

Практические клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей, подростков и молодых взрослых – обновленная информация на 2020 год

Аннотация

В 2013 году в этом журнале мы опубликовали ряд практических клинических рекомендаций по лечению синдрома Альпорта. Мы рекомендовали отложить начало терапии ингибированием ангиотензин-превращающего фермента до появления явной протеинурии или, в некоторых случаях, микроальбуминурии. Достижения в этой области за последние 7 лет побудили нас пересмотреть эти рекомендации. Теперь мы рекомендуем начинать лечение уже при постановке диагноза для мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта, а также для мужчин и женщин с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта. Мы также рекомендуем начинать лечение при возникновении микроальбуминурии у женщин с X-сцепленным синдромом Альпорта, а также у мужчин и женщин с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта. В данной статье представлено обоснование этих изменений, а также рекомендации по тактике диагностики, предназначенной для обеспечения ранней диагностики синдрома Альпорта.

Ключевые слова: синдрома Альпорта, коллаген IV типа, гематурия, микроальбуминурия, протеинурия, рекомендации по лечению, ингибирование ангиотензин-превращающего фермента.

Возможность

Введение

В 2013 году мы и несколько наших коллег опубликовали в этом журнале «Практические клинические рекомендации по лечению синдрома Альпорта»[1]. Мы рекомендовали ингибирование ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в качестве терапии первой линии любому пациенту с диагностированным синдромом Альпорта и выраженной протеинурией. Некоторым пациентам – мужчинам с X-сцепленным синдромом Альпорта (XLAS) и укороченным вариантом COL4A5 или семейным анамнезом заместительной почечной терапии или почечной смерти до 30 лет, а также мужчинам и женщинам с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта (ARAS) – на момент обнаружения микроальбуминурии в качестве терапии мы рекомендовали рассмотреть ИАПФ.

Мы предложили определенные режимы дозирования, терапевтические мишени и терапии второй линии.

Нам было предложено пересмотреть и обновить эти рекомендации в связи с достижениями в этой области за 7 лет с момента их публикации. Эти достижения включают понимание генетики синдрома Альпорта, вытекающее из объективных исследований с секвенированием, новые идеи о классификации фенотипов, связанных с вариантами гена коллагена IV типа, и результаты ретроспективных и проспективных исследований ответов на терапию ИАПФ у пациентов с синдромом Альпорта. Здесь мы также подчеркиваем, что у значительного процента пациентов с гистологическими изменениями фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) обнаруживаются патологические варианты гена коллагена IV типа, и поэтому им следует диагностировать синдром Альпорта, чтобы избежать неэффективной и потенциально вредоносной иммуносупрессивной терапии.

Все более очевидно, что терапия ИАПФ при синдроме Альпорта наиболее эффективна, когда ее вводят до того, как функция почек начинает снижаться, что откладывает необходимость заместительной почечной терапии на годы и даже десятилетия [2]. Следовательно, у нас есть возможность радикально изменить естественное течение болезни почек Альпорта путем раннего лечения относительно безопасными, недорогими и широко доступными лекарствами. В данной монографии мы представим обоснование ранней терапии ИАПФ при синдроме Альпорта. Поскольку раннее начало терапии требует ранней диагностики, мы обсудим диагностические проблемы и предложим схему ранней диагностики для как можно большего числа пациентов.

✉ Клиффорд Э. Каштан
kasht001@umn.edu

¹ Кафедра педиатрии, отделение детской нефрологии, Медицинский институт Миннесотского университета, 2450 Риверсайд-авеню, Миннеаполис, Миннесота 55454, США

² Отделение нефрологии и ревматологии, медицинский центр Геттингенского университета, Геттинген, Германия

Наконец, мы представим конкретные рекомендации по лечению на основании биологического пола, генотипа и фенотипа.

Обоснование раннего начала терапии ИАПФ

Клонирование гена COL4A5 и его участие в патогенезе XLAS [3], за которым последовало открытие генов COL4A3 и COL4A4, а также их участие в аутосомных формах синдрома Альпорта [4, 5], позволило создать модели трансгенных мышей Альпорта, которые хорошо имитируют фенотип Альпорта почек человека [6–8]. Гросс и его коллеги изучали терапию рамиприлом на мышинной модели ARAS, в которой животные, не получавшие лечение, умерли от почечной недостаточности примерно в 10-недельном возрасте [9]. Мыши, получавшие лечение рамиприлом начиная с 4-недельного возраста, выживали примерно до 20 недель, то есть выживаемость увеличивалась на 100%. Мыши, получавшие лечение, продемонстрировали снижение протеинурии и фиброза почек по сравнению с контрольной группой. Лечение рамиприлом, начиная с 7-недельного возраста, снижало протеинурию, но не увеличивало выживаемость. Это исследование предоставило первое указание на то, что болезни почек Альпорта является излечимой. В последующем исследовании эти исследователи сравнили терапию рамиприлом с лечением блокатором рецепторов АТ1 (ARB) кандесартаном или плацебо [10]. Рамиприл увеличивал продолжительность жизни на 111%, в то время как кандесартан – всего на 38%. Хотя многочисленные исследования различных вмешательств показали пользу при синдроме Альпорта у мышей [11], до сих пор ни одно из них не достигло эффективности раннего начала терапии рамиприлом.

