

## Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

## Treatment of autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

В статье отражены генетические варианты поликистозной болезни почек, описана современная стратегия лечения поликистоза почек у детей и взрослых. Представлены результаты клинических испытаний антагонистов рецептора вазопрессина V2 (толваптан, ликсиваптан), ингибитора мультикиназы (тесеватиниб), аналогов соматостатина (ланкреотид, октреотид), статинов (правастатин), ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус), метформина у пациентов с аутосомно-рецессивной и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Обсуждены факторы, определяющие прогноз и исход при данных заболеваниях.

**Ключевые слова:** дети, поликистоз почек, лечение, прогноз.

**Для цитирования:** Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Лечение аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(2): 22–29. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-22-29>

The article reflects the genetic variants of polycystic kidney disease, describes the modern strategy for the treatment of polycystic kidney disease in children and adults. The authors present the results of clinical trials of vasopressin V2 receptor antagonists (tolvaptan, licksivaptan), a multi-kinase inhibitor (tezevatiniib), somatostatin analogues (lankreotide, octreotide), statins (pravastatin), mTOR inhibitors (everolimus, sirolimus), metformin in patients with autosomal recessive and autosomal polycystic kidney disease. The authors discuss the factors determining the prognosis and outcome of these diseases.

**Key words:** children, polycystic kidney disease, treatment, prognosis.

**For citation:** Andreeva E.F., Savenkova N.D. Treatment of autosomal recessive and autosomal dominant polycystic kidney disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(2): 22–29 (in Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-22-29>

Актуальность проблемы обусловлена частотой развития, особенностями течения аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек (АРПП и АДПП) у детей, поражением одновременно нескольких систем органов, отсутствием современных методов лечения, позволяющих устранить проявления и осложнения, прогрессирование в хроническую болезнь почек. Заместительная почечная терапия методом диализа улучшает прогноз выживаемости и исход АРПП и АДПП, но изменяет качество жизни, влияет на физическое и психоэмоциональное развитие ребенка, его социальный и когнитивный статус.

Результаты генетических исследований позволят ускорить разработку и внедрение новых патогенетических препаратов, улучшить прогноз наследственных заболеваний у детей [1–4]. Однако моле-

кулярно-генетическая диагностика до настоящего времени остается недоступной для большинства семей с кистозными заболеваниями почек. Молекулярно-генетическое исследование следует проводить после генетического консультирования, с учетом желания и согласия пациента старше 15 лет или родителей несовершеннолетнего больного на проведение теста и получение информации о его результатах. В отдельных странах принят «Закон о запрещении дискриминации на основе генетической информации в отношении медицинского страхования и занятости», который защищает права пациентов, получивших результаты молекулярно-генетической диагностики. Согласно рекомендациям по результатам конференции Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, 2017) у детей с риском наследования АДПП молекулярно-генетические тесты следует проводить только в случае, если полученные данные позволят изменить качество лечения заболевания и профилактики осложнений [5]. Широко обсуждаются возможности предимплантационной диагностики АРПП и АДПП, которая позволяет полностью исключить возможность новых случаев заболевания в семьях группы риска [6–8].

Частота АДПП (Q61.2) составляет 1:400–1:1000 новорожденных. В мире насчитывается более 12,5 млн человек с АДПП. АРПП (Q61.1) является

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2019

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-8753-1415

e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9415-4785

194100 С.-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

орфанным заболеванием (ОРНА:731) и встречается с частотой 1:100 000 новорожденных, т.е. в 100 раз реже, чем АДПП. В изолированных популяциях с высокой вероятностью близкородственных браков частота АРПП выше. Сообщалось о частоте АРПП 1:8000 в Финляндии.

Благодаря современным возможностям ультразвуковой диагностики оба заболевания все чаще диагностируют пренатально и сразу после рождения. Частота очень раннего (в возрасте от 0 до 18 мес) выявления АДПП сопоставима с его частотой у детей [3]. По нашим данным, очень раннее обнаружение кист в обеих почках отмечается у 18,9% детей с АДПП [9].

