

<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.009>



Аксёнова А.С., Ахметнабиев Р.Р., Шатохина О.В. ✉, Морозов С.Л., Саркисян Е.А., Шумилов П.В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у детей: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Шатохина О.В., Саркисян Е.А.; анализ и подготовка данных, написание текста – Аксёнова А.С., Ахметнабиев Р.Р.; научное редактирование – Шатохина О.В., Морозов С.Л., Саркисян Е.А., Шумилов П.В.

Для цитирования: Аксёнова А.С., Ахметнабиев Р.Р., Шатохина О.В., Морозов С.Л., Саркисян Е.А., Шумилов П.В. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек у детей: обзор литературы. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):291–302. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.009>

Подана: 10.04.2024

Принята: 21.05.2024

Контакты: lola125@inbox.ru

Резюме

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек – это генетическое мультисистемное кистозное прогрессирующее заболевание, характеризующееся формированием и ростом в обеих почках жидкость-содержащих полостей и развитием хронической болезни почек. Частота встречаемости по миру составляет 1:400–1:2500 человек. Причиной развития аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек является мутация в генах PKD1 и PKD2, кодирующих полицистин-1 и полицистин-2 соответственно. Нарушение экспрессии этих белков обуславливает повышенную секрецию жидкости клетками эпителия почечных канальцев, их избыточную пролиферацию и дедифференцировку, приводя к образованию кистозных образований и их росту впоследствии. Клиника заболевания разнообразна и имеет почечные и внепочечные симптомы, однако у детей может протекать бессимптомно или проявляться артериальной гипертензией и болями почечного генеза. Диагностика основана на выявлении кист методом УЗИ и определении мутации генов. Лечение носит комплексный характер и ограничивается в педиатрической практике применением ингибиторов АПФ, модификацией образа жизни и контролем уровня артериального давления.

Ключевые слова: АДПКБ, поликистоз, почки, генетика, мутация, наследственность, цилиопатия, патогенез, транзистентные рецепторные потенциалы

Anastasia S. Aksenova, Rafil R. Akhmetnabiev, Olga V. Shatokhina ✉, Sergey L. Morozov, Heghine A. Sarkisyan, Petr V. Shumilov
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Children: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Olga V. Shatokhina, Heghine A. Sarkisyan; data analysis and preparation, text writing – Anastasia S. Aksenova, Rafil R. Akhmetnabiev; scientific editing – Olga V. Shatokhina, Sergey L. Morozov, Heghine A. Sarkisyan, Petr V. Shumilov.

For citation: Aksenova A., Akhmetnabiev R., Shatokhina O., Morozov S., Sarkisyan H., Shumilov P. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Children: A Literature Review. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):291–302. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.009>

Submitted: 10.04.2024

Accepted: 21.05.2024

Contacts: lola125@inbox.ru

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease is a genetic multisystem progressive cystic condition characterized by formation and growth of fluid-containing cavities in both kidneys and the development of chronic kidney disease. The worldwide frequency of occurrence is 1:400–1:2500 people. The cause of autosomal dominant polycystic kidney disease is a mutation in PKD1 and PKD2 genes encoding polycystin-1 and polycystin-2, respectively. Violation of these proteins expression causes increased secretion of fluid by epithelial cells of the renal tubules, their excessive proliferation and dedifferentiation, leading to fluid-containing cysts formation and their subsequent growth. The clinic of the disease is diversified and has both renal and extrarenal symptoms; however, in children it may be asymptomatic or manifested by arterial hypertension and pain of renal origin. The treatment is comprehensive and is limited in pediatric practice by the use of ACE inhibitors, lifestyle correction and blood pressure monitoring.

Keywords: ADPKD, polycystic kidney disease, genetics, mutation, heredity, ciliopathy, pathogenesis, transient receptor potentials

■ ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПКБ) – это генетическое мультисистемное кистозное прогрессирующее заболевание, относящееся к цилиопатиям (по МКБ-10 Q61.2) [1]. Для АДПКБ характерны формирование и рост в обеих почках жидкость-содержащих полостей, приводящих к увеличению объема почек и развитию хронической болезни почек (ХБП). При АДПКБ также поражаются печень, селезенка, поджелудочная железа, головной мозг и кровеносные сосуды [2]. Так, прогрессирующий рост кист в почках сопровождается формированием кист в печени, поджелудочной железе и селезенке, а также артериальной гипертензией, церебральной аневризмой и поражением сердечных клапанов [3]. Данная патология наследуется по аутосомно-доминантному типу и может возникать вследствие

мутации de novo. В 70% случаев при АДПКБ пациенты в возрасте от 40 до 70 лет нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [4].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить и осветить современные данные о патогенезе, диагностике и лечении АДПКБ и отметить особенности течения и терапии данной патологии в детском возрасте.

■ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Невозможно точно отследить первые задокументированные упоминания поликистоза. Это связано с различными историческими причинами, такими как отсутствие понимания нормальной анатомии тела человека, религиозные запреты, различные теории происхождения болезней, невозможность различать заболевания между собой и другими. Известно, что поликистоз почек встречается у людей разных этнических групп и животных. Это позволяет предположить, что поликистоз сопровождает нас с самого начала эволюции.

Со временем теория уступала место практике, религиозные запреты на вскрытие человеческих тел были сняты, стала развиваться анатомия, а за ней впечатляюще быстро и вся медицинская наука. В различных публикациях и сборниках стали появляться описания почек, такие как «масса пузырьков, наполненных густой, липкой и желтой жидкостью» или «ложный эхинококкоз почек» [5, 6]. Хотя патологоанатомы и описывали измененные почки, большого внимания это не привлекло [7].

Самым известным случаем стала смерть короля Стефана Батория в 1586 году, положившая начало признанию поликистозной болезни почек. Симптомы и течение заболевания за несколько дней до его смерти, а также результаты аутопсии были официально задокументированы. Это позволило в 1933 году в Кракове установить наиболее вероятную причину болезни: поликистоз почек и уремия.

В 1888 году Lejars ввел термин «поликистоз почек». Он установил наличие характерных клинических симптомов и анатомо-патологической картины [8]. Вскоре после этого стало известно, что хирургическое вмешательство не оказывает лечебного воздействия, а дальнейшее развитие диагностики зависело от развития методов визуализации. Еще позже стали развиваться теории патогенеза и предположение о генетической основе заболевания [9]. Изучение заболевания и картирование генов продолжается и в настоящее время.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

АДПКБ является одной из наиболее распространенных причин наследственного детского кистозного заболевания почек. Заболевание поражает до 12 миллионов человек по всему миру. Точную оценку распространения в популяции дать очень трудно, данные сильно варьируют, что в том числе связано с бессимптомным течением болезни. Предполагают в среднем 1:400–1:2500 человек [3, 10]. АДПКБ встречается с одинаковой частотой у обоих полов и не имеет расовой предрасположенности.

В большинстве случаев АДПКБ развивается вследствие мутации в генах PKD1 и PKD2, локализующихся на хромосомах 16p13.3 и 4q22.1 соответственно [11]. Причем мутации в гене PKD1 встречаются в 78% случаев и обуславливают более тяжелую

клинику в отличие от мутаций в гене PKD2, встречающихся в 10% случаев. В остальных случаях, называемых атипичной АДПКБ, регистрируют мутации в других генах – GANAB, PRKCSH, DNAJB11, ALG9, ALG8, SEC61B, SEC63 [3, 4, 10–12].

Гены PKD1 и PKD2 кодируют интегральные мембранные белки полицистин-1 и полицистин-2 соответственно, которые регулируют клеточные процессы, такие как транспорт жидкости, дифференцировка, пролиферация, апоптоз клеток и клеточная адгезия.

Полицистин-1 (PC1) представляет собой достаточно большую (462 кДа, 4302 аминокислоты с 11 трансмембранными доменами) молекулу со сложным пространственным строением. По сути, PC1 является многофункциональным рецептором и первоначально экспрессируется в дистальных извитых канальцах и собирательных протоках почек. Помимо почечного эпителия он локализуется в латеральном домене плазматической мембраны и адгезивном комплексе в поляризованных эпителиальных клетках в сердце, печени, эндокринных железах, костях [13]. Наиболее высокое содержание PC1 регистрируется в фетальной почечной ткани. С возрастом его количество значительно уменьшается [14]. С высокой активностью PC1 в фетальный период и в раннем детском возрасте связывают более прогностически тяжелое течение АДПКБ, выявляемое внутриутробно или у маленьких детей. Внутриклеточная и внутримембранная часть PC1 играет важную роль в межклеточном, белково-белковом или белково-матриксном взаимодействии. Внеклеточные домены PC1 участвуют в процессах потока жидкости и давления в почках. В норме PC1 подвергается расщеплению в N- и C-терминальных доменах. В случае экспрессии мутировавшего PC1 расщепление терминальных доменов не осуществляется, что приводит к развитию АДПКБ, например, при миссенс-мутации [15, 16].

Полицистин-2 (PC2) также представляет собой гомотетрамерную структуру из 968 аминокислот с молекулярной массой 140 кДа и 6 трансмембранными доменами. Полицистин-2 локализован в первичной цилии и в плазматической мембране эндоплазматического ретикула и экспрессируется преимущественно в дистальных извитых канальцах и петле Генле. По своей функции PC2 является кальциевым каналом и высвобождает кальций из внутриклеточных хранилищ в ответ на локальное увеличение его концентрации [17, 18]. Мутации PC2 приводят к нарушению функционирующего канала и являются причиной АДПКП [19, 20]. При этом в самой структуре PC2 есть участки, мутации в которых не приводят к каким-либо изменениям в функционировании кальциевых каналов и развитию кистоза [15].

