

*С.С. Арутюнян<sup>1</sup>, Н.Д. Савенкова<sup>1</sup>***ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНЫХ И ВНЕПОЧЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК У ДЕТЕЙ***S.S. Arutyunyan, N.D. Savenkova***CHARACTERISTICS OF RENAL AND EXTRARENAL MANIFESTATIONS OF  
AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN**<sup>1</sup>Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия**РЕФЕРАТ**

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** оценить особенности почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование включено 67 детей из 60 семей с АДПП. Использованы катamnестический, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Проведена стратификация тяжести хронической болезни почек (ХБП) согласно классификаций NKF-K/DOQI (2002) и национальных рекомендаций (2012). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** выявлены возрастные особенности диагностики почечных кист по УЗИ у детей с АДПП: 0–15 лет в 91%, из них 0–18 мес (очень раннее выявление) в 19,4%; 15–18 лет в 9% случаев. Преобладает двустороннее расположение почечных кист: при первом выявлении (8,24±0,64 года) в 59,7%, на момент катamnеза (13,2±0,54 года) в 95,5%. Регрессионный анализ установил ежегодное нарастание максимального диаметра кист на 0,21±0,03 см, средней длины почек на 0,42±0,05 см у детей с АДПП по данным УЗИ. Артериальная гипертензия (АГ) при первом выявлении кист диагностирована в 4,5% случаев, на момент катamnеза в 21%. Средняя длина почек и максимальный диаметр кист у детей с АДПП, имеющих АГ, достоверно больше, чем у детей без АГ. Достоверных различий между максимальным диаметром кист, средней длиной почек и частотой АГ у детей с очень ранним и более поздним выявлением кист не установлено. Внепочечные проявления АДПП у детей в катamnезе (5,1±0,6 года) выявлены достоверно чаще (31,3%), чем при первом выявлении кист в почках (13,5%). Показано, что КТ и МРТ являются более информативными методами выявления внепочечных кист у детей, чем УЗИ. У детей с АДПП преобладает I стадия ХБП в 94% случаев. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** выявлены особенности почечных и внепочечных проявлений, течения и исхода АДПП у детей.

**Ключевые слова:** аутосомно-доминантный поликистоз почек, почечные и внепочечные проявления, ХБП, дети.

**ABSTRACT**

**AIM OF STUDY.** To estimate the characteristics of renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in children. **PATIENTS AND METHODS.** 67 children from 60 families with ADPKD were involved in research. Data of follow-up, clinical, laboratory and instrumental examinations were used. Stratification of chronic kidney disease (CKD) according to NKF-K/DOQI classification (2002) and national recommendations (2012) was carried out. **RESULTS.** The age-specific features of renal cysts diagnostics by ultrasound were detected: 0-15 years in 91%, including 0-18 month (very early onset) in 19,4%; 15-18 years in 9%. Bilateral location of renal cysts dominate: at first detection (mean age 8,24±0,64 years) in 59,7%, at follow-up moment (mean age 13,2±0,54 years) in 95,5%. Regression analysis revealed that in ADPKD children annual increase of maximal diameter of renal cysts by ultrasound (US) scan was 0,21±0,03 cm, annual increase of average renal length by US scan was 0,42±0,05 cm. Arterial hypertension (AH) was diagnosed at first detection of cysts in 4,5%, at follow-up in 21%. Average renal length and maximal diameter of renal cysts in ADPKD children with AH is significantly larger than in ADPKD children without AH. There are no significant differences between average renal length, maximal diameter of renal cysts and AH frequency in children with very early and later detection of cysts. Extrarenal manifestations of ADPKD in children at follow-up (5,1±0,6 years) are significantly more often (31,3%), than at first renal cysts detection (13,5%). It was demonstrated that computer tomography and magnetic resonance imaging are significantly more informative methods for detection of extrarenal cysts than US scan. In ADPKD children I stage of CKD dominates in 94%. **CONCLUSION.** Characteristics of renal and extrarenal manifestations, course and outcome of ADPKD in children were revealed.

**Key words:** autosomal dominant polycystic kidney disease, renal and extrarenal manifestations, CKD, children.

**ВВЕДЕНИЕ**

Актуальность проблемы аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП) обусловлена особенностями развития и роста кист, неспособностью

существующих методов лечения предотвратить увеличение размеров кист и почек, прогрессирующее нарушение функции почек [1–5].