Затем оценка терапии ИАПФ для синдрома Альпорта была расширена до ретроспективных исследований когорт людей с синдромом Альпорта в Европе. Во-первых, возраст на момент появления почечной недостаточности, определяемой как потребность в диализе или трансплантации почки, оценивался у мужчин с XLAS и у пациентов с ARAS, которые были разделены на три группы в зависимости от стадии заболевания, когда была начата терапия ИАПФ – (1) гематурия и микроальбуминурия, (2) протеинурия при нормальной функции почек и (3) нарушение функции почек – и сравнивались с пациентами, не получавшими лечения [2]. Терапия ИАПФ значительно отсрочивала почечную недостаточность на 3 года в группе нарушения функции почек и на 18 лет в группе протеинурии, в то время как ни у одного из пациентов в группе гематурии и микроальбуминурии, которые были моложе в начале лечения и у которых период последующего наблюдения был меньше, не было прогрессии до почечной недостаточности. Среди пациентов с гетерозиготными

мутациями в COL4A3, COL4A4 или COL4A5 у тех, кто получал терапию ИАПФ, была более низкая частота почечной недостаточности, она появлялась позже, а выживаемость была лучше по сравнению с пациентами, не получавшими лечение [12].

У мужчин с XLAS генотип COL4A5 оказывает сильное влияние на возраст появления почечной недостаточности. Различные укорачивающие мутации (например, большие перестройки, нонсенс-варианты и варианты со сдвигом рамки считывания) ассоциированы с гораздо более ранней потребностью в заместительной почечной терапии, чем варианты без укорачивания, такие как миссенс-мутации, при этом варианты сплайсинга демонстрируют промежуточный эффект, который зависит от того, является ли аномалия сплайсинга укорачивающей или неукорачивающей [13–15]. Ключевой вопрос заключается в том, влияет ли генотип COL4A5 на реакцию на терапию ИАПФ или ARB. Этот вопрос был рассмотрен в недавнем исследовании большой когорты генотипированных мужчин с XLAS в Японии [16]. Во всей группе лечение ИАПФ или ARB было связано со средним возрастом появления почечной недостаточности более 50 лет по сравнению с 28 годами у пациентов, не получавших лечение, что согласуется с предыдущим исследованием на европейских пациентах. У пациентов с неукороченными вариантами средний возраст появления почечной недостаточности составлял 33 года для пациентов, не получавших лечение, в то время как у более чем 50% пролеченных пациентов почечная недостаточность проявлялась после 50 лет. У пациентов с неукороченными вариантами, которые не получали лечения, почечная недостаточность появлялась в среднем через 16 лет, по сравнению с 28 годами у пациентов, получавших лечение. Таким образом, лечение ИАПФ/ARB задерживало почечную недостаточность на 17 лет у пациентов с неукороченными вариантами COL4A5 и на 12 лет у пациентов с укороченными вариантами COL4A5. Данное исследование не было разработано для изучения влияния выбора времени лечения.

Болезнь почек Альпорта протекает через последовательный ряд фаз, которые различаются по продолжительности в зависимости от генотипа. За начальной фазой изолированной гематурии в какой-то момент следует микроальбуминурия, которая в конечном итоге переходит в выраженную протеинурию и, в конечном итоге, снижает функцию почек. В рекомендациях по клинической практике 2013 г. начало терапии ИАПФ основывалось на появлении признаков прогрессирования, а именно микроальбуминурии или протеинурии [1]. С тех пор возник вопрос – может ли начало терапии ИАПФ во время изолированной фазы гематурии задерживать прогрессирование до микроальбуминурии и протеинурии? Этот вопрос проспективно рассматривался в исследовании EARLY PRO-ТЕСТ терапии рамиприлом у детей с синдромом