Не существует единой общепринятой классификации кистозных болезней почек. В основе более 20 классификаций лежат патогенетические, морфологические, рентгенологические, клинические проявления [10–12]. В каталоге OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) зарегистрированы три варианта АДПП и два варианта АРПП, шифры генов/фенотипов которых представлены в таблице [13]; 15–20% АДПП являются результатом мутаций *de novo* [3].

Факторами, определяющими прогноз АДПП и АРПП, являются скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий объем почек (total kidney volume – ТКВ) и темпы его увеличения по результатам ультразвукового исследования (УЗИ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ)/компьютерной томографии (КТ), артериальная гипертензия, рецидивирующее течение пиелонефрита, степень выраженности протеинурии, почечный кровоток, развитие острого повреждения почек, сочетание с пороками развития мочевыводящих путей, прием нефротоксичных препаратов.

Кроме общих прогностических факторов, следует выделить специфические. Например, для АДПП определены следующие факторы прогноза: возраст боль-

ного, генотип (мутации *PKD1* характеризуются более ранней клинической манифестацией, быстрыми темпами прогрессирования в хроническую болезнь почек), пол (у юношей старше 15 лет протекает тяжелее; кисты печени имеют более высокие темпы роста у девушек старше 15 лет, но редко приводят к нарушению функции органа). Для АРПП как факторы прогноза выделены генотип и вариант течения болезни: при классическом АРПП прогноз определяется степенью выраженности респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности, острого повреждения почек; при детском АРПП – степенью поражения печени с развитием синдрома портальной гипертензии [14]. По данным Н. Lu и соавт. (2017) [15], при мутациях гена *DZIP1L* АРПП может протекать без фиброза печени.

При сравнении особенностей течения АДПП у детей с очень ранним выявлением кист по данным УЗИ достоверные различия получены только по частоте множественных кист. Частота артериальной гипертензии выше, средняя длина почек больше у детей этой категории, но полученные различия недостоверны. По СКФ, определяемой по эндогенному клиренсу и расчетной формуле Schwartz, а также по максимальному размеру кист в сравниваемых группах достоверных различий не отмечено [16].

Согласно данным Консорциума по исходам поликистоза почек (PKD Outcomes Consortium/PKDOC) общий объем почек признан главным биомаркером тяжести заболевания, который связан с ухудшением самочувствия (болевого синдром, увеличение объема живота, нарушение функции дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем) и прогрессированием хронической болезни почек [17, 18]. По начальному значению этого показателя и ежегодным темпам изменения принимаются решения о тактике лечения. Наиболее надежным способом

Таблица. Систематика АДПП и АРПП по данным OMIM [13]

Table. Systematics of autosomal dominant polycystic kidney disease and autosomal recessive polycystic kidney disease according OMIM [13]

№ по OMIM	Название заболевания	Символ гена	Хромосомная локализация	Тип наследования
173900	Поликистозная болезнь почек 1 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>PKD1</i>	16p13.3	
613095	Поликистозная болезнь почек 2 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>PKD2</i>	4q22.1	Аутосомно-доминантный
600666	Поликистозная болезнь почек 3 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>GANAB</i>	11q12.3	
263200	Поликистозная болезнь почек 4 с (или без) поликистозной болезнью печени	<i>FCYT (PKHD1)</i>	6p12.3–p12.2	Аутосомно-рецессивный
617610	Поликистозная болезнь почек 5	<i>DZIP1L</i>	3q22.3	

оценки динамики общего объема почек служит МРТ. Эффективность большинства лекарственных средств, проходящих клинические испытания, оценивается по возможности влияния на уменьшение этого показателя (объективный критерий оценки подавления роста кист) [6, 17–20]. Быстрое увеличение общего объема почек служит маркером риска развития артериальной гипертензии у детей и подростков с АДПП. Авторы предлагают дополнительно к общему объему почек определять общий объем кист (total cyst volume) [21].