АДПП – системное заболевание, характеризующееся прогрессирующим кистозным расширением канальцев почек и внепочечными проявлениями в виде кистозных поражений других органов,

Савенкова Н.Д. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Тел. +78124165286, e-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

клапанных аномалий сердца, патологии сосудов, грыж брюшной стенки [3, 4]. В соответствии с классификацией кистозных болезней почек, среди аутосомно-доминантного поликистоза почек выделяют классический и с ранним началом у детей [6]. АДПП генетически гетерогенен, в 85% случаев он обусловлен мутацией гена PKD1 (MIM 601313), в 15% – гена PKD2 (MIM 173910). Большие размеры и сложное строение генов, наличие множества мутаций, уникальность этих мутаций для каждой семьи, высокая стоимость тестирования ограничивают широкое применение молекулярно-генетической диагностики АДПП, поэтому диагноз в большинстве случаев основывается на генеалогическом, визуализирующих и клинических методах [4, 7, 8].

Целью исследования является оценка особенностей почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Согласно международным рекомендациям, критериями диагностики аутосомно-доминантного поликистоза почек для подростков с 50% риском (наличие заболевания у родственника I степени родства) от 15 лет и старше являлись унифицированные критерии УЗИ-диагностики АДПП [9]. Для детей с 50% риском младше 15 лет, по данным различных авторов, диагностически значимым считалось наличие 1 или 2 кист (односторонних или двусторонних) в почках [10, 11]. В настоящее время диагностически значимым для этой возрастной группы даже при отсутствии отчетливых макроскопических кист с 50% риском является наличие больших почек с высокой эхогенностью [4, 12]. В этой возрастной группе с 50% риском диагностическим критерием мы считали наличие 2 кист в почках (односторонних или двусторонних). При отсутствии семейного анамнеза по поликистозу почек, но при наличии у пробанда увеличенных

в размере почек и суммарно 5 или больше кист в обеих почках, предполагалось наличие мутации *de novo* [3, 11, 13].

В исследование включено 67 детей и подростков из 60 семей с аутосомно-доминантным поликистозом почек. Среди них – 36 мальчиков и 31 девочка в возрасте от 3 мес до 18 лет. Проанализированы данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Множественными считали больше 6 кист суммарно в обеих почках по данным УЗИ. Средней длиной почек считали среднюю величину длины левой и правой почки по результатам УЗИ. При расчете объема почек использовали формулу усеченного эллипса:

объем почки (см<sup>3</sup>) = длина, см × ширина, см × толщина, см × 0,053 [14, 15].

Стадию ХБП у пациентов определяли согласно классификации National Kidney Foundation-K/DOQI, по уровню СКФ, рассчитанной по формуле Schwartz [16–20]. Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Office Excel 2007. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по параметрическому критерию t Стьюдента, непараметрическому U-критерию Манна–Уитни. Достоверным считали различия сравниваемых показателей при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя величина изучаемого параметра,  $m$  – ее средняя ошибка. Для выявления статистической взаимосвязи использовали корреляционный анализ. Для расчета функции линейной регрессии использовали метод наименьших квадратов [21].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст на момент первого выявления кист в почках у 67 детей и подростков с АДПП составил  $8,24 \pm 0,64$  года, максимальный 16,58 года, минимальный 1 мес. Средний возраст детей на момент установления диагноза поликистоза почек составил  $9,52 \pm 0,65$  лет. В нашем исследовании у 61 (91%) из 67 детей с АДПП впервые кисты в почках

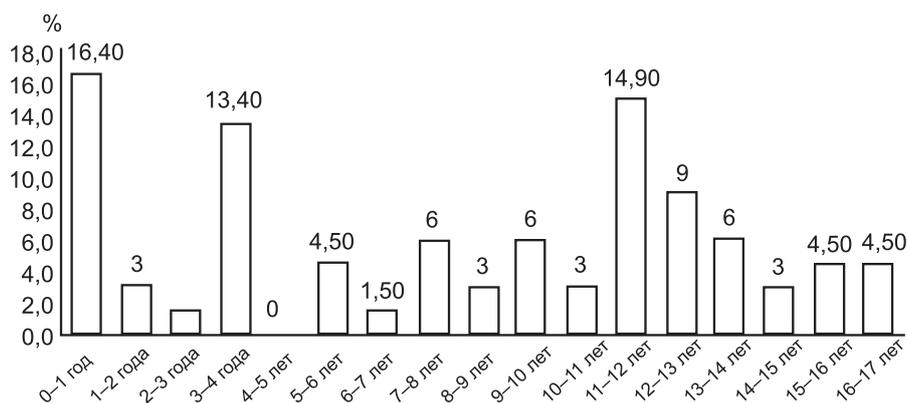


Рис. 1. Распределение детей с АДПП по возрасту к моменту первого выявления кист.

