацией в гене COL4A3 [11].

В качестве альтернативного варианта сейчас также рассматривается возможность применения циклоsporина А (ЦсА) у пациентов с нарастающей протеинурией с СА. ЦсА на сегодняшний день рассматривают как препарат, обладающий иммуносупрессивным действием, эффектом которого является подавление активации Т-клеток путем блокирования синтеза интерлейкина-2. Также он оказывает супрессивное действие на антигенпрезентирующие клетки и антителопродуцирующие В-лимфоциты. Помимо этого, ЦсА стабилизирует синаптоподин путем прерывания его дефосфорилизации и стабилизирует его связь с протеином 14-3-3, что приводит к нормализации

цитоскелета подоцита [12]. В 2008 г. С. Faul и соавт. показали, что активации кальциневрина в подоцитах достаточно, чтобы вызвать протеинурию через деградацию синаптоподина. Данное исследование раскрыло механизм, лежащий в основе антипротеинурического эффекта ЦсА, который, по крайней мере, частично зависит от содержания белка синаптоподина в подоцитах, чего, в свою очередь, достаточно для поддержания целостности клубочкового фильтрационного барьера, тем самым препятствуя развитию протеинурии [13]. Также есть теории об афферентной артериальной вазоконстрикции, индуцируемой ЦсА. Количество сывороточного альбумина, пересекающего гломерулярный фильтрующий барьер, уменьшается за счет снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14], и именно данный эффект определяет нефротоксичность ЦсА и является дозозависимым.

Цель нашего исследования: определение антипротеинурической эффективности применения комбинированной терапии ЦсА и нефропротекторами у детей с СА в сравнении с монокомпонентной терапией нефропротекторами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое лонгитюдное исследование, задачами которого являлись:

1. Определение степени снижения протеинурии в двух группах.
2. Определение динамики СКФ на фоне терапии в течение 2 лет в исследуемых группах.

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

Для определения эффективности ЦсА нами были проработаны истории болезни 35 пациентов с СА, подтвержденным морфологически. Все пациенты наблюдались в нефрологическом отделении РДКБ с 2004 г. по 2020 г. Кратность обследования пациентов в среднем составляла 1 раз в 6 мес. Обследование включало в себя: изучение анамнеза, физикальное обследование (в том числе трехкратное измерение артериального давления методом Короткова), рутинную лабораторную диагностику (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ на суточную протеинурию), в том числе определение концентрации ЦсА в крови в точке C_0 , рутинные инструментальные методы исследования, аудио-

метрию, нефробиопсию, осмотры отоларинголога и офтальмолога.

Диагноз устанавливали на основании анамнеза пациентов, характерной клинической картины (гематурия, снижение слуха, аномалии органов зрения), результатов лабораторно-инструментального обследования и гистологической картины, проведенной нефробиопсии. Морфологическое исследование проводили в виде световой, иммуногистохимической и электронной микроскопии.

Эффективность терапии оценивали на протяжении 24 мес.

Среди 35 человек, принявших участие в нашем исследовании, было 9 девочек (26%) и 26 мальчиков (74%). Медиана возраста составила Me 8,7 [5,4; 13,7] года.

Все пациенты были разделены на 2 группы.

1-я группа – пациенты, которые получали терапию ЦсА и нефропротекторами (25 человек). Критерии включения:

- протеинурия более 1 г/сут;
- СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле Шварца.

Критерии исключения:

- развитие нефротоксичности (рост уровней мочевины и креатинина на 30% и более от исходного).

2-я группа – пациенты, которые получали только нефропротективную терапию (10 человек).

Критерии включения:

- протеинурия более 1 г/сут;
- СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле Шварца.

Критерии исключения:

- снижение СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле Шварца.

Исследуемые группы статистически значимо не различались между собой. Подробная характеристика групп отражена в табл. 1.