Альпорта (средний возраст $8,8 \pm 4,2$ года) с изолированной гематурией или гематурией и микроальбуминурией [17]. Это испытание включало рандомизированную группу с плацебо-контролем (20 детей) и открытые когорты участников в «реальных условиях», получавших и не получавших лечение (42 ребенка), с последующим наблюдением до 6 лет (216,4 пациенто-года последующих наблюдений). Набору участников в рандомизированную плацебо-контролируемую группу исследования препятствовали опасения родителей относительно рандомизации в группу плацебо и сложность выявления субъектов, у которых еще не развилась выраженная протеинурия. Участники, получавшие рамиприл, получали средние суточные дозы $4,5\text{--}4,8$ мг/м² с минимальными побочными эффектами, нормальным артериальным давлением и стабильной расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Первичным критерием результата было прогрессирование до следующей фазы заболевания, то есть от изолированной гематурии до микроальбуминурии или от микроальбуминурии до протеинурии. Терапия рамиприлом снизила темпы прогрессирования до следующей фазы заболевания более чем на 40% как в рандомизированной, так и в реальной группах. Эти данные об эффективности, хотя и не значимые по классическому математическому определению, в сочетании с критически важными данными о безопасности, подтверждают аргумент в пользу упреждающей терапии ИАПФ, предназначенной для отсрочки и предотвращения хронического заболевания почек и почечной недостаточности в популяции Альпорта.

Растущее количество доказательств того, что раннее начало терапии ИАПФ значительно улучшает состояние почек при синдроме Альпорта, побудило нас пересмотреть практические клинические рекомендации, первоначально опубликованные в 2013 году. Прежде чем представить новые рекомендации, необходимо обсудить проблемы ранней диагностики синдрома Альпорта, поскольку раннее начало лечения невозможно без ранней диагностики.

Проблемы ранней диагностики

Хотя конкретные данные о диагностической оценке изолированной гематурии у детей во всем мире отсутствуют, мы можем сказать на основании собственного опыта, что пациенты нередко находятся под наблюдением, без постановки конкретного диагноза, если отсутствуют другие признаки гломерулярного заболевания, такие как альбуминурия и протеинурия. Учитывая преобладающие рекомендации по фармакологическому вмешательству у детей с изолированной гломерулярной гематурией, клиницист может сделать обоснованный вывод, что биопсия почки

неоправданна, поскольку она вряд ли позволит выявить излечимую патологию. Кроме того, диагностические методы, необходимые для различения различных этиологий изолированной гломерулярной гематурии, такие как электронная микроскопия и иммуногистология, могут быть недоступны, а доступность и стоимость молекулярно-генетического тестирования могут быть непозволительными.

Однако баланс пользы, риска и стоимости диагностических методов меняется, если на момент постановки диагноза достигается консенсус в пользу лечения определенных причин изолированной гломерулярной гематурии. Выявление пациентов, которым будет полезно раннее терапевтическое вмешательство, потребует более инвазивного подхода к диагностике. В настоящее время во многих частях мира может быть предпочтительным более инвазивный подход, поскольку ограничения диагностических возможностей не могут быть немедленно устранены.

Тактика диагностики

Обследование изолированной гломерулярной гематурии

Наша позиция заключается в том, что врачи должны ставить индивидуальный диагноз каждому пациенту с изолированной гломерулярной гематурией, используя доступные инструменты. Мы представим то, что мы считаем «идеальным» подходом, а также изменения, которые могут потребоваться для устранения препятствий в реальных условиях на пути к этому подходу, существующих во многих частях мира. Мы сосредотачиваемся на изолированной гломерулярной гематурии, потому что наличие дополнительных доказательств дисфункции почек обычно дает повод для инвазивной диагностической оценки.

Большинство пациентов детского возраста с изолированной клубочковой гематурией попадают в одну из четырех диагностических групп: IgA-нефропатия, генетические варианты COL4A3/COL4A4/COL4A5 (синдром Альпорта и так называемая нефропатия тонкой базальной мембраны – см. обсуждение в следующем разделе), С3 гломерулопатия и гематурия с тонкими базальными мембранами клубочков, но без идентифицируемого генетического варианта. Диагностический алгоритм, представленный на рис. 1, представляет собой подход, который направлен на получение максимальной пользы от молекулярно-генетического тестирования и биопсии почек, при этом признавая, что окончательный диагноз нефропатии IgA в настоящее время требует биопсии почек. Как и у многих диагностических алгоритмов, у нашего есть ограничения.

Алгоритм направляет пациентов с гематурией или хроническим заболеванием почек в семейном анамнезе на молекулярно-генетическое тестирование. Следует признать, что отрицательный семейный анамнез не может исключить синдром Альпорта, а положительный семейный анамнез хронического заболевания почек не является доказательством синдрома Альпорта. Алгоритм также рекомендует молекулярно-генетическое тестирование у пациентов с двусторонней нейросенсорной тугоухостью или глазными аномалиями, такими как передний лентиконус и макулопатия. Наличие этих заболеваний сильно зависит от возраста, биологического пола и генотипа, поэтому, хотя их наличие очень полезно с диагностической точки зрения, отсутствие таких результатов не исключает синдром Альпорта.