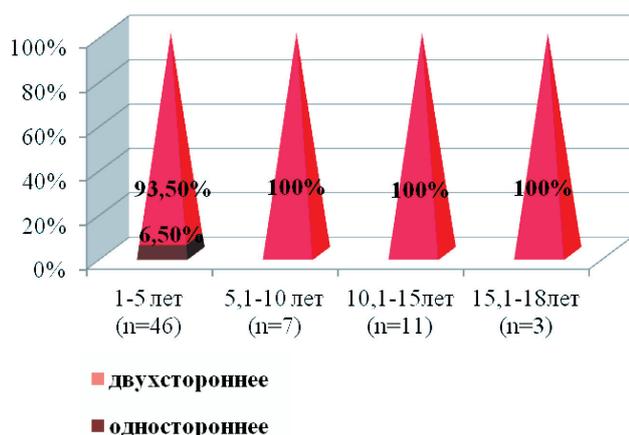


Рис. 2. Частота (в %) одностороннего и двухстороннего расположения кист по УЗИ к моменту катамнеза 67 детей.

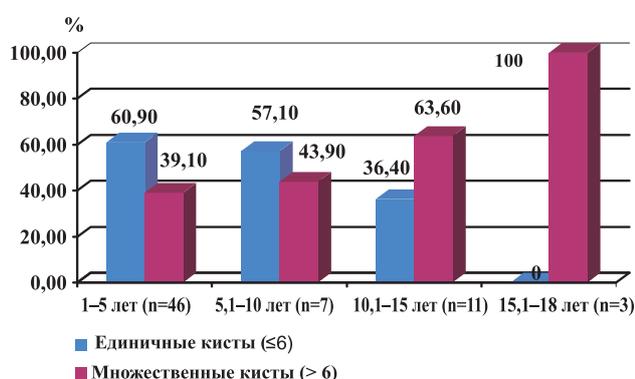


Рис. 3. Частота единичных и множественных кист в почках на момент катамнеза 67 детей с АДПП.

обнаружены до 15-летнего возраста: в 19,4% от 0 до 18 мес (очень раннее выявление), в 71,6% от 19 мес до 15 лет и в 9% от 15 до 18 лет. Распределение детей с АДПП по возрасту к моменту первого выявления кист представлено на рис. 1.

Средний возраст 67 детей с АДПП в катамнезе составил  $13,2 \pm 0,54$  года, максимальный 18 лет, минимальный 1,5 лет. Давность от момента первого выявления кист в почках до момента катамнестического исследования у 67 пациентов составила от 1 года до 18 лет (в среднем  $5,1 \pm 0,6$  года).

У 25 (37,3%) из 67 детей с АДПП при первом выявлении кист отсутствовали клинические (болевой синдром, артериальная гипертензия) и лабораторные (изменения в анализах мочи) признаки заболевания. Из этих детей у 4 причиной проведения УЗИ, выявившего кисты в почках, являлось антенатальное подозрение на поликистоз почек, у 8 – патология других органов, у 13 – отягощенная наследственность по АДПП.

У 67 детей при первом выявлении кист клинические и лабораторные признаки АДПП обнаружены в 62,7% случаев, в катамнезе в 73,1%. Из 67 детей с АДПП жалобы на наличие болевого синдрома при

первом выявлении кист предьявляли 13 (19,4%), в катамнезе – 28 (41,8%).

Изменения в анализах мочи при первом выявлении кист обнаружены у 38 (56,7%) из 67 детей: протеинурия в 40,3%, лейкоцитурия в 37,3%, эритроцитурия в 6% случаев, в катамнезе – у 44 (65,7%) из 67 детей: протеинурия в 46,3%, лейкоцитурия в 40,3%, эритроцитурия в 10,4% случаев.

Из 67 детей внепочечные проявления АДПП отмечены при первом выявлении кист у 9 (13,5%) детей, в катамнезе у 21 (31,3%), из них у 17 (25,3%) в виде одного внепочечного проявления, у 4 (6%) – сочетанного. Внепочечные проявления представлены в виде внепочечных кист (кисты печени и яичников), патологии сердца и сосудов (малые аномалии сердца, расширение корня аорты), грыж брюшной стенки (пупочные, паховые). Кисты в печени обнаружены только при проведении КТ или МРТ, по результатам УЗИ кисты в печени не выявлены. Из 20 детей при проведении КТ или МРТ кисты в печени обнаружены у 4 (20%), по УЗИ в 0%.