Вместе PC1 и PC2 формируют гетеродимерный полицистиновый комплекс в соотношении 1:3 [1, 2]. PC1 и PC2 функционируют в этом комплексе, помогая регулировать рост и пролиферацию клеток, миграцию клеток и межклеточные взаимодействия [21]. Полицистиновый комплекс располагается в стержне и базальном теле первичных цилий, являющихся сложной клеточной структурой. Первичная цилия представляет собой антенноподобную органеллу, ответственную за взаимодействие с окружением клетки. На первичной цилии концентрируется множество белковых структур – сигнальных молекул. Располагаясь на клетках почечных канальцев, первичные цилии улавливают механические и химические сигналы и тем самым реагируют на поток жидкости. Свой вклад в этот процесс вносит полицистиновый комплекс, реагируя на механические стимулы изменением концентрации внутриклеточного кальция [2, 12].

Структура и функция комплекса PC1/PC2 по настоящее время всесторонне исследуются. Оба белка рассматриваются в рамках отдельного подсемейства из суперсемейства каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) [2, 22]. TRP-каналы – это семейство катионных (кальциевых или натриевых) каналов. Подсемейство TRPP-каналов (polycystin, полицистиновые каналы) содержит 8 изоформ, из которых каналами являются лишь TRPP2, TRPP3 и TRPP5. TRPP2-каналы больше всего экспрессируются в эпителии почечных канальцев, а также играют значимую роль в эмбриогенезе для правильного расположения органов. Посредством спираль-спирального (coiled-coil) домена каналы TRPP1 и TRPP2 образуют полицистиновый комплекс, который является сенсором давления в почках и регулирует потоки Ca^{2+} в зависимости от силы воздействия. При этом PC1, в отличие от PC2, не обладает схожей с остальными представителями каналов TRP структурой и не является функционально ионным каналом, а значит, в действительности не входит в группу TRPP [22].

В совокупности патогенез АДПКБ складывается из нарушения функционирования множества механизмов, в которых участвует полицистиновый комплекс. В результате этого стимулируются пролиферация, дедифференциация и секреция жидкости, приводящие к образованию и росту кист. Так, нарушается регуляция концентрации внутриклеточного цАМФ, чей уровень повышается, стимулируя пролиферацию и увеличение клеток, а также секрецию жидкости, а исчезновение взаимодействия С-конца PC1 с комплексом туберозного склероза приводит к активации мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), регулирующей клеточный рост и пролиферацию [23]. Патологическая пролиферация также обусловлена нарушением взаимодействия полицистинового комплекса с янус-киназой и ингибитором связывания с ДНК [11]. Однако для образования кист недостаточно лишь этих механизмов самих по себе.

До конца не изученным остается механизм взаимодействия первичной цилии с полицистиновым комплексом. В ходе исследований выяснилось, что потеря первичных цилий при АДПКБ приводит к снижению кистообразования, не обеспечивая, однако, полного отсутствия кист [3, 24]. Это свидетельствует о двойной роли первичных цилий в образовании кист. Так, образование кист ингибируется цилиями при наличии полицистинового комплекса и стимулируется при его отсутствии [24]. Также важным оказалось именно цилиарное расположение PC2 для торможения образования кист [20]. Активным участником и посредником этих взаимодействий был предложен некий цилиа-зависимый активатор кист (CDCA), неизвестный до сих пор сигнальный путь активации кистообразования, в нормальных условиях ингибируемый полицистиновым комплексом и участвующий, соответственно, совместно с первичной цилией и полицистиновым комплексом в регуляции диаметра просвета канальца [3, 12, 24].

Более тяжелое течение АДПКБ при поражении гена PKD1, фокальное кистообразование и разный размер кист при АДПКБ могут быть объяснены гипотезой «двойного удара». Согласно этой гипотезе для начала развития патогенеза помимо существующей унаследованной от одного родителя мутантной аллели, называемой «первым ударом», должна произойти мутация в нормальной копии гена, то есть должен произойти «второй удар», что лишь имеет вероятность на протяжении всего времени существования организма. Вероятность этого события у гена PKD1 выше, чем у гена PKD2, приблизительно в 4 раза в силу соответствующей разницы в размере этих генов, что и определяет тяжесть состояния при АДПКБ, обусловленной мутацией

в гене PKD1 [3]. Стоит отметить, что в настоящее время существует также гипотеза «тройного удара», предлагающая в качестве «третьего удара», заметно ускоряющего кистогенез, травму пораженных «двумя ударами» почек [12].

На прогрессирование заболевания могут влиять уровень экспрессии PC1, патогенные аллели и стадии развития почек при мутации PC1. Потеря функциональности белков PC1 и PC2 в развивающейся почке вызывает гораздо более серьезное кистозное заболевание, чем во взрослой. Это говорит о том, что потеря функции полицистина в течение периода быстрого клеточного роста и деления, которая характеризует постнатальное развитие почек, создает предрасположенность к цистогенезу, тогда как функция полицистина после этого периода клеточной пролиферации гораздо менее критична.

