

Синдром портальной гипертензии у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени

Э.Ф. Андреева¹, И.В. Дюг¹, Л.Г. Горячева^{1,2}, Н.Д. Савенкова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease with liver cysts and hepatic fibrosis

E.F. Andreeva¹, I.V. Dyug¹, L.G. Goryacheva^{1,2}, N.D. Savenkova¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Фиброз и кистоз печени, синдром портальной гипертензии — экстраренальные проявления, определяющие тяжесть течения и прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у детей.

Цель исследования. В катанезе детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек оценить особенности манифестации и течения кистоза и фиброза печени, развития синдрома портальной гипертензии.

Пациенты и методы. Обследованы 27 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, из них 2 с летальным исходом в неонатальном периоде исключены из последующих этапов исследования; 25 детей в возрасте 1–17 лет разделены на 2 группы по наличию синдрома портальной гипертензии. Из 25 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 10 (40%) на момент катанеза отсутствовали признаки синдрома портальной гипертензии (1-я группа), у 15 (60%) детей выявлен синдром портальной гипертензии (2-я группа). В работе использованы катанестический, клинический, генеалогический, лабораторный и инструментальный (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная/компьютерная томография почек и органов брюшной полости, эластография печени, по показаниям — эзофагогастродуоденоскопия) методы исследования. У 3 детей диагноз подтвержден при аутопсии.

Результаты. При ультразвуковом исследовании пренатально не выявлено характерных для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, изменений печени и желчных протоков. Из 27 обследованных детей у 10 (37%) диагностирован в катанезе фиброз печени, у 22 (81%) — расширение внутрипеченочных желчных протоков, из них у 15 (68%) — поликистоз печени, у 3 (14%) — болезнь Кароли. При аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у всех детей с синдромом портальной гипертензии установлено варикозное расширение вен пищевода и желудка по результатам эзофагодуоденоскопии, в 53% случаев с показаниями к лигированию флебэктазии, в 47% диагностирована тромбоцитопения, в 67% — анемия, в 100% спленомегалия, в 13% — пищеводно-желудочное кровотечение.

Заключение. В 2 сравниваемых группах у детей выявлены различия в начальных проявлениях аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, не установлено различий по частоте развития фиброза и кистоза печени в катанезе.

Ключевые слова: дети, фиброз печени, кистоз печени, синдром портальной гипертензии.

Для цитирования: Андреева Э.Ф., Дюг И.В., Горячева Л.Г., Савенкова Н.Д. Синдром портальной гипертензии у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, кистозом и фиброзом печени (оригинальная статья). Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 61–67. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-61-67

Hepatic fibrosis, liver cysts, and portal hypertension are extrarenal manifestations that determine the prognosis of autosomal recessive polycystic kidney disease in children.

Purpose. To assess the features of the manifestation and course of liver cystic disease and fibrosis, the development of portal hypertension in the follow-up medical history of children with autosomal recessive polycystic kidney disease.

Material and methods. We studied 27 children with autosomal recessive polycystic kidney disease, with two children with a fatal outcome in the neonatal period excluded. 25 children 1–17 years old with autosomal recessive polycystic kidney disease were divided into 2 groups depending on the presence of portal hypertension syndrome. In the long-term follow-up 10 (40%) of 25 children with autosomal recessive polycystic kidney disease had no signs of portal hypertension (group 1), 15 (60%) children had portal hypertension syndrome (group 2). The long-term follow-up, clinical, genealogical, laboratory and instrumental (US, MRI/CT of kidney and abdominal cavity, liver elastography) research methods were used in the study. The diagnosis was confirmed by autopsy for 3 children.

Results. There were no cases of changes in the liver and bile ducts characteristic of autosomal recessive polycystic kidney disease by prenatal ultrasound examination. From 27 children with autosomal recessive polycystic kidney disease, in 10 (37%) were diagnosed the liver fibrosis in the long-term follow-up, 22 (81%) had cystic enlargement of intrahepatic veins, of which 15 (68%) had polycystic liver disease, 3 (14%) had Caroli disease. All children with autosomal recessive polycystic kidney disease and portal hypertension syndrome had varicose veins of the esophagus and stomach according to esophagoduodenoscopy, 53% with indications for ligation of phlebectasia, 47% were diagnosed with thrombocytopenia, 67% with anemia, 100% with splenomegaly, 13% with esophageal-gastric bleeding.