При первом выявлении кист в почках по УЗИ из 67 детей с АДПП одностороннее расположение кист установлено у 27 (40,3%), двухстороннее – у 40 (59,7%), на момент катамнестического исследования одностороннее расположение констатировано у 3 (4,5%) детей, двухстороннее у 64 (95,5%). С годами процент детей с двухсторонним расположением кист по УЗИ увеличивается, через 5 лет от момента первого выявления кист достигает 100% (рис. 2).

Множественные кисты в почках при первом выявлении диагностированы у 10 (14,9%), единичные – у 57 (85,1%) из 67 детей с АДПП, на момент катамнестического исследования – множественные у 28 (41,8%), единичные – у 39 (58,2%) (рис. 3).

При первом выявлении кист в почках по УЗИ у 43 детей с АДПП максимальный диаметр кист составил  $1,89 \pm 0,19$  см (от 0,2 до 5,07 см), на момент катамнестического исследования у 64 детей –  $2,76 \pm 0,14$  см (от 0,3 до 6,8 см), различия достоверны ( $p < 0,001$ ). Регрессионный анализ установил ежегодное нарастание на  $0,21 \pm 0,03$  см максимального диаметра кист в почках по УЗИ у детей с АДПП, полученные данные достоверны ( $p < 0,01$ ).

Средняя длина почек (средняя величина длины левой и правой почки по УЗИ) у 36 детей с АДПП при первом выявлении кист составила  $9,24 \pm 0,3$  см, у 62 детей на момент катамнестического исследования –  $10,8 \pm 0,2$  см, различия достоверны ( $p < 0,001$ ). Регрессионный анализ показал ежегодное нарастание средней длины почек по УЗИ на  $0,42 \pm 0,05$  см у детей с АДПП, полученные данные достоверны ( $p < 0,01$ ).

Из 67 детей и подростков в анамнезе артериальная гипертензия диагностирована у 14 (21%) (10 мальчиков и 4 девочки), из них у 3 мальчиков (4,5%) – при первом выявлении кист. Средний возраст детей к моменту выявления АГ составил  $13,98 \pm 0,41$  года, минимальный возраст 11 лет, максимальный – 17 лет. Стабильная артериальная гипертензия констатирована у 5, лабильная – у 9 из 14 детей и подростков с АДПП. Синдром артериальной гипертензии из 14 детей и подростков выявлен: до обнаружения кист у 2 (один из них с гломерулонефритом), одновременно с обнаружением кист у 1, в течение 15 лет после обнаружения кист у 11 (из них у одного – в течение первых 5 лет, у 3 – в течение от 5 до 10 лет, у 7 – в течение от 10 до 15 лет).

Не выявлено различий среднего возраста к моменту обнаружения кист в почках у детей, имеющих артериальную гипертензию  $6,7 \pm 1,58$  года, у детей, не имеющих артериальную гипертензию –  $8,7 \pm 0,7$  года. На момент катamnестического исследования у 14 детей с артериальной гипертензией по результатам УЗИ установлено двустороннее расположение кист в 100% случаев: множественные – у 8 (57,1%), единичные – у 6 (42,9%), из 53 детей без артериальной гипертензии двустороннее расположение кист установлено у 50 (94,3%). Множественные кисты выявлены у 20 (37,7%), единичные у 33 (62,3%). Болевой синдром выявлен у 6 (42,9%), изменения в анализах мочи – у 10 (71,4%) из 14 детей с АГ. Максимальный диаметр кист в почках у детей с артериальной гипертензией достоверно больше ( $3,69 \pm 0,42$  см), чем у детей без артериальной гипертензии ( $2,4 \pm 0,16$  см) ( $p < 0,01$ ). Установлены достоверные различия средней длины почек среди детей, имеющих ( $11,94 \pm 0,64$  см) и не имеющих артериальную гипертензию ( $10,45 \pm 0,22$  см) ( $p < 0,05$ ).

У двух подростков с поликистозом почек, имеющих АГ, установлен умеренное и существенное снижение СКФ по формуле Schwartz (IIA и IIIB стадии ХБП), из них один пациент с гломерулонефритом. Достоверных различий СКФ среди детей с АГ и без АГ, рассчитанной по формуле Schwartz ( $115,3 \pm 11,3$  и  $116,3 \pm 4,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) и по клиренсу эндогенного креатинина ( $91,8 \pm 10,1$  и  $112,5 \pm 8,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Из 67 детей и подростков с АДПП хронический пиелонефрит диагностирован у 24 (35,8%), из них 10 мальчиков и 14 девочек, соотношение 1:1,4. Средний возраст к моменту обнаружения кист в почках у детей с пиелонефритом  $8,8 \pm 1,2$

года, у детей без пиелонефрита –  $8,0 \pm 0,75$  лет. На момент катamnестического исследования у 24 детей с пиелонефритом, по результатам УЗИ, установлено двустороннее расположение кист в 91,7% случаев. Множественные кисты выявлены у 13 (54,2%) детей, единичные у 11 (45,8%). На момент катamnестического исследования из 43 детей без пиелонефрита двустороннее расположение кист установлено у 42 (97,7%), множественные кисты выявлены у 15 (34,9%), единичные у 28 (65,1%).