ЦсА мы назначали в дозе 3–5 мг/кг/сут (средняя доза – $3,4 \pm 0,8$ мг/кг/сут). Эффективность назначенной терапии оценивалась на основании снижения протеинурии при отсутствии нефротоксичности. Достигнутая концентрация ЦсА в крови в точке C_0 составляла 40–80 нг/мл. ($53,7 \pm 14,7$ нг/мл). Концентрация препарата в крови в среднем оценивалась 1 раз в 6 мес. В случае выраженного нарастания азотемии лечение ЦсА прекращалось. У 2 пациентов (8%) развились нежелательные реакции в виде нефротоксичности к 18 мес от начала терапии. Еще пятеро пациентов выбыли спустя 1,5 года: двое – в связи с переходом во взрослую сеть, а трое – в связи прекращением наблюдения в нашем центре.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемых групп
Characteristics of the studied groups

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=10)	p
Возраст, Ме [Q1; Q3], лет	Ме 8,5 [4,8; 11,1]	Ме 9,5 [5,7; 14]	0,14
Пол, м/ж, n/%	19/6(76/24)	7/3 (70/30)	0,98
Длительность заболевания, лет	Ме 10,7 [15,8; 13,8]	Ме 9 [4,9; 12]	0,27
Протеинурия до терапии, мг/сут	Ме 1872,0 [1195,0; 2531,0]	Ме 1812,0 [1508,0; 2093,0]	0,78
Протеинурия спустя 24 мес от начала лечения, мг/сут	Ме 805,0 [306,0; 1504,0]	Ме 1080,0 [147,0; 3141,0]	0,24
СКФ до терапии, мл/мин/1,73 м ²	Ме 133 [108; 146]	Ме 124 [64; 133]	0,023
СКФ спустя 24 мес от начала лечения, мл/мин/1,73 м ²	Ме 123 [106; 131]*	Ме 81 [40; 102]**	0,003

* p=0,1 СКФ в 1-й группе до начала терапии в сравнении с СКФ спустя 24 мес от начала терапии. ** p=0,18 СКФ во 2-й группе до начала терапии в сравнении с СКФ спустя 24 мес от начала терапии.

Notes. * p=0.1 GFR in group 1 before the start of therapy compared with GFR 24 months of therapy. ** p= 0.18 GFR in group 2 before the start of therapy compared with GFR 24 months of therapy.

Медиана длительности заболевания на начало терапии ЦсА составляла Ме 7,8 [3,25; 9,4] года. Медиана срока приема ЦсА – Ме 2,1 [1,3; 4,3] года.

В качестве нефропротекторов с антипротеинурической целью мы использовали эналаприл в дозе 0,1–0,3 мг/кг/сут (средняя доза 0,23±0,04 мг/кг/сут) и лозартан 0,7–1 мг/кг/сут (средняя доза 0,83±0,023 мг/кг/сут). Подбор дозировки нефропротекторов осуществлялся индивидуально с учетом развивающейся гипотонии у детей. Под гипотонией подразумевается снижение показателей артериального давления от возрастных норм более 2 стандартных отклонений. У 2 (20%) пациентов уровень СКФ снизился ниже 30 мл/мин/1,73 м², в связи с чем данные больные были исключены из исследования. Один больной из 2-й группы был исключен в связи с переходом во взрослую сеть.

Медиана длительности заболевания на начало терапии нефропротекторами составила – Ме 5,25 [3,75; 9,7] года. Медиана срока приема нефропротекторов – Ме 2,2 [1,1; 3,4] года.

Критерии эффективности: снижение протеинурии в сравнении с исходным уровнем без существенного снижения СКФ.

Критерии безопасности: отсутствие нефротоксичности.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных статистических программы «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро–Уилка (при числе обследуемых менее 50). В случае ненормального распределения центральные тенденции представляли в виде медианы (Ме) и квартилей (Q1–Q3). Для определения значимости изменений количественных показателей в парных образцах в динамике использовали непарметри-

ческий критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна–Уитни.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики изменения протеинурии у пациентов с СА в двух группах мы проводили каждые 6 мес (табл. 2, 3). При анализе уровня протеинурии в обеих группах на всем протяжении наблюдения мы выявили, что у пациентов, получающих ЦсА и нефропротекторы, наблюдалось более значимое снижение протеинурии, особенно в первые 6 мес. И несмотря на постепенное повышение уровня протеинурии к 24 мес наблюдения отмечалась статистически значимая разница в сравнении с исходным уровнем протеинурии (p=0,0005) (см. табл. 2). При использовании иАПФ и/или БРА динамика уровня протеинурии не носила существенных изменений. В целом спустя 2 года уровень протеинурии оставался практически прежним (p=0,11) (см. табл. 3).