Паренхиматозная артериальная гипертензия – характерный клинический синдром АДПП и АРПП, определяющий тяжесть их течения в связи с поражением органов-мишеней. По нашим данным, частота развития артериальной гипертензии увеличивается с возрастом с 32,6% (у детей и подростков) до 79,4% (у взрослых пациентов) [12, 16, 22]. При АДПП стабильная систолидиастолическая (по результатам суточного мониторинга) артериальная гипертензия обуславливает поражение органов-мишеней уже в детском возрасте и диктует необходимость назначения 1–2 антигипертензивных препаратов [22]. Для ограничения побочных эффектов у новорожденных при выборе антигипертензивной терапии предпочтение лучше отдавать монотерапевтическому подходу [17]. Рекомендуют использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и только в случае их неэффективности или непереносимости отдавать предпочтение блокаторам рецепторов ангиотензина. При назначении препаратов этих групп девушкам репродуктивного возраста следует помнить о риске тератогенного действия [21].

**Современные направления в поиске безопасного и эффективного метода лечения поликистоза почек.** В настоящее время широко обсуждаются вопросы лечения наследственных заболеваний [1, 2]. Лечение, воздействующее на основные патогенетические звенья роста кист при поликистозе почек, направлено: 1) на уменьшение пролиферации эпителиальных клеток канальцев и секреции жидкости за счет снижения уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ ; 2) на подавление эпидермального фактора роста (EGFR), уменьшение уровня цАМФ и снижение активности cSrc (тирозинкиназы, принимающей участие в процессе клеточного роста; cSrc является посредником в перекрестной связи EGFR и G-белка цАМФ) [7, 23, 24]. Кроме того, обсуждается поиск путей воздействия на восстановление клеточно-клеточных и клеточно-матриксных связей, угнетение прогрессирующего интерстициального фиброза, связанного с повреждением макрофагов, и подавление пути mTOR (mammalian target of rapamycin – мишени рапамицина млекопитающих) [23, 25].

С целью оптимизации диагностики и лечения поликистоза почек у детей и взрослых создаются международные общественные организации,

проводятся многоцентровые исследования. Междисциплинарное многоцентровое объединение NEOCYST содержит реестр и биобанк по кистозным заболеваниям почек, обобщает молекулярно-генетические, клинические сведения о кистозных заболеваниях с ранним началом, являющихся причиной терминальной стадии хронической болезни почек (АРПП, нефронофтиз, синдром Барде–Бидля) [26]. Практические рекомендации по системному подходу к диагностике и лечению кистозных заболеваний почек у детей в пре- и неонатальном периодах одобрены членами ассоциаций ERA-EDTA и ESPN [27]. Организация PKD Foundation основана для поиска методов лечения поликистоза почек [7]. В состав AregPKD-консорциума входят медицинские центры 23 стран (в том числе Россия), базы данных которых включены в международный регистр по изучению АРПП с целью обобщения сведений и поиска новых методов лечения [28].

М.С. Игнатовой и соавт. (2005) [29] обращено внимание на необходимость выявления у детей с поликистозной болезнью почек митохондриальной дисфункции и последующей ее коррекции. Авторами доказана эффективность лечения препаратом «Янтавит» при поликистозной болезни почек у детей. Важную роль митохондриальных дисфункций в патогенезе поликистоза почек подчеркивают V. Padovano и соавт. (2018) [30]. Е.А. Николаева и соавт. (2018) указывают на тяжелые расстройства электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, нарушения процессов перекисного окисления липидов и нестабильность цитомембран при митохондриальных нарушениях, что сопровождается относительным дефицитом карнитина и обуславливает необходимость его коррекции [2]. С.В. Папиж и соавт. (2014) [25] установлена непосредственная роль профиброгенных факторов роста (моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ ) в повреждении почек и сердечно-сосудистой системы у детей с АДПП.