Патогенез атипичных форм АДПКБ, вызываемых повреждением генов GANAB, PRKCSH, DNAJB11, ALG9, ALG8, SEC61B и SEC63, обусловлен также снижением содержания PC1 вследствие нарушения структуры соответствующих белков, ответственных за посттрансляционные процессы созревания и транспортировки [10, 12].

■ КЛИНИКА

Хотя так принято считать, АДПКБ не является исключительно «взрослой» патологией, ее манифестация может случиться даже в детском возрасте, а образование кист в почках и вовсе начинается в утробе [25]. Длительному бессимптомному течению болезни способствуют компенсаторные гиперфилтрация и гипертрофия почек. На данный момент не существует никакой другой классификации АДПКБ кроме классификации, основанной на возрасте появления первых серьезных клинических признаков. Так, помимо обычной формы АДПКБ, можно выделить раннюю АДПКБ, тяжелые симптомы при которой появляются в возрасте от 1,5 до 15 лет, и очень раннюю АДПКБ, при которой уже во внутриутробном периоде определяются маловодие и гиперэхогенная увеличенная почка [26]. Пациенты с очень ранней АДПКБ уже в детском возрасте нуждаются в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [27].

Клиника при АДПКБ складывается из почечных и внепочечных признаков. Среди почечных проявлений выделяют гипертензию, гематурию, протеинурию, нарушение концентрационной способности почек, инфицирование кист, почечную боль, мочекаменную болезнь и почечную недостаточность, а среди внепочечных – образование кист в печени, что чаще, или в поджелудочной железе, селезенке, семенных пузырьках и яичниках, а также интракраниальные аневризмы, паховые и абдоминальные грыжи и поражение клапанов сердца, в частности пролапс митрального клапана [10, 25, 28, 29].

Сердечно-сосудистая система

Одним из самых частых проявлений АДПКБ (у 20% детей) со стороны сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ), развитие которой связывают с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), симпатической нервной системой и эндотелиальной дисфункцией [25–27, 30]. Кисты, безостановочно увеличиваясь, сдавливают почечную паренхиму и сосуды, приводя к локальной ишемии и гипоксии, что стимулирует активацию РААС. РААС, в свою очередь, воздействует на симпатическую нервную систему, в ответ выбрасывающую в кровь катехоламины [26]. В развитии АГ играет роль и эндотелиальная дисфункция, возникающая вследствие нарушения образования оксида азота, дисфункции мышечного слоя

сосудов, связанной с дефектом полицистинов [26]. АГ чаще появляется во взрослом возрасте, однако нередко может быть обнаружена и в детском возрасте, что в таком случае характеризует более тяжелое течение болезни [31]. Также у пациентов с АДПКБ отмечаются значительно чаще пролапс митрального клапана, гипертрофия левого желудочка, что ассоциировано с АГ, и интракраниальные аневризмы [26, 32, 33]. Поэтому в связи с развитием ЗПТ на данный момент именно сердечно-сосудистые осложнения АДПКБ являются наиболее опасными [26].

Желудочно-кишечная система

У пациентов с АДПКБ гораздо чаще обнаруживаются паховые и абдоминальные грыжи разных локализаций, что, предположительно, может быть связано с повышенной секрецией внеклеточной жидкости и/или увеличением внутрибрюшного давления вследствие кистозных образований в почках, печени, селезенке и поджелудочной железе [34]. В печени кисты при АДПКБ встречаются более чем в 90% случаев в возрасте более 35 лет, однако функция печени обычно не страдает, но могут в 20% случаев отмечаться абдоминальные боли, раннее насыщение и гастрозофагальный рефлюкс [10, 33].

Мочевыделительная система

Почечная боль является частым признаком АДПКБ (у 16–30% детей) и может быть как острой, так и хронической [25, 30]. Острая боль возникает, как правило, вследствие разрыва кисты, ее инфицирования или образования камней в почках [33]. Приблизительно у 60% взрослых пациентов отмечаются боли в животе, спине из-за увеличенных размеров почек [29].

■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика АДПКБ начинается со сбора семейных анамнестических данных. По статистике, более 80% пациентов указывают на наличие кистозных заболеваний в семейном анамнезе. Заподозрить АДПКБ также можно по клинической картине.

В настоящее время методы визуализации являются единственным способом постановки диагноза до появления симптомов, а в части случаев кисты почек являются случайной находкой при проведении диагностической визуализации органов брюшной полости [35].