Conclusion. The differences in the initial manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease were revealed, while no differences in the incidence of hepatic fibrosis and liver cysts were found in 2 compared groups of children.

Key words: children, hepatic fibrosis, liver cystosis, portal hypertension syndrome.

For citation: Andreeva E.F., Dyug I.V., Goryacheva L.G., Savenkova N.D. Portal hypertension syndrome in children with autosomal recessive polycystic kidney disease with liver cystosis and hepatic fibrosis (original article). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(3): 61–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-61-67

В основе аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (ORPHA:731) лежат структурные и функциональные изменения первичных ресничек (цилий) эпителия холангиоцитов и собирательных трубок нефрона [1, 2]. При аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек вследствие мутаций гена *PKHD1* фиброз и кистоз почек и печени обусловлены нарушением дифференцировки эпителия нефрона и протоковой пластинки на этапе эмбрионального развития. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек вследствие мутаций гена *DZIPIL* протекает без фиброза печени. Почечный фенотип поликистозной болезни почек характеризуется расширением собирательных трубок, определяемым в виде мелких кист вытянутой формы диффузно в мозговом слое паренхимы в сочетании с прогрессирующим интерстициальным фиброзом. Фиброполикистозное поражение печени при данном заболевании представлено кистозным расширением внутрипеченочных желчных протоков и перибилиарным фиброзом паренхимы [1, 3–5].

Поликистоз печени, врожденный фиброз печени, болезнь Кароли, осложненные холестазом, гнойным холангитом и сепсисом, формированием синдрома портальной гипертензии, служат характерными клиническими проявлениями поражения паренхимы печени и внутрипеченочных желчных протоков при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек в детском возрасте [2–9]. Разнообразие печеночного фенотипа при этом заболевании зависит от характера конкретной мутации гена *PKHD1*. Минимальные проявления поликистозной болезни почек в печени и желчных протоках связывают с дефектом в зоне с 1838 по 2624 аминокислот белка фиброцистина, тяжелое течение печеночных проявлений — с 2625 по 4074 аминокислот [2]. Согласно классификации фиброзно-кистозных заболеваний печени по уровню и диаметру поврежденных желчных протоков при поражении междольковых и септальных протоков диаметром 20–50 мкм фор-

мируется врожденный фиброз и поликистоз печени, при фиброзно-кистозном изменении крупных сегментарных протоков диаметром более 50 мкм — болезнь Кароли [5]. Для обозначения поражения множественными кистами обеих долей печени применяют термин «поликистозная болезнь печени». При диагностике поликистозной болезни печени учитывают количество кист по результатам магнитно-резонансной/компьютерной томографии или ультразвукового исследования: 4 кисты служат критерием диагноза при положительном семейном анамнезе по кистозу печени, 20 кист — при отрицательном. В клинической практике применяют классификации поликистозной болезни печени J.F. Gigot и соавт. (1997) и T. Schnelldorfer и соавт. (2009) [10]. В каталоге OMIM представлены гены *PRKCSH* (177060), *SEC63* (608648), *ALG8* (608103), *LRP5* (603506), *PKD1* (601313), *PKD2* (173910), *GANAB* (104160), *DNAJB11* (611341), *ALG5* (604565), *PKHD1/FCYT* (606702), *DZIPIL* (617570), мутации которых ответственны за развитие поликистозной болезни печени и почек [1].

Фиброз печени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек характеризуется ремоделированием внутрипеченочных желчных протоков и расширением связанных с ними разветвлений воротной вены с прогрессирующим разрастанием соединительной ткани в паренхиме печени. Выделяют инвазивные (биопсия), малоинвазивные (биохимические маркеры) и неинвазивные (эластография, эластометрия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография) методы диагностики фиброза печени. Шкала METAVIR применяется в клинической практике для оценки степени выраженности фиброза печени [11–13]. Болезнь Кароли (OMIM 600643) — редкая (1:1 млн) болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся необструктивной врожденной кавернозной, мешковидной, кистозной эктазией крупных внутрипеченочных протоков при нормальном общем желчном протоке (V тип кист желчных протоков по Todani), отсутствием перипортального фиброза печени. Нередко у пациентов (чаще у подростков и взрослых) с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек с мутацией гена *PKHD1* выявляют болезнь Кароли или ее осложнения (застой желчи, образование внутрипротоковых камней, бактериальный холангит, асцит, септицемия и печеночный абсцесс, внутрипеченочная холангиокарцинома). При сочетании болезни Кароли с фиброзом печени констатируют синдром Кароли [1, 14, 15]. Синдром портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек обусловлен повышенным давлением в системе воротной вены вследствие внутрипеченочного блока из-за затруднения кровотока в венах печени. Клинические проявления синдрома портальной гипертензии