При сравнении уровня протеинурии в обеих группах за период наблюдения нами выявлена статистически значимая разница в первые 6 мес лечения (p=0,048), однако, в дальнейшем динамика изменений уровня протеинурии не носила статистически достоверной разницы (табл. 4).

Таблица 2 / Table 2

Динамика уровня протеинурии у больных, получающих ЦсА и нефропротекторы
Dynamics of the level of proteinuria in patients receiving CsA and nephroprotectors

	Протеинурия (мг/сут)	p
0 мес (n=25)	1872,0 [1195,0; 2531,0]	
6 мес (n=25)	507,0 [347,0; 775,0]*	0,001
12 мес (n=25)	911,0 [502,0; 1662,0]**	0,013
18 мес (n=23)	1076,0 [304,0; 1686,0]***	0,006
24 мес (n=18)	805,0 [306,0; 1504,0]****	0,0005

*, **, ***, **** сравнение показателей протеинурии по отношению к исходному уровню.

Notes. *, **, ***, **** comparison of proteinuria indicators in relation to the baseline level.

Таблица 3 / Table 3

Динамика уровня протеинурии у больных, получающих иАПФ и/или БРА
Dynamics of the level of proteinuria in patients receiving ACE inhibitors and / or ARBs

	Протеинурия (мг/сут)	p
0 мес (n=10)	1812,0 [1508,0; 2093,0]	
6 мес (n=10)	1528,0 [331,0; 2016,0]*	0,08
12 мес (n=8)	2176,0 [415,0; 3015,0]**	0,7
18 мес (n=8)	592,0 [129,0; 2596,0]***	0,11
24 мес (n=7)	1080,0 [147,0; 3141,0]****	0,11

*, **, ***, **** сравнение показателей протеинурии по отношению к исходному уровню.

Notes. *, **, ***, **** comparison of proteinuria indicators in relation to the baseline level.

Таблица 4 / Table 4

Сравнение уровня протеинурии в 1-й и 2-й группах за период наблюдения
Comparison of the level of proteinuria in groups 1 and 2 during the observation period

	1-я группа	2-я группа	p
0 мес n=25/10	1872,0 [1195,0; 2531,0]	1812,0 [1508,0; 2093,0]	0,78
6 мес n=25/10	507,0 [347,0; 775,0]	1528,0 [331,0; 2016,0]	0,048
12 мес n=25/8	911,0 [502,0; 1662,0]	2176,0 [415,0; 3015,0]	0,42
18 мес n=23/8	1076,0 [304,0; 1686,0]	592,0 [129,0; 2596,0]	0,89
24 мес n=18/7	805,0 [306,0; 1504,0]	1080,0 [147,0; 3141,0]	0,24

Нами также оценивалась динамика изменения функции почек в обеих группах. СКФ до начала терапии и спустя 2 года от начала лечения статистически достоверно не различалась в обеих группах. Таким образом, учитывая полученные нами результаты, можно сказать, что динамика функции почек в обеих группах не имела статистически значимых различий на фоне лечения (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

СА – это наследственная гломерулопатия с прогрессирующей протеинурией и развитием вторичного нефрита, вызванная дефектами генов, кодирующих α -3, α -4 или α -5 цепи коллагена IV типа (COL4A3, COL4A4, COL4A5) в базальной мембране клубочков. Почти у всех пациентов с СА к возрасту от 20 до 30 лет развивается тПН [15]. Поиск препарата, способного помочь пациентам с СА, ведется с момента открытия данного заболевания. Однако эффективного антипротеинурического лечения для остановки или замедления прогрессирующей протеинурии и/или нефрита до сих пор не разработано. Протеинурия является не только индикатором прогрессирования почечной недостаточности, но и пагубным фактором почечной функции [16]. Вследствие чего лечение, направленное на снижение протеинурии, замедляет прогрессирующее течение СА.

Исследования по использованию ЦсА в терапии у данных пациентов проводились и ранее [17–20]. Но их основным ограничением являлось отсутствие групп сравнения из-за небольшого количества пациентов с СА. Мы же в своем исследовании сравнили две группы пациентов, 1-я группа – пациенты с СА, принимающие ЦсА и нефропротективную терапию, и 2-я группа – пациенты, получающие только нефропротекторы.