При отсутствии вышеотмеченного семейного анамнеза или внепочечных аномалий диагностические подходы различаются в зависимости от местных систем медицинского страхования, наличия электронной микроскопии и доступности генетического тестирования. Например, в Европе врачи некоторых стран предпочитают генетическое тестирование для подтверждения диагноза синдрома Альпорта. В других странах может быть предпочтительным подход, в котором первым шагом является биопсия почки, в первую очередь предназначенная для диагностики IgA-нефропатии. Конечно, электронная микроскопия, показывающая изменения сплетений в базальных мембранах клубочков, является достаточно веским основанием для диагностирования синдрома Альпорта, но возможности проведения электронной микроскопии не универсальны. Электронная микроскопия может выявить тонкие базальные мембраны клубочков, но этот показатель не имеет прогностической ценности для пациентов-детей и имеет ограниченное прогностическое значение даже для взрослых, поскольку обнаружение тонких базальных мембран клубочков не гарантирует отсутствия прогрессии заболевания.

Возникает обоснованный вопрос, почему молекулярно-генетическое тестирование не должно быть первым шагом для всех пациентов с изолированной гломерулярной гематурией, поскольку такое тестирование имеет высокую вероятность выявления тех, кому будет полезно фармакологическое вмешательство. Мы согласны с тем, что это может быть приемлемой практикой в таких клинических условиях, при которых молекулярно-генетическое тестирование легко доступно и покрывается медицинским страхованием.

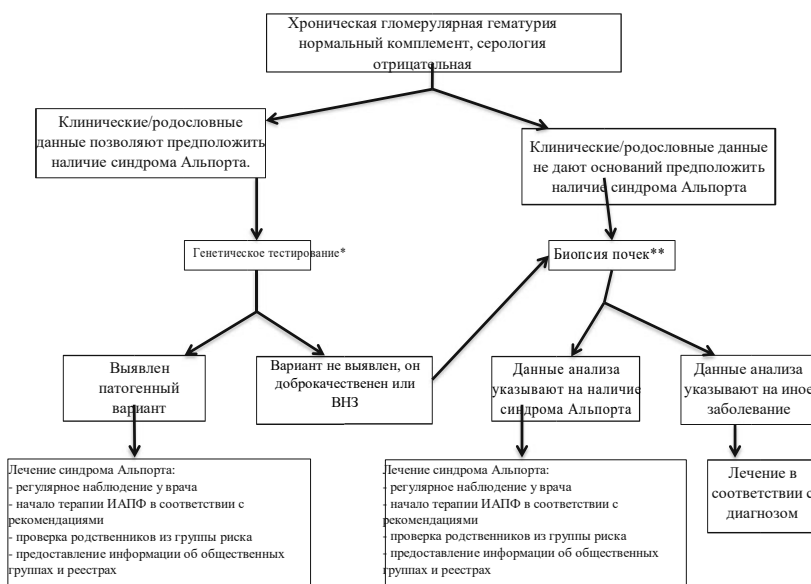


Рис. 1Схема диагностики людей с хронической гломерулярной гематурией с использованием генетического тестирования и/или биопсии почек. *Подход к генетическому тестированию может варьироваться в зависимости от уровня подозрения на диагноз синдрома Альпорта. Когда подозрение высокое, показано секвенирование следующего поколения (NGS)COL4A3,COL4A4 иCOL4A5. Когда подозрение на диагноз синдрома Альпорта умеренное или низкое, следует рассмотреть широкую панель NGS, в том числе генов фокального сегментарного гломерулосклероза и поликистозной болезни почек, или полное секвенирование экзоста. ** Следует обсудить секвенирование экзоста почки.

почки должна, по возможности, всегда включать рутинную просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ). Если ПЭМ показывает изменения клубочковой базальной мембраны, указывающие на синдром Альпорта, или если нет возможности провести ПЭМ, иммунофлуоресцентные исследования экспрессии альфа-цепи коллагена IV типа могут предоставить полезную диагностическую и прогностическую информацию [18]. ВНЗ – вариант неопределенной значимости, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

Однако универсальная стратегия генетического тестирования, вероятно, приведет к большему количеству результатов, которые трудно интерпретировать, например, к варианту неопределенной значимости (ВНЗ) у одного больного члена семьи. Секвенирование экзонов и фланкирующих интронных областей не идентифицирует все патогенные варианты, поэтому у некоторых людей с клиническими и патологическими показателями, соответствующими синдрому Альпорта, генетическое тестирование покажет отрицательный результат. Ресурсы генетического консультирования, необходимые для предоставления надежных молекулярно-генетических услуг, на практике могут быть недоступны нефрологам, особенно тем, которые не сотрудничают с академическими центрами. Эффективное тестирование родственников носителя заболевания без генетического консультирования является затруднительным.