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–8753–1415 e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Дюг Игорь Витальевич — врач-хирург микрохирургического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3998–6407

Горячева Лариса Георгиевна — д.м.н., проф. кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; рук. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, ORCID: 0000–0001–7890–733X

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9415–4785 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

(гиперспленизм и панцитопения, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и верхней трети желудка) свидетельствуют о тяжести течения и определяют прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек. Предотвращение пищеводных и желудочных кровотечений в большинстве случаев достигается лигированием варикозно-расширенных сосудов. Риск развития печеночной энцефалопатии и комы в послеоперационном периоде, особенно у пациентов, находящихся на заместительной терапии диализом, ограничивает применение портосистемного шунтирования [3, 8, 14–16].

Цель исследования: в катамнезе детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек оценить особенности манифестации и течения кистоза и фиброза печени, развития синдрома портальной гипертензии.

Характеристика детей и методы исследования

В соответствии с международными критериями диагноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек установлен с рождения до 6 лет у 27 детей из 22 семей (из них 9 детей являются сибсами из 4 семей). У 3 детей клинический диагноз подтвержден при аутопсии [3]. По причине летального исхода в неонатальном периоде из последующих этапов исследования исключены 2 детей с Поттер-фенотипом.

Длительность катамнеза 25 детей, переживших неонатальный период, составила от 1 мес до 12 лет. Всем детям проведены клинический и биохимический анализ крови с оценкой функции почек и печени, коагулограмма, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная/компьютерная томография почек и органов брюшной полости, ультразвуковая эластография печени, по показаниям — эзофагодуоденоскопия. Критериями диагностики синдрома портальной гипертензии считали наличие варикозного расширения вен пищевода и верхней трети желудка (по данным эзофагодуоденоскопии с контролем по показаниям 1 раз в 6, 12 и 24 мес), желудочно-пищеводных кровотечений, гепатоспленомегалии, гиперспленизма с тромбоцитопенией (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$) и анемией, увеличение диаметра и извитость воротной и селезеночной вен, выявление коллатералей в системе воротной вены (по данным ультразвукового исследования). В зависимости от наличия на момент катамнеза синдрома портальной гипертензии 25 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте от 1 года до 17 лет разделены на 2 группы, между которыми проведено сравнительное исследование на основании данных последнего обследования. Среди 25 детей отсутствуют пациенты после шунтирования системы воротной вены и/или после трансплантации печени. В 1-ю группу включены 10 (40%) детей (5 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 1–14 лет ($4,1 \pm 3,0$ года) без синдрома портальной гипертензии,

во 2-ю группу — 15 (60%) детей (6 мальчиков и 9 девочек) в возрасте 2–17 лет ($8,7 \pm 5,1$ года) с синдромом портальной гипертензии на момент катамнеза. Определение стадии фиброза печени осуществляли по шкале METAVIR, согласно которой F1 — расширение портальных трактов без формирования септ (перипортальный фиброз), F2 — портальный фиброз в сочетании с единичными портопортальными септами, F3 — портальный фиброз в сочетании со множественными порто-центрными септами без ложных долек, F4 — цирроз печени. У всех детей исключены иные причины поражения печени, острая фаза заболеваний, не связанных с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек. Критериями спленомегалии считали увеличение длины селезенки по данным ультразвукового исследования более чем на 2 стандартных отклонения от нормы по возрасту. Для оценки прогноза состояния функции печени и определения показаний к трансплантации детям 1–11 лет проведен расчет по формуле PELD (Pediatric for End-stage Liver Disease с учетом альбумина, билирубина, международного нормализованного отношения в крови, возраста, наличия задержки роста), у 6 подростков 14–17 лет применена формула MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease 2016 г. с учетом концентрации креатинина, билирубина, натрия, международного нормализованного отношения в крови, наличия факта проведения диализа за последнюю неделю). Прогрессирование в хроническую болезнь почек констатировали в соответствии с рекомендациями K/DOQI (2002). По совокупности полученных данных определены показания к трансплантации почки и печени в сравниваемых группах детей.