Выявлены болевой синдром у 11 (45,8%), изменения в анализах мочи у 21 (87,5%) из 24 детей с хроническим пиелонефритом.

Максимальный диаметр кист в почках у 24 детей с пиелонефритом –  $3,1 \pm 0,33$  см, у 43 детей без пиелонефрита –  $2,6 \pm 0,2$  см. Средняя длина почек у детей, имеющих пиелонефрит ( $11,5 \pm 0,4$  см), достоверно больше, чем у детей, не имеющих пиелонефрита ( $10,5 \pm 0,27$  см). Регрессионный анализ показал, что ежегодный прирост длины почек у детей с АДПП и пиелонефритом ( $0,53 \pm 0,06$  см) достоверно больше, чем у детей без пиелонефрита ( $0,22 \pm 0,05$  см) ( $p < 0,01$ ).

Ежегодный прирост максимального диаметра кист у детей с пиелонефритом ( $0,24 \pm 0,04$  см) больше, чем у детей без пиелонефрита ( $0,15 \pm 0,05$  см), однако полученные различия не достоверны ( $p > 0,05$ ). У двух подростков с АДПП, имеющих хронический пиелонефрит, установлен незначительное и умеренное снижение СКФ по формуле Schwartz (II и IIIA стадии ХБП), из них один пациент с гломерулонефритом. Достоверных различий СКФ среди детей с пиелонефритом и без пиелонефрита, рассчитанной по формуле Schwartz ( $112,7 \pm 4,2$  и  $124,9 \pm 5,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) и по клиренсу эндогенного креатинина ( $94,2 \pm 7,6$  и  $114,7 \pm 9,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Очень раннее (до 18-месячного возраста) выявление кист по УЗИ констатировано у 13 (19,4%) (4 девочки и 9 мальчиков) из 67 детей с АДПП. Причиной проведения первого УЗИ почек в большинстве случаев у них являлись отягощенный семейный анамнез и антенатальное подозрение на поликистоз почек.

Средняя масса тела детей с АДПП при рождении  $3075 \pm 139,7$  г, средняя длина тела  $51 \pm 0,58$  см. Анамнез 13 детей с очень ранним выявлением кист в среднем составил  $9,3 \pm 1,8$  года у 54 детей с более поздним выявлением (после 18 мес) –  $4,1 \pm 0,5$  лет.

У 13 (100%) детей с очень ранним выявлением диагностированы двусторонние кисты в почках, из них у 9 (69,2%) обнаружены множественные кисты, у 4 (30,8%) – единичные. Из 54 детей с более

**Распределение 67 детей по стадиям хронической болезни почек при первом выявлении кист и на момент катamnестического исследования**

Стадия ХБП (СКФ в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	При первом выявлении кист (n=67)		На момент катamnестического исследования (n=67)		
	количество детей	%	количество детей	%	
I (СКФ ≥ 90)	66	98,5	63	94	
II (СКФ 60-89)	1	1,5	2	3,0	
III	A (СКФ 45-59)	0	0	1	1,5
	Б (СКФ 30-44)	0	0	1	1,5
IV (СКФ 15-29)	0	0	0	0	
V (СКФ ≤ 15)	0	0	0	0	

поздним выявлением (после 18 мес) двустороннее расположение кист установлено у 51 (94,4%). Множественные кисты в почках выявлены у 19 (35,2%), единичные – у 35 (64,8%). У детей с более ранним выявлением кист достоверно чаще (69,2%) встречаются множественные кисты в почках, чем у детей с более поздним выявлением кист (35,2%) ( $p < 0,05$ ). Болевой синдром установлен у 5 (30,8%), изменения в анализах мочи – у 5 (30,8%) из 13 детей с очень ранним выявлением кист. Достоверных различий между максимальным диаметром кист в почках у 13 детей с очень ранним выявлением кист ( $3,08 \pm 0,53$  см) и у 54 детей с более поздним выявлением кист ( $2,67 \pm 0,19$  см) не установлено ( $p > 0,05$ ). Средняя длина почек у детей с очень ранним выявлением кист ( $11,03 \pm 0,79$  см) достоверно не отличается от средней длины почек у детей с более поздним выявлением кист ( $10,7 \pm 0,22$  см) ( $p > 0,05$ ). Частота АГ у детей с очень ранним выявлением кист (30,8%) достоверно не отличается от частоты АГ у детей с более поздним выявлением кист (18,5%) ( $p > 0,05$ ).