Классификация

Ранее мы представили предложение, подкрепленное результатами клинических, патологических, генетических и терапевтических

исследований, классифицировать все заболевания почек, связанные с патогенными вариантами COL4A3, COL4A4 или COL4A5, как синдром Альпорта [18]. Эта схема, обобщенная в таблице 1, не требует наличия положительного семейного анамнеза, внепочечных исследований или доказательств прогрессирующего заболевания почек для постановки диагноза синдрома Альпорта. Девочки и женщины с гетерозиготными вариантами COL4A5 классифицируются как имеющие синдром Альпорта, а не как «носители» заболевания. Считается, что пациенты с гематурией и гетерозиготными вариантами COL4A3 или COL4A4 имеют аутосомно-доминантный синдром Альпорта, что исключает диагноз нефропатии тонкой базальной мембраны. Следует отметить, что по последнему утверждению единого мнения среди исследователей в этой области нет [19].

Таблица 1 Показания к лечению синдрома Альпорта у детей, подростков и молодых совершеннолетних

	Показания к лечению
Мужчины с XLAS	При диагнозе, если возраст от 12 до 24 месяцев
Женщины с XLAS	Микроальбуминурия
ARAS	При диагнозе, если возраст от 12 до 24 месяцев
ADAS (гетерозиготный вариант в COL4A3 или COL4A4)	Микроальбуминурия

XLAS – X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS – аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS – аутосомно-доминантный синдром Альпорта

Разногласия по поводу надлежащей классификации пациентов с гематурией и гетерозиготными вариантами COL4A3 или COL4A4 не должны препятствовать регулярному мониторингу прогрессирования заболевания почек и раннему вмешательству, как описано ниже.

Недавно выяснилось, что у пациентов с ФСГС при биопсии часто выявляются патологические варианты COL4A3, COL4A4 или COL4A5. Гаст и его коллеги обнаружили, что варианты в генах COL4A3–5 были наиболее распространенной формой генетической изменчивости у взрослых пациентов с ФСГС, включая 3% пациентов со sporadическим ФСГС и 38% семей с «семейным ФСГС» [20]. В исследовании Группана его коллег на варианты COL4A3–5 приходилось 30% генетических мутаций, выявленных в когорте пациентов с хроническим заболеванием почек, включая ряд пациентов, у которых ранее был диагностирован ФСГС [21]. Пациенты с ФСГС-подобными изменениями при биопсии почки, у которых есть патогенные варианты в генах COL4A3–5, должны быть классифицированы и лечиться как имеющие синдром Альпорта. Это поможет предотвратить неэффективное и потенциально опасное иммуносупрессивное лечение и упростит быстрое обследование членов семьи из группы риска.

Цели этой классификационной схемы – максимизировать эффективность ранней диагностики синдрома Альпорта и способствовать эффективному мониторингу для выявления прогрессирования заболевания почек с конечной целью сохранения функции почек за счет возможности раннего фармакологического вмешательства. Проще говоря, мы стремимся диагностировать синдром Альпорта как можно раньше, чтобы начать лечение каждого пациента, для которого риск и затраты на лечение перевешиваются отсрочкой потери функции почек.

Рекомендации по лечению

Ингибирование ангиотензин-превращающего фермента

Эти лечебные рекомендации по использованию ингибирования ангиотензин-превращающего фермента смоделированы на основе протоколов, использованных в исследовании ESCAPE для детей с хроническим заболеванием почек [22] и в исследовании EARLY PROTECT для детей с синдромом Альпорта [17]. Мы экстраполировали эти протоколы и другие опубликованные педиатрические исследования [23, 24], чтобы предложить параметры дозирования лизиноприла для предоставления альтернативы рамиприлу с

аналогичной продолжительностью действия в случае, когда лизиноприл более доступен.

Мужчины с X-сцепленным синдромом Альпорта (гемизиготные варианты COL4A5)

Мы рекомендуем начинать лечение мужчин с XLAS при постановке диагноза. Для пациентов малого возраста мы рекомендуем воздержаться от лечения до 12–24 месяцев. Для рамиприла мы рекомендуем начальную дозу 1 мг/м²/день с повышением в течение 3–4 месяцев до 6 мг/м²/день или до достижения максимальной переносимой дозы. В случае лизиноприла мы рекомендуем начальную дозу 0,2 мг/кг/день (максимальная доза 10 мг в день) с повышением до 0,6 мг/кг/день (максимальная доза 40 мг в день) или до максимальной переносимой дозы за 3–4 месяца. Как для рамиприла, так и для лизиноприла доза должна корректироваться по мере необходимости по мере роста ребенка, чтобы поддерживать постоянную дозу мг/м² или мг/кг вплоть до максимальной рекомендованной или переносимой дозы. Обратите внимание, что эти режимы дозирования не учитывают уровень альбуминурии или протеинурии; мы рассмотрим реакцию при протеинурии при обсуждении двойной ангиотензиновой блокады ниже.