В нашем исследовании мы получили хороший эффект при назначении ЦсА детям с СА. Протеинурия на фоне терапии у них снижалась в сравнении с исходным уровнем, при этом оставалась сохранной функция почек. Наиболее значимое снижение отмечалось в первые 6 мес лечения, в дальнейшем уровень протеинурии нарастал, однако, сохранялся статистически достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, такое снижение протеинурии является обнадеживающим для практикующих врачей, возможно стоит рассмотреть более ранее назначение ЦсА и при менее выраженной протеинурии. Более того, динамика протеинурии у детей, находящихся на терапии нефропротекторами, значимо не изменялась, что ярко демонстрирует недостаточный антипротеинурический эффект данного лечения у больных с СА, обуславливая поиск новых препаратов для лечения этих пациентов. В то же время, отсутствие значимого нарастания суточной протеинурии у больных с СА на фоне нефропротективной терапии позволяет отсрочить развитие тХПН, что отразилось на уровне динамики СКФ во второй группе.

L. Callis и соавт. в 1992 г. впервые провели ис-

следование, в котором доказали, что ЦсА снижает протеинурию у пациентов с СА. Начальная дозировка ЦсА составляла 5 мг/кг/сут, концентрация, к которой стремились, $67,33 \pm 7,4$ нг/мл. Они наблюдали за 8 пациентами с разными исходными уровнями СКФ ($43-141$ мл/мин/ $1,73$ м²), гематурия у которых оставалась неизменной на протяжении 8 мес лечения ЦсА. Напротив, на 3-й неделе лечения протеинурия либо купировалась, либо значительно снижалась и в дальнейшем оставалась стабильной в течение 8 мес лечения. Толерантность к ЦсА была хорошей у всех пациентов, а клиренс креатинина оставался стабильным на протяжении всей терапии [17].

Благодаря хорошей переносимости пациентами ЦсА и его постоянному действию на протеинурию введение препарата было продолжено с целью получения дополнительной информации о потенциально положительном влиянии на клиническое течение заболевания. И в 1999 г. L. Callis и соавт. подводят итоги долгосрочного применения ЦсА у пациентов с СА. На тот момент возраст этих восьми пациентов колебался от 15 до 27 лет, а средняя продолжительность лечения составляла от 7 до 10 лет ($x = 8,4$ года). Функция почек оставалась стабильной, без каких-либо оцениваемых изменений уровня креатинина в сыворотке крови по сравнению со значениями до лечения ЦсА. Протеинурия у всех пациентов либо купировалась, либо имела значения значительно ниже уровня до лечения. Повторная биопсия почки была выполнена всем пациентам после пяти лет применения ЦсА. При первой биопсии не наблюдалось поражения или повреждений, характерных для интоксикации ЦсА. Исследователи также сравнили время развития терминальной почечной недостаточности (тПН) у данных пациентов с членами их семей, которым не проводилась терапия ЦсА. тПН у пациентов, принимающих ЦсА, развивалась позже. Уровень ЦсА на протяжении всего исследования составлял 82 ± 13 нг/мл. Не было никаких признаков гипертрихоза, гипертрофии десен или других более серьезных побочных эффектов [18].

В нашем исследовании у 2 (8%) пациентов развилась нефротоксичность в виде нарастания азотемии, у остальных мы не получили выраженное снижение функции почек. Более того, мы выявили, что нефротоксический эффект при лечении ЦсА отмечался у детей с более длительно текущей протеинурией до начала терапии. Поскольку терапия ЦсА начиналась с 3 мг/кг/сут, в дальнейшем дозировка могла увеличиваться, если на фоне изначальной концентрации не снижалась

протеинурия и не появлялись признаки нефротоксичности. Максимальная дозировка 5 мг/кг/сут была всего у 2 наших пациентов. Концентрация ЦсА в крови в точке C_0 составляла 40–80 нг/мл. Следует отметить, что общепринятая концентрация в точке C_0 составляет 80–150 нг/мл, но эта концентрация подобрана для иммуносупрессивной цели. Концентрации препарата не могут быть соответствующим образом сопоставлены между нашим и другими исследованиями, так как в части исследований использовался уровень C_0 , а в других случаях уровень C_2 . И более того в своем исследовании определяющим для нас была не концентрация ЦсА, а его антипротеинурический эффект при сохранении функции почек.