Лучшим выбором для регулярного наблюдения АДПКБ является ультразвуковое исследование (УЗИ). Это неинвазивный, быстрый и недорогой способ, также позволяющий дифференцировать кисты от кровоизлияний и новообразований. УЗИ позволяет оценить простые кисты, утолщенные перегородки, наличие анэхогенных и гиперэхогенных структур. Традиционно метод ограничивается выявлением кист более 10 мм в диаметре, однако УЗИ высокого разрешения, выполненное высококвалифицированными специалистами, может обнаружить кисты всего 2–3 мм в диаметре [10]. Кроме того, УЗИ позволяет осуществлять пренатальную диагностику. Во время исследования оценивают размер почек, их эхогенность и кортико-медулярную дифференцировку, локализацию и размер кист, изменения чашечно-лоханочной системы, а также оценивают объем амниотической жидкости [35]. Далеко не всегда кисты можно увидеть внутриутробно, поэтому постнатальная диагностика проводится всем детям.

У пациентов с положительным семейным анамнезом и неизвестным генотипом критерии УЗИ следующие:

- у пациентов в возрасте от 15 до 39 лет по меньшей мере три односторонние или двусторонние почечные кисты;
- у пациентов в возрасте от 40 до 59 лет по крайней мере две двусторонние почечные кисты;
- у пациентов в возрасте 60 лет и старше по крайней мере по четыре кисты в каждой почке [36].

Существуют также оригинальные ультразвуковые диагностические критерии PKD1 (Original Ravine's PKD1 Diagnostic Criteria):

- у пациентов 15–29 лет две кисты или более одно- или двусторонней локализации;
- у пациентов 30–39 лет две кисты или более в каждой почке;
- у пациентов 40–49 лет две кисты или более в каждой почке;
- у пациентов 60 лет и старше – четыре кисты или более в каждой почке [37, 38].

Для диагностики PKD2 эти критерии также могут быть использованы, хотя и считаются менее точными.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием – более чувствительные методы по сравнению с УЗИ и позволяют визуализировать более сложные структуры. Благодаря этим методам возможно обнаруживать кисты диаметром 2–3 мм, что недоступно при проведении традиционного УЗИ, осложненные кисты, а также микрокисты и микрофиброз уже на начальной стадии АДПКБ [39].

Методы визуализации позволяют отслеживать состояние печени, поджелудочной железы, селезенки, яичников и семенных пузырьков, подверженных развитию кистозных образований.

Клинический анализ крови и общий анализ мочи не обладают информативностью, так как показывают неспецифичные результаты: умеренная протеинурия, микро- и макрогематурия, иногда возникает абактериальная пиурия, а в анализе крови – полицитемия. Кроме того, происходит нарушение экскреции электролитов с мочой [25, 28].

Генетическое тестирование проводится при неопределенных результатах методов визуализации или для исследовательских целей. Наиболее подходящим методом с вероятностью выявления мутаций до 90% случаев является прямое секвенирование ДНК, однако патогенность некоторых изменений доказать трудно. Для выявления делеций и дупликаций используются качественная ПЦР, ПЦР длинных фрагментов, метод мультиплексной амплификации, матричная геномная гибридизация. Генетическое консультирование рекомендовано родственникам первой линии родства.

Дифференциальная диагностика

АДПКБ является наиболее распространенной наследственной кистозной болезнью почек, однако не единственной, что говорит о необходимости проведения дифференциальной диагностики. Существуют такие заболевания почек, которые можно исключить уже по клинической картине, но есть и те, исключать которые нужно с применением инструментальной и генетической диагностики. К таким заболеваниям относятся аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, аутосомно-доминантный

поликистоз печени, аутосомно-доминантная медуллярно-кистозная болезнь, множественные простые кисты почек, мультикистозная диспластическая почка, многоочаговая киста почки, локализованная кистозная болезнь почек, приобретенный кистоз почек, хронический гломерулонефрит, туберозный склероз и болезнь Гиппеля – Линдау [37].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение АДПКБ может быть консервативным и хирургическим. Оперативное вмешательство носит радикальный характер и проводится при большом объеме почек и развитии терминальной стадии ХБП. Консервативное лечение носит патогенетический и симптоматический характер и направлено в первую очередь на снижение скорости роста кист и профилактику осложнений [10, 40].

Улучшить качество жизни пациентов с АДПКБ и предотвратить многие осложнения позволяет модификация образа жизни. Общий подход заключается в контроле АД, липидного профиля, ограничении потребления соли, белка и калорий и поддержании нормальной массы тела, так как избыточный вес связан со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации и увеличением общего объема почек на ранней стадии АДПКБ [10]. Однако ограничение потребления белка имеет потенциальные побочные эффекты у растущих детей, а потому не может быть рекомендовано в педиатрической практике [30]. Пациентам рекомендуется отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов, а также от табачной продукции ввиду наличия данных об увеличении роста кист у курящих лиц [10, 40].