В катamnезе 2 детей с очень ранним выявлением кист установлено незначительное снижение СКФ по расчетной формуле Schwartz (II стадия ХБП). Достоверных различий СКФ среди детей с очень ранним и более поздним выявлением кист, рассчитанной по формуле Schwartz ( $129,5 \pm 16,2$  и  $118,9 \pm 3,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно) и по клиренсу эндогенного креатинина ( $114,8 \pm 19,26$  и  $108 \pm 6,3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Нами оценена функция почек у 67 детей с АДПП при первом выявлении кист и на момент катamnестического исследования. Из 67 детей при первом выявлении кист клубочковая гиперфилтратия (СКФ  $\geq 140$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) установлена у 20 детей (29,9%). Снижение СКФ установлено у 1 ребенка с АДПП и мезангиопролиферативным гломерулонефритом. У 46 детей с АДПП при первом выявлении кист СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в среднем составила  $103,8 \pm 7,1$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по формуле Schwartz

$113 \pm 2,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В сравнении с нормальными значениями СКФ по клиренсу эндогенного креатинина ( $118 \pm 18$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по формуле Schwartz ( $133 \pm 27$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) достоверных различий СКФ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

На момент катamnестического исследования из 67 детей с АДПП клубочковая гиперфилтратия (СКФ  $\geq 140$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) установлена у 12 (17,9%). СКФ снижена у 4 детей. У 51 ребенка с АДПП СКФ по клиренсу эндогенного креатинина в среднем составила  $100,7 \pm 4,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, по расчетной формуле Schwartz  $112,6 \pm 1,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В сравнении с нормальными значениями СКФ по клиренсу эндогенного креатинина ( $118 \pm 18$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по расчетной формуле Schwartz ( $133 \pm 27$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) достоверных различий СКФ не выявлено ( $p > 0,05$ ). При первом выявлении кист из 67 детей с АДПП у 7 (10,4%), на момент катamnестического исследования у 16 (23,9%) установлены нарушения концентрационной и выделительной функции. Почечный канальцевый метаболический ацидоз у детей с АДПП обнаружен в 14,9% при первом выявлении кист и в 19,4% на момент катamnестического исследования.

У детей с АДПП проведена стратификация тяжести хронической болезни почек по уровню СКФ по расчетной формуле Schwartz (таблица). У 67 детей с АДПП выявлено преобладание I стадии ХБП как при первом выявлении кист (98,5%), так и на момент катamnестического исследования (94%).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили результаты катamnестического исследования 67 детей и подростков с АДПП. Считают, что АДПП в большинстве случаев – заболевание взрослых, однако кисты в почках часто возникают в детском возрасте и даже внутриутробно [22, 23]. По данным Р.А. Gabow и соавт. (1997), у 60% детей с АДПП кисты в почках выявлены до 5 лет, а у 75–80% от 5 до 18 лет [24]. В нашем исследовании в 91% у детей с АДПП впервые кисты в почках обнаружены до 15-летнего возраста, из

которых в 19,4% – очень раннее выявление (до 18-месячного возраста) и лишь в 9% – в возрасте от 15 до 18 лет. Средний возраст на момент первого выявления кист в почках составил  $8,24 \pm 0,64$  года.

Принято считать, что признаки АДПП могут проявиться позднее, чем выявлены кисты в почках, и в большинстве случаев клиника разворачивается только на 3–4-м десятилетии жизни [1,25]. Однако в нашем исследовании у детей при первом выявлении кист клинические (болевого синдром, артериальная гипертензия) и лабораторные (патология в анализах мочи) признаки АДПП обнаружены в большинстве случаев. В литературе данные о частоте макрогематурии и протеинурии у детей с АДПП колеблются от 10 до 38% [5, 26, 27].

Артериальная гипертензия при первом выявлении кист констатирована у 3 (4,5%) из 67 детей. По данным литературы, частота артериальной гипертензии при первом выявлении кист колеблется от 6 до 22% [5,13,28].

Внепочечные проявления АДПП представлены у детей в виде кистозных поражений других органов, клапанных аномалий сердца, патологии сосудов, грыж брюшной стенки [2, 4, 29]. Это подтверждает и наше исследование. Помимо почек, кисты встречаются в печени и яичниках. Следует отметить, что внепочечные кисты мы оценивали визуализирующими методами (УЗИ, КТ, МРТ). Однако у детей кисты в печени обнаружены только при проведении КТ или МРТ, по УЗИ кисты в печени не выявлены. Из 20 детей при проведении КТ или МРТ кисты в печени обнаружены у 4 (20%), по УЗИ в 0%. Мы сделали вывод, что КТ и МРТ являются более информативными методами выявления внепочечных кист у детей, чем УЗИ, что согласуется с данными литературы [2, 4].