Результаты исследования обработаны при помощи программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Статистическую значимость различий двух средних, представленных в виде среднего арифметического $\pm$ отклонение средней, определяли с помощью критерия *t* Стьюдента; частот — критерия χ^2 Пирсона. По коэффициенту корреляции Пирсона оценивали корреляцию (ее считали положительной при коэффициенте корреляции Пирсона 1, отрицательной при -1).

Результаты

Пренатально при ультразвуковом исследовании у 17 (63%) из 27 плодов выявлены изменения почек, характерные для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (увеличение в объеме и/или гиперэхогенность паренхимы), 12 (44%) плодов развивались в условиях ренального маловодия. Характерные для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек изменения печени и желчных протоков отсутствовали. После рождения частыми первыми проявлениями аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у 27 детей были увеличение объема почек по данным ультразвукового

исследования у 19 (70%), увеличение объема живота при осмотре у 17 (63%), выявление паренхиматозных почечных кист у 13 (48%), гепатомегалия у 11 (41%) детей.

Диагноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек установлен у 21 (78%) из 27 детей в возрасте 0–3 лет, у 6 (22%) — в 3–6 лет. При постановке диагноза в 100% случаев отмечены увеличенные почки с гиперэхогенной паренхимой и отсутствием корково-мозговой дифференцировки или с множественными мелкими диффузными паренхиматозными кистами почек; у 22 (81%) детей расширение протоков печени; у 10 (37%) клинические, гистологические, лабораторные и инструментальные (по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии) признаки фиброза печени; 5 (18%) детей имеют синдром с подтвержденной аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, из них 3 (11%) — с гистологическим (по данным аутопсии) и 2 (7%) — с генетическим подтверждением. Из 27 новорожденных с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек у 2 (7%) синдром с Поттер-фенотипом констатирован летальный исход в неонатальном периоде.

В двух сравниваемых группах установлены различия в первых клинических и ультразвуковых проявлениях аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек. В 1-й группе детей достоверно чаще, чем в сравниваемой, начальными проявлениями поликистозной болезни почек были в пренатальном

периоде маловодие, а после рождения — увеличение объема почек, наличие почечных кист, острое повреждение почек, гипоплазия легких и дыхательная недостаточность. Во 2-й группе детей гепатомегалия по данным ультразвукового исследования и запор чаще служили первым проявлением поликистозной болезни почек, что отличало их от детей 1-й группы (см. таблицу). У детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек установлена положительная корреляция между частотой пренатального маловодия и острым повреждением почек после рождения (коэффициент корреляции Пирсона = 1).

На момент катмнеза в 1-й группе из 10 детей у 2 (20%) установлен фиброз печени F3, у 5 (50%) — поликистоз печени, у 7 (70%) — внутривенное расширение желчных протоков, из них у 1 — болезнь Кароли. Во 2-й группе из 15 детей и подростков у 8 (53%) подтвержден фиброз печени F3–4, у 10 (67%) — поликистоз печени, у 15 (100%) — внутривенное расширение желчных протоков, из них у 2 — болезнь Кароли, у 5 (33%) — признаки холангита. В сравниваемых группах отмечена статистически значимая разница по частоте расширения желчных протоков ($p < 0,05$) у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, не выявлено различий по частоте развития фиброза и поликистоза печени.