Женщины с X-сцепленным синдромом Альпорта (гетерозиготные варианты COL4A5)

Мы рекомендуем начинать лечение женщин с XLAS, когда микроальбуминурия, определяемая как соотношение микроальбуминкреатинина в моче более 30 мг/мг, выявляется при повторных измерениях в отсутствие инфекции. Мы допускаем, что начало микроальбуминурии характерно для тех гетерозиготных женщин, которые подвержены значительному риску прогрессирования до хронического заболевания почек и почечной недостаточности. В настоящее время надежный показатель баланса инактивации X-хромосомы в почках не утвержден; такой инструмент мог бы повысить эффективность профилактического лечения.

Мы рекомендуем те же протоколы дозирования рамиприла и лизиноприла, что и для мужчин с XLAS. В период менструации пациентки должны использовать эффективные средства контрацепции во избежание фетопатии вследствие блокады ангиотензина во время беременности.

Мужчины и женщины с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта (гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты COL4A3 или COL4A4)

Мы рекомендуем начинать лечение мужчин и женщин с ARAS при постановке диагноза. Дозировать рамиприла и

лизиноприла должна соответствовать протоколам для мужчин с XLAS, описанным выше. В период менструации пациентки должны использовать эффективные средства контрацепции во избежание фетопатии вследствие блокады ангиотензина во время беременности.

Мужчины и женщины с доминантным синдромом Альпорта (гетерозиготные варианты COL4A3 или COL4A4)

Мы рекомендуем начинать лечение мужчин и женщин с ADAS, когда микроальбуминурия, определяемая как соотношение микроальбумин-креатинина в моче более 30 мг/мг, выявляется при повторных измерениях в отсутствие инфекции. Мы допускаем, что начало микроальбуминурии характерно для тех гетерозиготных пациентов, которые подвержены значительному риску прогрессирования до хронического заболевания почек и почечной недостаточности. В период менструации пациентки должны использовать эффективные средства контрацепции во избежание фетопатии вследствие блокады ангиотензина во время беременности.

Дополнительные меры

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Исследования по синдрому Альпорта у человека, которые коррелируют степень протеинурии с функциональными результатами почек, отсутствуют. Не имея этих данных, мы должны вывести цели протеинурии из экспериментальных исследований с использованием моделей Альпорта и из испытаний с участием когорт с гетерогенными заболеваниями.

Джарад с коллегами создали линию мышей, в которой были нокаутированы гены COL4A3 и альбумина, в результате получилась мышь Alport, неспособная синтезировать альбумин [25]. Выживание было больше на 60% у мышей с двойным нокаутом по сравнению с мышами Alport с одним или двумя нормальными аллелями альбумина. Эти результаты показывают, что в условиях синдрома Альпорта альбумин мочи снижает шансы выживания почек, что позволяет предположить, что протеинурия должна быть агрессивно подавлена у пациентов с синдромом Альпорта.

Данные исследования ESCAPE по терапии рамиприлом у детей с хроническим заболеванием почек показывают, что соотношение протеинкреатинина в моче 1,0 мг/мг или

менее значительно повышает шансы выживаемости почек по сравнению с более высокими уровнями протеинурии [26]. Таким образом, у пациента с синдромом Альпорта с отношением белок/креатинин в моче более 1,0, несмотря на максимальную дозировку ИАПФ, целесообразно применять дополнительные меры для подавления протеинурии, если пациент их переносит. Среди возможных дополнительных мер могут быть применение блокатора рецепторов ангиотензина или антагониста альдостерона. Данные об эффективности и безопасности двойной ангиотензиновой блокады для пациентов-детей ограничены. Добавление лозартана в начальной дозе 0,8 мг/кг/день к ИАПФ в небольшой группе пациентов-детей снизило протеинурию примерно на 60% [27]. Двойная ангиотензиновая блокада сопряжена с определенными рисками. В исследовании EARLY PRO-TECT обратимая острая почечная недостаточность и гиперкалиемия наблюдались у одного ребенка, получавшего двойную ангиотензиновую блокаду, что потребовало госпитализации [17]. В двух небольших сериях случаев у детей с синдромом Альпорта добавление ингибирования альдостерона к блокаде ангиотензина привело к значительному снижению протеинурии [28, 29].