Известно, что у детей с АДПП почки могут вовлекаться в патологический процесс неравномерно, в связи с чем даже у взрослых до 39 лет одностороннее расположение кист считают диагностически значимым [4, 9, 28]. Это подтверждено и в нашей работе. Процент множественных кист в нашем исследовании меньше, чем отмечено в аналогичных (со схожей длительностью катамнеза 5–6 лет) исследованиях зарубежных авторов [13, 30].

Результаты анализа особенностей проявлений АДПП у детей на момент катамнеза показали, что болевой синдром, артериальная гипертензия и внепочечные проявления АДПП на момент катамнеза встречаются достоверно чаще, чем при первом выявлении кист.

Впервые с помощью регрессионного анализа у детей с АДПП нами установлено ежегодное на-

растание максимального диаметра кист в почках и средней длины почек по УЗИ. Однако сравнить полученные данные с опубликованными затруднительно, так как они рассчитаны по другой методике и представляют не ежегодное нарастание, а динамику кист в течение 1, 3, 5, 10 и 15 лет [27]. Аналогичных исследований о ежегодном нарастании средней длины почек в литературе нам не встретилось.

Развитие артериальной гипертензии рассматривают как грозный предиктор сердечно-сосудистых осложнений поликистоза почек, прогрессирующего снижения почечной функции. Известно, что развитие артериальной гипертензии до 35-летнего возраста приводит к развитию терминальной ХПН в среднем на 14 лет ранее, чем при более позднем развитии [31]. Сравнительная оценка клинко-лабораторных и УЗИ, признаков АДПП среди детей, имеющих и не имеющих артериальную гипертензию, показала достоверные различия в максимальном диаметре кист в почках и в средней длине почек, что согласуется с результатами других авторов [26, 32–34]. Проведенный нами регрессионный анализ показал, что ежегодный прирост длины почек у детей с хроническим пиелонефритом достоверно больше, чем у детей без пиелонефрита.

Мы сравнили проявления АДПП у детей с очень ранним выявлением кист с остальными и получили достоверные различия только в частоте множественных кист. Частота артериальной гипертензии и средняя длина почек больше у детей с очень ранним выявлением кист, но полученные различия не достоверны. В уровне СКФ по эндогенному клиренсу и расчетной формуле Schwartz, а также в максимальном размере кист в сравниваемых группах достоверных различий не отмечено. В аналогичной работе А. Shamsirsaz и соавт. (2005) также показано достоверно большее количество кист у детей с очень ранним выявлением [22].

Установленная частота нарушений концентрационной и выделительной функций почек у детей с АДПП как при первом выявлении кист в почках, так и на момент катамнеза, согласуется с результатами зарубежных исследователей [4]. Предполагается, что сниженная концентрационная способность и повышенный уровень вазопрессина в крови могут способствовать развитию кист, гипертензии и прогрессированию в ТПН [35, 36].

По уровню СКФ по расчетной формуле Schwartz у детей с АДПП проведена стратификация стадий ХБП [16–20]. Установлено, что у детей с АДПП

преобладает I стадия ХБП, при первом выявлении кист (98,5%), на момент катамнеза (94%). При первом выявлении кист II стадия установлена в 1,5%, на момент катамнеза в 3% случаев, III стадия ХБП установлена только на момент катамнеза в 3% случаев. Следует отметить, что дети с III стадией ХБП имеют артериальную гипертензию, что подтверждает тот факт, что артериальная гипертензия является фактором риска более раннего снижения функции почек у пациентов с АДПП [31–33].

Прогноз АДПП у детей с очень ранним выявлением кист благоприятен согласно нашим данным, в отличие от данных, опубликованных в работе А. Shamshirsaz и соавт. (2005) [13]. У 67 детей с АДПП не установлено летальных исходов терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, и сердечно-сосудистых осложнений, что согласуется с данными литературы [13, 22, 33].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены возрастные особенности диагностики почечных кист по УЗИ у детей с АДПП: от 0 до 15 лет в 91%, из них от 0 до 18 мес (очень раннее выявление) в 19,4%; от 15 до 18 лет в 9% случаев.