У пациентов 2-й группы синдром портальной гипертензии диагностирован в возрасте от 5 мес до 6 лет ($38,1 \pm 18,3$ мес). Варикозное расширение вен пищевода и желудка обнаружено у всех пациентов с синдромом портальной гипертензии при ауто-

Таблица. Первые клинические и ультразвуковые проявления аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек у детей, не имеющих (1-я группа) и имеющих (2-я группа) синдром портальной гипертензии на момент катмнеза

Table. The first clinical and ultrasound manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease in children without (group 1) and with portal hypertension syndrome (group 2) in long term follow-up

Симптом	Среди всех обследованных (n=27)	У детей сравниваемых групп в катмнезе (n=25)	
		1-я группа (n=10)	2-я группа (n=15)
Увеличение почек (УЗИ)	19 (70%)	10 (100%)*	9 (60%)*
Кисты в почках (УЗИ)	13 (48%)	9 (90%)*	4 (27%)*
Гепатомегалия (УЗИ)	11 (41%)	0*	11 (73%)*
Спленомегалия (УЗИ)	4 (15%)	0	4 (27%)
Увеличение живота	17 (63%)	7 (70%)	10 (67%)
Пиелонефрит	8 (30%)	4 (40%)	4 (27%)
Острое повреждение почек	5 (19%)	5 (50%)*	0*
Артериальная гипертензия	6 (22%)	4 (40%)	2 (13%)
Анемия	7 (26%)	2 (20%)	5 (33%)
Тромбоцитопения	1 (3,7%)	0	1 (7%)
Запор	5 (19%)	0*	5 (33%)*
Маловодие	12 (44%)	9 (90%)*	3 (20%)*
Гипоплазия легких, ДН	7 (26%)	6 (60%)*	1 (7%)*

Примечание. * — достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей в 2 группах. ДН — дыхательная недостаточность; УЗИ — ультразвуковое исследование.

сомно-рецессивной поликистозной болезни почек. Лигирование флелэкстазий пищевода и верхней трети желудка 2–3-й степени проведено 8 (53%) из 15 детей с синдромом портальной гипертензии, из них у 4 — повторно. У 1 ребенка диагностирован синдром Кривелье—Баумгартена, у 1 — нефункционирующий желчный пузырь, у 1 — кавернома воротной вены. Спленомегалия выявлена при ультразвуковом исследовании у 15 (100%) детей 2-й группы, у 8 (53%) — определяемая пальпаторно и отсутствовала у детей 1-й группы на момент катамнеза.

Сравнительное исследование показало достоверные различия между группами по средним уровням γ -глутамилтранспептидазы ($95,1 \pm 6,2$ ед/л в 1-й группе и $16,5 \pm 3,8$ ед/л во 2-й группе; $p < 0,001$) и С-реактивного белка ($0,4 \pm 0,3$ и $56,6 \pm 5,3$ мг/л соответственно; $p < 0,001$). Средние уровни γ -глутамилтранспептидазы и С-реактивного белка имеют отрицательную корреляцию в 2 сравниваемых группах (коэффициент корреляции Пирсона = -1). При сравнении 39 средних значений показателей клинического и биохимического анализа крови, включая протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, тромбоциты, гемоглобин, эритроциты, креатинин, трансаминазы, билирубин, электролиты у детей без портальной гипертензии и с признаками портальной гипертензии не установлено различий.

На момент катамнеза тромбоцитопения ($47-84 \cdot 10^9/\text{л}$) имела у 7 (47%) из 15 детей 2-й группы, что достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в 1-й группе детей, у которых тромбоцитопения отсутствовала. При сравнении средней абсолютного числа тромбоцитов в крови у детей в 2 сравниваемых группах различий не получено ($p > 0,05$). У детей с тромбоцитопенией из 2-й группы спленомегалия определялась пальпаторно, в отличие от детей этой группы без тромбоцитопении ($p < 0,001$). Подтверждена положительная корреляция тромбоцитопении и определяемой пальпаторно спленомегалии (коэффициент корреляции Пирсона = 1) в группе детей с синдромом портальной гипертензии. У 2 (13%) из 15 детей с синдромом портальной гипертензии развилось пищеводно-желудочное кровотечение (гематомезис, мелена). Анемия диагностирована у 5 (50%) из 10 детей 1-й группы и у 10 (67%) из 15 детей 2-й группы и не имела различий по частоте в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

По результатам расчета показателя PELD у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте младше 11 лет в обеих группах не выявлено показаний к трансплантации печени. У 17 из 19 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте 1–11 лет PELD = 0, у 2 девочек в возрасте 6 и 11 лет отмечены максимальные показатели PELD (9 и 8 баллов соответственно). По результатам расчета показателя

MELD-Na у 2 из 6 подростков определены показания к трансплантации печени: у 17-летнего подростка с исходом в хроническую болезнь почек С4 показатель составил 22 балла и у 17-летнего реципиента почки — 20 баллов по шкале MELD-Na.