В работе M. Charbit и соавт. в 2007 г. лечение ЦсА проводилось у 9 пациентов с СА с СКФ >50 мл/мин/ $1,73$ м² в течение не менее 6 мес. При этом терапия была начата в дозировке 5 мг/кг/сут, 2 пациентам дозировка была уменьшена вследствие роста креатинина и увеличения пороговой концентрации препарата в крови. У четырех пациентов доза была увеличена до 7 мг/кг/сут для достижения целевых уровней концентрации. В конце этого 6-месячного периода средний уровень протеинурии снизился с $2 \pm 1,06$ до $0,65 \pm 0,73$ г/сут, средняя альбуминемия увеличилась с $29 \pm 5,2$ до $35 \pm 6,5$ г/л. Лечение ЦсА было прекращено у четырех пациентов, поскольку отмечались неэффективность или неблагоприятные последствия, и продолжалось у оставшихся пяти пациентов в течение еще 14–42 мес. В конце второго периода лечения контрольная биопсия почки выявила значительные поражения – циклоспориновую нефротоксичность у трех пациентов. Учитывая, что лечение ЦсА связано со снижением СКФ и быстрым появлением гистологических признаков циклоспориновой нефротоксичности, авторы не рекомендуют применение ЦсА у пациентов с СА. При этом следует отметить, что изначально авторы использовали дозы ЦсА, рекомендованные для лечения иммуноопосредованного нефрита, что, по нашему мнению, и повлияло на исход заболевания [19].

Аналогичные результаты были получены в исследовании L. Massella и соавт. в 2010 г., обследовавших 15 пациентов с СА с протеинурией, получающих ЦсА. Лечение начиналось с 5 мг/кг/сут, затем доза корректировалась для достижения концентрации в C_2 500 нг/мл. Средний период наблюдения составил 3,5 лет. У пяти пациентов была хроническая почечная недостаточность в начале лечения, из которых трое и один достигли тПН в

течение 1 и 3 лет соответственно. У оставшихся 11 пациентов СКФ снизилась на $11 \pm 6\%$ в течение 6 мес, но после этого оставалась стабильной. Протеинурия снизилась на $63 \pm 21\%$ от исходного уровня в течение первого месяца лечения, но вернулась почти к исходному уровню после 2,5 лет наблюдения. Авторы сделали вывод, что ЦсА неэффективен при использовании у пациентов с СА, у которых нарушена функция почек до начала терапии [20].

Таким образом, мы можем говорить об эффективности и безопасности применения ЦсА в низких дозах в сочетании с нефропротекторами детям с СА при наличии у них протеинурии нефротического уровня и сохранной СКФ, при неэффективности у них терапии только нефропротекторами.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер исследования, данные о большинстве пациентов получены только на основании данных историй болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование демонстрирует, что использование ЦсА в низких дозах в пределах 3,5–4 мг/кг/сут у детей с СА имеет значительный антипротеинурический эффект, существенно не влияя на функцию почек. Однако повышение азотемии у 8% пациентов требует более тщательного наблюдения за пациентами, получающими ЦсА, для своевременной отмены данного препарата. Поскольку основной задачей при лечении больного с СА является как можно дольше предупреждать нарастание протеинурии, тем самым предотвращая прогрессирование заболевания, то продемонстрированные нами данные позволяют нам использовать ЦсА в качестве лечебного препарата. В данном исследовании продемонстрирован также и антипротеинурический эффект нефропротективных препаратов, но менее значительный.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Игнатова МС, Длин ВВ. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 3
Ignatova MS, Dlin VV. Hereditary kidney diseases with hematuria. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2014; 3 (In Russ.)
- Вельтищев ЮЕ, Игнатова МС. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экпатологические факторы развития нефропатий). Лекция. М, 1996, Т. 61
Veltischev YuE, Ignatova MS. Prophylactic and preventive nephrology (genetic and pathological factors of the development of nephropathies). Lecture. M, 1996, Vol. 61 (In Russ.)
- Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K,

Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Hori-nouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2019 Feb;23(2):158–168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128941; PMCID: PMC6510800

4. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults—an update for 2020. *Pediatr Nephrol* 2021 Mar;36(3):711–719. doi: 10.1007/s00467-020-04819-6. Epub 2020 Nov 6. Erratum in: *Pediatr Nephrol*. 2021 Jan 12; PMID: 33159213

5. Длин ВВ, Игнатова МС, Конькова НЕ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. *Нефрология* 2015;19(3)

Dlin VV, Ignatova MS, Konkova NE. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alport syndrome in children 2015; 19(3) (In Russ.)

6. Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Aug 1;34(8):1272–1279. doi: 10.1093/ndt/gfz131. PMID: 31190059

7. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci* 2019 Nov;40(11):803–806. doi: 10.1016/j.tips.2019.07.012. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31455555

8. Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, Miller C, Bovard K, Gilroy A, Gardner H, Kotelianski V, Gotwals P, Amatucci A, Kalluri R. Integrin alpha1beta1 and transforming growth factor-beta1 play distinct roles in Alport glomerular pathogenesis and serve as dual targets for metabolic therapy. *Am J Pathol* 2000 Nov;157(5):1649–1659. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64802-x. PMID: 11073824; PMCID: PMC1885718

9. Rubel D, Stock J, Ciner A, Hiller H, Girgert R, Müller GA, Gross O. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2014 May;29(5):1012–1019. doi: 10.1093/ndt/gft434. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24198271

10. Nakagawa N, Barron L, Gomez IG, Johnson BG, Roach AM, Kameoka S, Jack RM, Lupher ML Jr, Gharib SA, Duffield JS. Pentraxin-2 suppresses c-Jun/AP-1 signaling to inhibit progressive fibrotic disease. *JCI Insight* 2016 Dec 8;1(20):e87446. doi: 10.1172/jci.insight.87446. PMID: 27942582; PMCID: PMC5135274

11. Cosgrove D, Dufek B, Meehan DT, Delimont D, Hartnett M, Samuelson G, Gratton MA, Phillips G, MacKenna DA, Bain G. Lysyl oxidase like-2 contributes to renal fibrosis in Col4a3/Alport mice. *Kidney Int* 2018 Aug;94(2):303–314. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.024. Epub 2018 May 16. PMID: 29759420; PMCID: PMC7523185

12. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология* 2010;14(4)

Smirnov A.V. Treatment of glomerulopathies with cyclosporine: the right approach with the wrong justification. *Nephrology* 2010;14(4) (In Russ.)

13. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 Sep;14(9):931–938. doi: 10.1038/nm.1857. PMID: 18724379; PMCID: PMC4109287

14. Bensman A, Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul;25(7):1197–1199. doi: 10.1007/s00467-010-1469-2. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20195644

15. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003 Jun 19;348(25):2543–2556. doi: 10.1056/NEJMra022296. PMID: 12815141

16. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM.

Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004 Jun;65(6):2309–2320. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x. PMID: 15149345

17. Callis L, Vila A, Nieto J, Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992 Mar;6(2):140–144. doi: 10.1007/BF00866293. PMID: 1571208

18. Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999 Mar;55(3):1051–1056. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.0550031051.x. PMID: 10027943

19. Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grünfeld JP, Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 Jan;22(1):57–63. doi: 10.1007/s00467-006-0227-y. Epub 2006 Sep 21. PMID: 17024394

20. Massella L, Muda AO, Legato A, Di Zazzo G, Giannakakis K, Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul;25(7):1269–1275. doi: 10.1007/s00467-010-1484-3. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20238228

Сведения об авторах:

Шебалкина Кира Валерьевна

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, аспирант кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: shakira1000@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8664-8056

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Таболина, заведующая нефрологическим отделением РДКБ. Тел.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512

Проф. Шумилов Петр Валентинович, д-р мед. наук

119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117. ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии имени акад. В.А. Та-

болина. Тел.: (+7) 495 936-92-74; E-mail: peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

About the authors:

Kira V. Shebalkina

119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, postgraduate student of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin. Phone.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: shakira1000@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8664-8056

Professor Edita K. Petrosyan, MD, PhD, DSci

119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin, Head of the Nephrological Department of the RCCH. Phone.: (+7) 495 936-91-30; E-mail: ed3565@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5160-4512
Professor Pyotr V. Shumilov, MD, PhD, DSci

119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect, 117. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Hospital Pediatrics named after Academician V.A. Tabolin. Phone.: (+7) 495 936-92-74; E-mail: peter_shumilov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9567-6761

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 26.01.2022;
одобрена после рецензирования 15.04.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 26.01.2022;
approved after reviewing 15.04.2022;
accepted for publication 01.11.2022