Целевое артериальное давление и образ жизни

Дети с синдромом Альпорта обычно имеют нормальное кровяное давление, но у подростков и молодых взрослых пациентов часто развивается гипертония. Мы рекомендуем целевое артериальное давление у пациентов Альпорта около 50-го перцентиля. Также рекомендуется определенный образ жизни, включая умеренное потребление мясного белка и соли, поддержание индекса массы тела менее 25 кг/м² и отказ от курения.

Наконец, пациенты, у которых был диагностирован ФСГС и обнаружены патогенные варианты генов COL4A3-5, не должны принимать иммунодепрессанты, включая ингибиторы кальциневрина [30]. Вероятно, на биопсии будут пациенты с ФСГС, у которых будут гетерозиготные ВНЗ по COL4A3 или COL4A4; У таких пациентов обнаружение тонких или ламелированных клубочковых базальных мембран с помощью электронной микроскопии может подтвердить диагноз синдрома Альпорта. Если ультраструктурные исследования не дают окончательных данных, клиницист должен рассмотреть всю доступную клиническую информацию и семейный анамнез, а также генетические исследования, чтобы определить приемлемые меры.

Оценка и улучшение слуха

Около 30% мужчин с XLAS теряют слух к 10 годам, а к 20 годам этот показатель возрастает примерно до 60% [13]. Риск потери слуха у детей с ARAS составляет около 20% к 10 годам, с более высоким уровнем потери слуха у детей с хотя бы одним укороченным вариантом в COL4A3 или COL4A4 [31]. Следовательно, для мужчин с XLAS и детей с ARAS формальную оценку слуха следует начинать в возрасте от 5 до 6 лет с ежегодным контрольным осмотром. Следует рассмотреть возможность более ранней оценки слуха у пациентов с выраженной протеинурией или у детей, не способных пройти скрининг слуха, или у которых наблюдается задержка приобретения речевых навыков или других признаков, указывающих на дефицит слуха.

Хотя около для 30% женщин с XLAS в конечном итоге характерна потеря слуха, вероятность потери слуха составляет менее 10% примерно до 40 лет [32]. Протеинурия и потеря слуха независимо связаны с вероятностью почечной недостаточности у женщин с XLAS, что, вероятно, отражает влияние баланса инактивации X-хромосомы [32]. Основываясь на этих наблюдениях, мы рекомендуем формальную оценку слуха для женщин с XLAS, у которых проявляется явная протеинурия, или когда есть клиническое подозрение на нарушение слуха, или из-за безрезультатного исследования слуха. Потеря слуха относительно редко встречается у пациентов с ADAS, затрагивая только 4–13% пациентов [33, 34]. Поэтому мы рекомендуем оценку слуха у пациентов с гетерозиготными вариантами COL4A3 или COL4A4 при наличии клинического подозрения на нарушение слуха.

Пациентам с синдромом Альпорта следует избегать воздействия громкого шума и использовать эффективную защиту, когда воздействие шума неизбежно. Потеря слуха из-за синдрома Альпорта обычно хорошо исправляется слуховыми аппаратами. Разборчивость речи обычно хорошо сохраняется. В США основным препятствием на пути к оптимальному лечению потери слуха, связанной с синдромом Альпорта, является отсутствие покрытия слуховых аппаратов многими страховыми компаниями.

Офтальмологическое обследование и последующее наблюдение

Первичное офтальмологическое обследование может быть полезно при диагностике синдрома Альпорта [35]. Регулярное обследование на передний лентиконус следует начинать примерно в возрасте 15 лет у мужчин с XLAS, у которых есть варианты с укорачиванием в COL4A5, и у мужчин и женщин с ARAS, на основе

имеющихся корреляций между генотипом и фенотипом [13, 36]. Пациентам с пониженной остротой зрения рекомендуется более раннее обследование. Последующие обследования следует планировать ежегодно. Офтальмологическое обследование следует проводить женщинам с XLAS и пациентам, гетерозиготным по вариантам COL4A3 или COL4A4, если есть клинические подозрения на нарушение зрения.

Исследуемые препараты

В ближайшие годы будут проведены и завершены клинические испытания новых методов лечения синдрома Альпорта, а их результаты будут опубликованы. Как новые методы лечения, демонстрирующие положительную динамику, будут включены в терапевтические рекомендации? На данный момент мы можем только предполагать.