Острое повреждение почек установлено у 5 детей 1-й группы: с летальным исходом в неонатальном периоде (2), с терминальной почечной недостаточностью и летальным исходом в возрасте 1 года (1). У 15 детей 2-й группы отсутствовали летальные исходы. Из 24 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, переживших грудной возраст, прогрессирование в хроническую болезнь почек констатировано у 22 (92%), из них в 1-й группе прогрессирование в хроническую болезнь почек С1–4 установлено в возрасте $3,2 \pm 0,4$ года, во 2-й группе — в хроническую болезнь почек С1–5 — в $7,8 \pm 4,2$ года. Подросток 17 лет является реципиентом трупной почки в течение 7 лет, на момент катамнеза диагностированы дисфункция почечного трансплантата, болезнь Кароли и фиброз печени, осложнившиеся холангитом и синдромом портальной гипертензии.

Обсуждение

Мы представили результаты катамнестического исследования у 27 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, которые демонстрируют особенности кистоза и фиброза печени, развития синдрома портальной гипертензии при этом заболевании в детском возрасте. Известно, что развитие плода в условиях ренального маловодия и формирование Поттер-фенотипа служит критерием тяжести аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, определяющим прогноз выживаемости после рождения [3, 17–20]. Установлена прямая корреляция между частотой развития пренатального маловодия и острого повреждения почек после рождения у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек. В нашем исследовании летальные исходы при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек отмечены в группе детей с достоверно более частым пренатальным выявлением маловодия, нефромегалии, почечных кист, острого повреждения почек, гипоплазии легких и дыхательной недостаточности после рождения, чем в сравниваемой группе.

У детей, переживших неонатальный период, тяжесть и прогноз аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек определяют кистоз и фиброз печени, синдром портальной гипертензии [2, 3, 8, 15, 19, 20]. У детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в 81% случаев установлено расширение внутривисцеральных желчных протоков, в 37% — фиброз печени. Синдром портальной гипертензии диагностирован в 60% у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек, что согласуется с результатами международного регистра аутосомно-рецессивной поликистоз-

ной болезни почек (AregPKD) [21]. По нашим данным, на момент катамнеза отмечена статистически значимая разница по частоте расширения желчных протоков у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в сравниваемых группах, не выявлено различий по частоте фиброза и поликистоза печени. Международные эксперты при подозрении на развитие синдрома портальной гипертензии и/или наличии аномалий желчных протоков у детей и подростков с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек рекомендуют проводить их дальнейшее лечение с применением стандартных подходов [3]. В клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета детям с синдромом портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек проводится регулярный эндоскопический контроль (эзофагогастродуоденоскопия не реже 1 раза в 6–24 мес) с применением хирургической тактики при наличии показаний. В нашем исследовании у 53% детей с синдромом портальной гипертензии при выявлении варикоза вен пищевода и желудка 2–3-й степени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек эндоскопически проведено лигирование сосудов (из них у 50% детей повторно в динамике), что обеспечило низкую частоту (13%) пищеводно-желудочных кровотечений.

Синдром портальной гипертензии у детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек — следствие внутрипеченочного блока воротного кровотока, характеризуется гепатоспленомегалией [7–9, 14, 15]. Первым проявлением аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек в группе детей, имеющих синдром портальной гипертензии, были чаще гепатомегалия и запор, в отличие от детей без синдрома портальной гипертензии. Гиперспленизм и панцитопения служат частыми проявлениями синдрома портальной гипертензии. По результатам нашего исследования не получено различий при сравнении средней абсолютного числа тромбоцитов в крови у детей с синдромом портальной гипертензии и без него. Однако тромбоцитопения выявлена только в группе детей и подростков с синдромом портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек, что достоверно

чаще, чем в группе сравнения. Увеличение селезенки диагностировано только у детей и подростков с синдромом портальной гипертензии, у детей с тромбоцитопенией спленомегалия определялась пальпаторно достоверно чаще. Прямая корреляция тромбоцитопении и определяемой пальпаторно спленомегалии в группе детей с синдромом портальной гипертензии при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек выявлена нами и другими авторами [3, 15, 22].