У детей с АДПП преобладает двустороннее расположение почечных кист: при первом выявлении (средний возраст  $8,24 \pm 0,64$  года) в 59,7%, на момент катамнеза (средний возраст  $13,2 \pm 0,54$  года) в 95,5%, реже – одностороннее расположение (40,3 и 4,5% соответственно).

Внепочечные проявления АДПП у детей в катамнезе ( $5,1 \pm 0,6$  года) установлены достоверно чаще (31,3%), чем при первом выявлении кист в почках (13,5%). Для диагностики внепочечных кист у детей с АДПП вместо УЗИ целесообразно использовать более информативные методы – МРТ/КТ.

При регрессионном анализе по методу наименьших квадратов у детей с АДПП выявлено ежегодное нарастание средней длины почек на  $0,42 \pm 0,05$  см, максимального диаметра кист на  $0,21 \pm 0,03$  см по УЗИ.

В результате регрессионного анализа установлено, что ежегодный прирост длины почек у детей с АДПП, имеющих хронический пиелонефрит, больше, чем у детей, не имеющих пиелонефрит. Средняя длина почек и максимальный диаметр кист по УЗИ у детей с АДПП и АГ достоверно больше, чем у детей без АГ.

АДПП в детском возрасте имеет благоприятный прогноз течения: преобладает исход в ХБП I стадии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; (36): 1868–1873
2. Bae KT, Zhu F, Chapman A et al. Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; (1): 64–69
3. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369(9569): 1287–301
4. Harris PC, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease in GeneClinics: Clinical Genetic Information Recourse [database online]. Copyright. University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org>. Initial Posting: January 10, 2002. Last Update: December 8, 2011 (дата обращения: 02.03.2012).
5. Selistre L, de Souza V, Ranchin B et al. Early renal abnormalities in children with postnatally diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2012; 27 (9): 1589–1593
6. Liapis H, Winyard P. Cystic diseases and developmental kidney defects In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed. LippincottWilliams & Wilkins, Philadelphia, 2007; 1257–1306
7. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB et al., CRISP Consortium. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; (18): 2143–2160
8. Torra Balcells R, Ars Criach E. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31(1): 35–43
9. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; (20): 205–212
10. Demetriou K, Tziakouri C, Anninou K et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease-type 2. Ultrasound, genetic and clinical correlations *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2): 205–211
11. Reed B, McFann K, Kimberling WJ et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(6): 1042–1050
12. Бергман К, Зеррес К. Кистозные заболевания почек. В: Лойманн Э, Цыгин АН, Саркисян АА, ред. *Детская нефрология*. Литера, М., 2010; 200–209
13. Mekahli D, Woolf AS, Bockenbauer D. Similar renal outcomes in children with ADPKD diagnosed by screening or presenting with symptoms. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (11): 2275–2282
14. Гаврилевич БА, Аведейчук ЮИ. Значение ультразвукового исследования в диагностике заболеваний единственной почки. *Вестн рентгенологии и радиологии* 1990; (5–6): 129
15. Капустин ВС, Пиманов СИ. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря, мочеточников и почек. Белмедкнига, Витебск, 1998; 128
16. National Kidney Foundation KD. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1–S266
17. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6): 1416–1421
18. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. *Нефрология* 2008; 12 (2): 75–93
19. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17–28

20. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115
21. Лакин ГФ. Биометрия: Учебное пособие. Высшая школа, М., 1990; 255-274, 298-306
22. Shamshirsaz A, Reza Bekheirnia M, Kamgar M et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005; (68): 2218–2224
23. Boyer O, Gagnadoux MF, Guest G et al. Prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero or at birth. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(3): 380-388
24. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD et al. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(1): 105-110
25. Bergmann C, Zerres K. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: Geary DF, Schaefer-Mosby F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Elsevier, 2008; 155-178
26. Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM et al. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int* 2001; 59 (5): 1654–1662
27. Andreeva EF, Savenkova ND, Larionova VI. Long-term follow-up of 47 children with polycystic kidney disease (PKD) Abstracts of 14<sup>th</sup> Congress of IPNA-Hungary, Budapest, 31 August-4 September, 2007. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1513
28. Tee JB, Acott PD, McLellan DH, Crocker JF. Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a single-center, 20-year review. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): 296-303
29. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17 (2): 173-180
30. Fick GM, Duley IT, Johnson AM et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4(9): 1654-1660
31. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; (8): 1560–1567
32. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; (74): 1192–1196
33. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17(2): 153–163
34. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64(3): 1035-1045
35. Gattone VH, Maser RL, Tian C et al. Developmental expression of urine concentration-associated genes and their altered expression in murine infantile-type polycystic kidney disease. *Dev Genet* 1999; (24): 309–318
36. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006; (17): 2220–2227

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.