Главной мишенью в терапии АДПКБ на данный момент является снижение концентрации цАМФ, играющего ключевую роль в патогенезе заболевания. Это достигается благодаря модификации образа жизни, применению иАПФ или блокаде V2-рецепторов (V2R) вазопрессина, располагающихся в дистальном извитом канальце и собирательном протоке [41]. Снижение функции почек ведет к повышению выделения воды, вследствие чего увеличивается выброс антидиуретического гормона (АДГ) для снижения обезвоживания организма [42]. Воздействуя на рецепторы V2R, АДГ стимулирует образование цАМФ, закликая тем самым порочный круг. Таким образом, повышение потребления жидкости и блокирование V2R позволяют уменьшить прогрессирование АДПКБ [10]. Это достигается, например, с помощью толваптана, антагониста V2R вазопрессина, показавшего свою эффективность в сохранении почечной функции и снижении общего объема почек при АДПКБ за счет снижения вазопрессин-опосредованного повышения цАМФ [43]. Свою эффективность и безопасность этот препарат показал и у детей и подростков в исследовании Mekahli D. et al. [44]. Однако применение толваптана ограничивается ценой препарата и множеством побочных эффектов, среди которых жажда, усталость, повышение мочевой кислоты и высокий риск поражения печени [40, 43]. Также одним из побочных эффектов толваптана является чрезмерно высокий диурез, снижающий качество жизни пациента и приверженность терапии [28]. Côté G. et al. выявили значительный вклад в суточный диурез количества потребляемых соли и белка у получающих толваптан и сделали вывод, согласно которому ограничение поступления с пищей соли и белка, снижая объем мочи, повышает в том числе приверженность терапии антагонистом V2R. На данный момент толваптан может применяться только у взрослых лиц по строгим показаниям [45]. Снижения цАМФ возможно достигнуть и с помощью

аналогов соматостатина, однако целесообразность их применения при АДПКБ еще недостаточно изучена [42, 46]. Также рекомендуются статины всем пациентам со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, благоприятно влияющие на общий объем почек [11].

Rowe et al. в 2013 г. впервые обнаружили изменение метаболизма глюкозы при мутации в гене PKD1. Дефект приводил к снижению глюконеогенеза и увеличению аэробного гликолиза с целью получения энергии для патологической пролиферации. 2-деоксиглюкоза (2ДГ), не способная подвергнуться гликолизу, доказала свою эффективность в ингибировании пролиферации за счет замещения глюкозы и снижении прогрессирования заболевания [47, 48]. Подобное таргетное модифицирование обмена веществ, призванное воздействовать на патогенез АДПКБ, занимает отдельное место в терапии этой патологии и направлено против измененного метаболизма, названного метаболическим перепрограммированием [49, 50].

Однако, несмотря на наличие описанных таргетных препаратов и ведущиеся в данный момент исследования, направленные на определение эффективности этих и множества других путей воздействия на патогенез, ввиду отсутствия разрешения для применения в педиатрии и отсутствия достаточной доказательной базы до сих пор в лечении детей с АДПКБ ведущими компонентами остаются ингибиторы АПФ, немедикаментозные мероприятия и контроль артериального давления [30]. В этом ключе в антигипертензивной терапии также стоит отдавать предпочтение ингибиторам АПФ и избегать применения диуретиков [30].

■ ПРОГНОЗ

Говоря о прогнозе, следует подчеркнуть, что прогрессирование заболевания до развития почечной недостаточности не неизбежно [10]. Генетическое исследование может помочь в прогнозировании развития АДПКБ. Оно будет тем неблагоприятнее, чем раньше проявляются симптомы заболевания, так как, вероятнее всего, будет связано с мутацией в PKD1. Измерения размеров кист и, соответственно, почек в целом и в динамике прогнозируют риск развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности.

Наличие макроскопической гематурии, протеинурии, а также артериальной гипертензии может указывать на более быстрое прогрессирование заболевания. К 60 годам почечная недостаточность развивается примерно у половины пациентов с диагнозом АДПКБ. К 75 годам большая часть пациентов нуждается в диализе или трансплантации почки. Однако пациентам с мутацией в PKD2 и атипичным поликистозом почек может никогда не понадобиться заместительная терапия.

Осложнениями АДПКБ являются развитие ХПБ, терминальной стадии почечной недостаточности, появление камней в почках, присоединение инфекций, артериальная гипертензия, поликистоз печени и поражения сосудов, в том числе церебральных, что способствует развитию церебральной аневризмы. Всё это ухудшает прогноз у пациентов с АДПКБ [37].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АДПКБ – это генетическое мультисистемное прогрессирующее заболевание, требующее динамического контроля, а также наблюдения разными специалистами. Необходимо информировать пациентов о важности контроля за артериальным