В литературе описана положительная корреляция между повышением уровня γ -глутамилтранспептидазы со значениями протеинурии и С-реактивного белка у взрослых пациентов, имеются разноречивые данные о корреляции уровня γ -глутамилтранспептидазы со скоростью клубочковой фильтрации [23, 24]. В нашем исследовании установлена отрицательная связь между средними концентрациями С-реактивного белка и γ -глутамилтранспептидазы. Для определения и оценки в динамике показаний к трансплантации печени применяются шкалы PELD и MELD [25–27]. Из 25 пациентов 2 подростка с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек в возрасте 17 лет нуждаются в трансплантации печени, одному юноше с хронической болезнью почек С4 определены показания к комбинированной трансплантации печени и почки.

Заключение

В катамнезе 27 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек установлены расширение внутрипеченочных желчных протоков в 81%, фиброз печени в 37%, которые в 60% случаев привели к развитию синдрома портальной гипертензии. Из 22 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек с расширением внутрипеченочных желчных протоков у 68% выявлен поликистоз печени, у 14% — болезнь Кароли. Синдром портальной гипертензии у 15 детей с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек проявлялся варикозным расширением вен пищевода и желудка по результатам эзофагодуоденоскопии в 100%, с показаниями к лигированию флебэкстазии в 53%, спленомегалией в 100%, тромбоцитопенией в 47%, анемией в 67%, пищеводно-желудочным кровотечением в 13% случаев. Показания к трансплантации печени установлены у 2 подростков в возрасте 17 лет.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An online catalog of human genes and genetic disorders. <https://omim.org/> / Ссылка активна на 04.03.2023
2. Burgmaier K., Brinker L., Erger F., Beck B.B., Benz M.R., Bergmann C. et al. Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants. *Kid Int* 2021; 100: 650–659. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.019
3. Liebau M.C., Guay-Woodford L.M. Autosomal recessive polycystic kidney disease. In *Pediatric Nephrology* 8-th ed. Editors F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff. Springer, 2022: 1197–1212. DOI: 10.1007/978–3–030–52719–8_117
4. Lasagni A., Cadamuro M., Morana G., Fabris L., Strazzabosco M. Fibrocystic liver disease: novel concepts and translational perspectives. *Transl Gastroent Hepatol* 2021; 6: 26. DOI: 10.21037/tgh-2020–04
5. Sharbidre K., Zahid M., Venkatesh S.K., Bhati C., Lalwani N. Imaging of fibropolycystic liver disease. *Abdom Radiol (NY)* 2022; 47(7): 2356–2370. DOI: 10.1007/s00261–022–03565–7