Ключевым аспектом будет безопасность. Вероятность дополнительного риска может быть обоснованной для пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), несмотря на терапию ИАПФ, но она не актуальна для пациентов со стабильной функцией почек. Препарат, который предотвращает или стабилизирует потерю слуха, может оправдать принятие дополнительного риска. Хотя ни одна терапия не обходится без определенного риска, доступность заместительной почечной терапии и, как правило, хорошие результаты трансплантации почки у пациентов с синдромом Альпорта [37] должны преобладать над методами, которые несут риск смерти.

Время вмешательства также, вероятно, будет важным фактором. Применение препарата, увеличивающего СКФ, такого как активатор Nrf2 бардоксолон метил [38], может подходить для пациентов со сниженной СКФ, но быть нежелательным для молодых пациентов с нормальной СКФ. Антифиброзная терапия, такая как антагонизм микроРНК-21 [39, 40], может принести пользу как молодым, так и пожилым пациентам, поскольку снижение СКФ тесно связано с увеличением интерстициального фиброза и тубулярной атрофии у мальчиков и подростков с синдромом Альпорта [41].

Еще одним фактором, который будет влиять на решение о дополнительных методах лечения, будет генотип COL4, особенно у мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта. Например, для мужчин с миссенс-вариантами COL4A5 потребность в дополнительном к ИАПФ лечении может быть меньше, чем для тех, у которых есть укорачивающие варианты.

Чтобы позволить себе немного больше размышлений, мы можем спросить, существует ли «идеальный»

диапазон СКФ для пациентов с синдромом Альпорта, которые утратили функцию почек в какой-то степени. Например, возможно, схема лечения, которая стабилизирует СКФ на уровне 75–80 мл/мин, может улучшить гиперфильтрацию клубочков и тем самым подавить гломерулосклероз.

Заключение

Конечная цель терапии синдрома Альпорта – излечение. Хотя раннее начало терапии ИАПФ не направлено на полное излечение, оно дает реальную возможность отложить необходимость диализа и трансплантации почки до относительно позднего возраста или даже предотвратить почечную недостаточность для значительного числа пациентов с синдромом Альпорта из-за гемизиготных миссенс-вариантов в COL4A5 или гетерозиготных вариантов в COL4A3, COL4A4 или COL4A5. Даже у мужчин с укороченными вариантами COL4A5 в результате ранней терапии ИАПФ, вероятно, функция почек улучшится на многие годы. Дальнейшее улучшение выживаемости почек возможно за счет добавления новых противовоспалительных, антифиброзных и других методов [38–40, 42, 43]. В идеале новые методы лечения будут опробованы в клинических испытаниях, сфокусированных на синдроме Альпорта. Широкое применение молекулярных диагностических тестов для обследования пациентов с гломерулярной гематурией позволит выявить тех пациентов, которым может быть полезна традиционная терапия с хорошо известными показателями безопасности, и тех пациентов, у которых риски и затраты на новые методы лечения могут быть оправданы более значительной вероятностью прогрессирования почечной недостаточности.

Благодарности СЕК является исполнительным директором Реестра лечения и исходов синдрома Альпорта (alportregistry.org) (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT00481130), который получает финансирование от Фонда синдрома Альпорта (alportsyndrome.org) и частных спонсоров. СЕК является участником исследования CARDINAL (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT03019185), спонсируемого Reata Pharmaceuticals, и исследования HERA (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov NCT02855268), спонсируемого Sanofi-Genzyme. СЕК поддерживает консультационные отношения с Retrophin, ONO Pharmaceuticals и Daiichi Sankyo, а недавние исследования финансируются Институтом биомедицинских исследований Novartis. Ни одна из перечисленных организаций или компаний не внесла свой вклад в содержание этой рукописи.

OG является инициатором и главным исследователем Европейского реестра Альпорта (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT02378805), который получил финансирование от Ассоциации по информации и

исследованиям в области генетических заболеваний (AIRG) и Фонда профилактической медицины KfH (Fritz -Scheler Stipendium Немецкого общества нефрологов). OG является инициатором и главным исследователем исследования EARLY PRO-TECT Alport (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT01485978), которое финансировалось Федеральным министерством образования и исследований Германии (01KG1104). OG является главным национальным исследователем CARDINAL (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT03019185), спонсируемого Reata Pharmaceuticals, и исследования HERA (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov – NCT02855268), спонсируемого Sanofi-Genzyme. OG поддерживает консультационные отношения с Boehringer Ingelheim, ONO Pharmaceuticals, Reata Pharmaceuticals, Retrophin и Daiichi Sankyo. Ни одна из перечисленных организаций или компаний не внесла свой вклад в содержание этой рукописи.

Соблюдение этическим нормам

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Ни авторы, ни их ближайшие родственники не имеют каких-либо финансовых отношений или владений, которые повлияли на написание этой рукописи или которые будут затронуты содержанием рукописи в случае публикации.