давлением, а также раннем лечении инфицирования кист или мочеполовых органов, что может улучшить качество жизни пациента. Пациенту также важно знать о возможных осложнениях заболевания, с которыми ему предстоит столкнуться. Своевременные обследование и ренопротекция при АДПКБ поможет снизить количество госпитализаций и замедлить прогрессирование почечной недостаточности. Новые данные, получаемые при клинических, генетических исследованиях и методах визуализации, прогностически могут отсрочить развитие почечной недостаточности, уменьшить риск возникновения осложнений и продлить жизнь людям с диагнозом АДПКБ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McConnachie D.J., Stow J.L., Mallett A.J. Ciliopathies and the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):410–419. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.012. Epub 2020 Oct 9.
2. Su Q., Hu F., Ge X. et al. Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science.* 2018;361(6406):eaat9819. doi: 10.1126/science.aat9819. Epub 2018 Aug 9.
3. Ma M. Cilia and polycystic kidney disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;110:139–148. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.05.003. Epub 2020 May 28.
4. Camargo J.T., González C.A., Herrera L. et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Colombia. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):211. doi: 10.1186/s12882-023-03266-3.
5. Adelon N.P., Albert, Barbier et al. *Dictionnaire des Sciences Médicales, par une Société de Médecins et de Chirurgiens.* 1820;404–440.
6. Baillie M. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body.* The First American Edition, Barber & Southwick, Albany: 1995.
7. Cruveilhier J. *Anatomie Pathologique du Corps Humains.* Paris. 1829;1.
8. Lejars F. *Du Gros Rein Polykystique de l'Adulte.* Steinheil: Paris. 1888;5.
9. Steiner. Ueber grosscystische Degeneration der Nieren und der Leber. *Dtsch Med Wochenschr.* 1899;25:677–678.
10. Cornec-Le Gall E., Alam A., Perrone R.D. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2019;393(10174):919–935. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32782-X. Epub 2019 Feb 25.
11. Reiterová J., Tesář V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3317. doi: 10.3390/ijms23063317.
12. Ponticelli C., Moroni G., Reggiani F. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Is There a Role for Autophagy? *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14666. doi: 10.3390/ijms241914666.
13. Peters D.J., van de Wal A., Spruit L., et al. Cellular localization and tissue distribution of polycystin-1. *J Pathol.* 1999;188(4):439–46. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199908)188:4<439::AID-PATH367>3.0.CO;2-P.
14. Chauvet V., Qian F., Boute N., et al. Expression of PKD1 and PKD2 transcripts and proteins in human embryo and during normal kidney development. *Am J Pathol.* 2002;160(3):973–83. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64919-X.
15. Qiang Su, Feizhuo Hu et al. Structure of the human PKD1/PKD2 complex. *SCIENCE.* 2018;361, Issue 6406. doi: 10.1126/science.aat9819
16. Onuchic L., Padovano V. et al. The C-terminal tail of polycystin-1 suppresses cystic disease in a mitochondrial enzyme-dependent fashion. *Nat Commun.* 2023;14(1):1790. doi: 10.1038/s41467-023-37449-1.
17. Thuy N. Vien, Jinliang Wang, Leo C. T. Ng et al. Molecular dysregulation of ciliary polycystin-2 channels caused by variants in the TOP domain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(19):10329–10338. Published online 2020 Apr 24. doi: 10.1073/pnas.1920771117
18. Xiaowen Liu, Thuy Vien, Jingjing Duan et al. Polycystin-2 is an essential ion channel subunit in the primary cilium of the renal collecting duct epithelium. *eLife.* 2018;7:e33183. Published online 2018 Feb 14. doi: 10.7554/eLife.33183
19. Douguet D., Patel A., Honore E. Structure and function of polycystins: insights into polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019;15:412–422. doi: 10.1038/s41581-019-0143-6
20. Walker R.V., Keynton J.L., Grimes D.T. et al. Ciliary exclusion of Polycystin-2 promotes kidney cystogenesis in an autosomal dominant polycystic kidney disease model. *Nat Commun.* 2019;10(1):4072. doi: 10.1038/s41467-019-12067-y.
21. Ha K., Nobuhara M., Wang Q. et al. The heteromeric PC-1/PC-2 polycystin complex is activated by the PC-1 N-terminus. *ELife.* 2020;9:e60684, 33164752. doi: 10.7554/eLife.60684
22. Samanta A., Hughes T.E.T., Moiseenkova-Bell V.Y. Transient Receptor Potential (TRP) Channels. *Subcell Biochem.* 2018;87:141–165. doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_6.
23. Reiterová J., Tesář V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology of Cystogenesis to Advances in the Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3317. doi: 10.3390/ijms23063317
24. Walker R.V., Maranto A., Palicharla V.R. et al. Cilia-Localized Counterregulatory Signals as Drivers of Renal Cystogenesis. *Front Mol Biosci.* 2022;9:936070. doi: 10.3389/fmolb.2022.936070.
25. De Rechter S., Bockenbauer D., Guay-Woodford L.M. et al. ADPKD Consortium. ADPKD: A Global Online Platform on the Management of Children With ADPKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(9):1271–1284. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.015.
26. Lucchetti L., Chinali M., Emma F. et al. Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease: hypertension and secondary cardiovascular effect in children. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1112727. Published 2023 Mar 10. doi: 10.3389/fmolb.2023.1112727
27. Martínez V., Furlano M., Sans L. et al.; participants in the REPROAD. Autosomal dominant polycystic kidney disease in young adults. *Clin Kidney J.* 2022;16(6):985–995. doi: 10.1093/ckj/sfac251.
28. Côté G., Asselin-Thompson L., Mac-Way F. et al. Sodium and urea excretion as determinants of urine output in autosomal dominant polycystic kidney disease patients on V2 receptor antagonists: impact of dietary intervention. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(2):343–349. doi: 10.1007/s11225-020-02384-3. Epub 2020 Feb 1.