6. Hasbaoui B.E., Rifai Z., Saghir S., Ayad A., Lamalmi N., Abilkassem R., Agadr A. Congenital hepatic fibrosis: case report and review of literature. *Pan Afr Med J* 2021; 38: 188. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.188.27941
7. Olaizola P., Rodrigues P.M., Caballero-Camino F.J., Izquierdo-Sanchez L., Aspichueta P., Bujanda L. et al. Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroent Hepatol* 2022; 19(9): 585–604. DOI: 10.1038/s41575-022-00617-7
8. Wicher D., Grenda R., Teisseyre M., Szymczak M., Halat-Wolska P., Jurkiewicz D. et al. Occurrence of portal hypertension and its clinical course in patients with molecularly confirmed autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Front Pediatr* 2020; 8: 591379. DOI: 10.3389/fped.2020.591379
9. Fon Gabršček A., Meglič A., Novljan G., Kersnik Levart T., Rus R. Clinical characteristics of Slovenian pediatric patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin nephrol* 2021; 96(1): 56–61. DOI: 10.5414/CNP96S10
10. Shejul Dh.D., Shaikh A.A., Anbhule S.J. Overview of polycystic liver and kidney disease. *IJNRD* 2022; 7(11): b321–b328. www.ijnrd.org/papers/IJNRD2211134.pdf / Ссылка активна на 04.03.2023
11. Hartung E.A., Wen J., Poznick L., Furth S.L., Darge K. Ultrasound elastography to quantify liver disease severity in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr* 2019; 209: 107–115. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.055
12. Hartung E.A., Calle-Toro J.S., Lopera C.M., Wen J., Carson R.H., Dutt M. et al. Magnetic resonance elastography to quantify liver disease severity in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(2): 570–580. DOI: 10.1007/s00261-020-02694-1
13. Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Карабак И.А. Современные методы диагностики фиброза печени у детей. *Педиатр* 2020; 11(4): 43–54. [Efremova N.A., Gorjacheva L.G., Karabak I.A. Modern methods of diagnosing liver fibrosis in children. *Pediatr* 2020; 11(4): 43–54. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED11443-54
14. Acevedo E., Láinez S.S., Cáceres Cano P.A., Vivar D. Caroli's syndrome: an early presentation. *Cureus* 2020; 12(10): e11029. DOI: 10.7759/cureus.11029
15. Dorval G., Boyer O., Couderc A., Delbet J.-D., Heidet L., Debray D. et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2021; 36(5): 1165–1173. DOI: 10.1007/s00467-020-04808-9
16. Ghannam J.S., Cline M.R., Hage A.N., Chick J.F.B., Srinivasa R.N., Dasika N.L. et al. Technical success and outcomes in pediatric patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: a 20-year experience. *Pediatr Radiol* 2019; 49(1): 128–135. DOI: 10.1007/s00247-018-4267-9
17. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Течение аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПКБ), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. *Нефрология* 2019; 23(5): 77–87. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. The course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD), detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. *Nefrologiya* 2019; 23(5): 77–87. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87
18. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(1): 47–51. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Renal oligohydramnios and Potter-sequence in cystic kidney diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-47-51
19. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под ред. Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 440 с. [Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Papayan K.A. Hereditary kidney diseases in children. Guide for physicians. Edited by Savenkova N.D. SPb.: Levsha. Sankt-Peterburg, 2020; 440. (in Russ.)]
20. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012; 16(3/2): 34–47. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nefrologiya* 2012; 16(3/2): 34–47. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
21. Ajiri R., Burgmaier K., Akinci N., Broekaert I., Büscher A., Dursun I. et al. Phenotypic variability in siblings with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2022; 7(7): 1643–1652. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.04.095
22. Ghosh A., Serai S.D., Venkatakrishna Sh.S.B., Dutt M., Hartung E.A. Twodimensional (2D) morphologic measurements can quantify the severity of liver disease in children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Abdom Radiol* 2021; 46(10): 4709–4719. DOI: 10.1007/s00261-021-03189-3
23. Selen T., Akoglu H., Agbaht K. Relationship between liver function tests and cardiovascular risk factors in stage 3–5 pre-dialysis chronic kidney disease. *Indian J Med Res* 2022; 155(3): 397–402. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1777_19
24. Shibata M., Sato K.K., Uehara S., Koh H., Oue K., Kambe H. et al. Serum gamma-glutamyltransferase, daily alcohol consumption and the risk of chronic kidney disease: the Kansai healthcare study. *J Epidemiol* 2020; 30(4): 163–169. DOI: 10.2188/jea.JE20180240
25. Ranawaka R., Dayasiri K., Gamage M. Combined liver and kidney transplantation in children and long-term outcome. *World J Transplant* 2020; 10(10): 283–290. DOI: 10.5500/wjt.v10.i10.283
26. Salehi A., Dehghani S.M., Vardenjani H.M., Darban B., Ghandour F. Comparison of lymphocyte-to-monocyte ratio with Child-Pugh and PELD/MELD scores to predict the outcome of children with cirrhosis. *Clin Exp Hepatol* 2021; 7(4): 351–357. DOI: 10.5114/ceh.2021.111419
27. Wu W.K., Ziogas I.A., Izzy M., Pai A.K., Hafberg E.T., Matsuo L.K., Alexopoulos S.P. Liver transplantation for congenital hepatic fibrosis. *Transpl Int* 2021; 34(7): 1281–1292. DOI: 10.1111/tri.13884

Поступила: 14.03.23

Received on: 2023.03.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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