29. Oh Y.K., Park H.C., Ryu H. et al. Clinical and genetic characteristics of Korean autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Korean J Intern Med.* 2021;36(4):767–779. doi: 10.3904/kjim.2021.176. Epub 2021 Jul 1.
30. Gimpel C., Bergmann C., Mekahli D. The wind of change in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(3):473–487. doi: 10.1007/s00467-021-04974-4. Epub 2021 Mar 7. Erratum in: *Pediatr Nephrol.* 2021 Aug 23.
31. Massella L., Mekahli D., Paripović D. et al. Prevalence of Hypertension in Children with Early-Stage ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):874–883. doi: 10.2215/CJN.11401017. Epub 2018 Apr 19.
32. Marlais M., Rajalingam S., Gu H. et al. Central blood pressure and measures of early vascular disease in children with ADPKD. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(10):1791–1797. doi: 10.1007/s00467-019-04287-7. Epub 2019 Jun 26.
33. Saini A.K., Saini R., Singh S. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pioglitazone for its therapy: a comprehensive review with an emphasis on the molecular pathogenesis and pharmacological aspects. *Mol Med.* 2020;26(1):128. doi: 10.1186/s10020-020-00246-3.
34. Pansari M., Rawlinson R.D., Rubay D. et al. A Case Report of a Ventral Hernia Containing a Liver Cyst in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Cureus.* 2020;12(1):e6573. doi: 10.7759/cureus.6573.
35. Simonini C., Fröschen E.M., Nadal J. et al. Prenatal ultrasound in fetuses with polycystic kidney appearance – expanding the diagnostic algorithm. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(4):1287–1300. doi: 10.1007/s00404-022-06814-8. Epub 2022 Oct 31.
36. Finnigan N.A., Leslie S.W. Polycystic Kidney Disease In Adults. 2023 Jun 24. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.*
37. Akbar S., Bokhari S.R.A. Polycystic Kidney Disease. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.*
38. Gaur P., Gredoyc W., Hill P. ADPKD-what the radiologist should know. *Br J Radiol.* 2019;92(1098):20190078. doi: 10.1259/bjr.20190078. Epub 2019 Apr 30.
39. Caroli A., Kline T.L. Abdominal Imaging in ADPKD: Beyond Total Kidney Volume. *J Clin Med.* 2023;12(15):5133. doi: 10.3390/jcm12155133.
40. Patel S.J., Sadowski C.K. An update on treatments for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JAAPA.* 2023;36(6):11–16. doi: 10.1097/01.JAA.0000931420.46207.82. Erratum in: *JAAPA.* 2023;36(9):1.
41. Sparapani S., Millet-Boureima C., Oliver J. et al. The Biology of Vasopressin. *Biomedicines.* 2021;9(1):89. doi: 10.3390/biomedicines9010089.
42. Zhou X., Torres V.E. Emerging therapies for autosomal dominant polycystic kidney disease with a focus on cAMP signaling. *Front Mol Biosci.* 2022;9:981963. doi: 10.3389/fmolb.2022.981963.
43. Chebib F.T., Torres V.E. Assessing Risk of Rapid Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Special Considerations for Disease-Modifying Therapy. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(2):282–292. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.020. Epub 2021 Mar 8.
44. Mekahli D., Guay-Woodford L.M., Cadnapaphornchai M.A. et al. Tolvaptan for Children and Adolescents with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(1):36–46. doi: 10.2215/CJN.0000000000000022.
45. Müller R.U., Messchendorp A.L., Birn H. et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(5):825–839. doi: 10.1093/ndt/gfab312.
46. Griffiths J., Mills M.T., Ong A.C. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(1):e032620. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032620.
47. Rowe I., Chiaravalli M., Mannella V. et al. Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med.* 2013;19(4):488–93. doi: 10.1038/nm.3092. Epub 2013 Mar 24.
48. Lian X., Wu X., Li Z. et al. The combination of metformin and 2-deoxyglucose significantly inhibits cyst formation in miniature pigs with polycystic kidney disease. *Br J Pharmacol.* 2019;176(5):711–724. doi: 10.1111/bph.14558. Epub 2019 Jan 10.
49. Nowak K.L., Hopp K. Metabolic Reprogramming in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Evidence and Therapeutic Potential. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(4):577–584. doi: 10.2215/CJN.13291019. Epub 2020 Feb 21.
50. Podrini C., Cassina L., Boletta A. Metabolic reprogramming and the role of mitochondria in polycystic kidney disease. *Cell Signal.* 2020;67:109495. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109495. Epub 2019 Dec 6.