Наиболее значительные успехи в поиске способов лечения поликистоза почек достигнуты при оценке эффективности и безопасности, а также изучении краткосрочного и долгосрочного влияния препарата *толваптан\** – селективного антагониста рецептора V2 вазопрессина (V2R). В нескольких странах у взрослых пациентов с АДПП завершены клинические испытания влияния толваптана на функцию почек на разных стадиях хронической болезни почек [6, 7]. Толваптан ингибирует аденилатциклазу, снижает уровень цАМФ в тканях кисты, что подавляет транспорт  $Cl^-$  внутрь кист и замедляет их увеличение [7, 23, 31]. Результаты клинических испытаний толваптана в течение 1–3 лет у взрослых пациентов

\* В Государственном реестре лекарственных средств РФ препарат не зарегистрирован.

с АДПП свидетельствуют о снижении темпов роста кист и общего объема почек, уменьшении болевого синдрома, замедлении прогрессирования хронической болезни почек [6, 7, 32]. Толваптан одобрен в качестве первого лекарственного препарата для лечения взрослых с АДПП (FDA, 2018) [4, 7]. Прием этого препарата обоснован при быстром прогрессировании или риске быстрого прогрессирования у взрослых пациентов с АДПП [6, 7, 31]. Однако указывается на строгие критерии отбора больных для назначения толваптана в связи с опасностью побочных эффектов, например, развитием полидипсии, полиурии, печеночной недостаточности [6, 31]. Описан случай осложнений в виде тромбоза ветвей легочных артерий, острого повреждения почек, тромбоза вен нижних конечностей при приеме толваптана [33].

Европейская ассоциация диализа и трансплантации почки (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association/ERA-EDTA, 2018) рекомендует назначение толваптана взрослым пациентам с АДПП в молже 50 лет при хронической болезни почек С1–3А (СКФ более 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при *быстром прогрессировании* или *прогнозе быстрого прогрессирования*. Быстрым прогрессированием АДПП считают снижение СКФ  $\geq 5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год и/или  $\geq 2,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год после истечения периода 5 лет; увеличение общего объема почек  $>5\%$  в год при повторных измерениях ( $\geq 3$  раз каждые 6 мес по данным МРТ).

АДПП с *вероятностью быстрого прогрессирования* следует считать: АДПП класса 1С–1Е (по классификации Центра трансплантации поликистозной болезни почек клиники Mayo, которая основана на результатах КТ/МРТ у взрослых пациентов и определяет прогноз прогрессирования АДПП по общему объему почек и возрасту, что соответствует прогнозу снижения СКФ  $\geq 2,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год) [34]; АДПП с делециями *PKD1* (в связи с ранним выявлением клинических симптомов), в сочетании с высоким уровнем риска ( $>6$  баллов) быстрого прогрессирования заболевания по шкале клинических признаков, определяющих его прогноз (PRO–PKD) [35]. Пациенты моложе 58 лет с семейным анамнезом по терминальной стадии хронической болезни почек повторно обследуются каждые 3–5 лет выявления *быстрого прогрессирования заболевания*. Побочные эффекты лечения и изменение образа жизни должны быть обсуждены до начала применения толваптана. Лечение этим препаратом прекращается при прогрессировании в терминальную стадию хронической болезни почек [31, 35]. *Ликсиватан*\*\* – аналог толваптана в настоящее время про-

ходит II фазу клинического испытания у взрослых пациентов с хронической болезнью почек С1–3 при АДПП (исследование EliSA) [7].

Известно, что *метформин* замедляет склерозирование паренхимы почек, подавляя рост кист при АДПП за счет уменьшения секреции жидкости и пролиферации клеток в кистах. Препарат воздействует на активность АМФ-активированной протеинкиназы, которая фосфорилирует и снижает активность CFTR (регулятор трансмембранной проводимости кистозного фиброза); фосфорилирует белок туберин и подавляет mTOR [7, 19, 30]. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний метформина у взрослых пациентов с АДПП (без сахарного диабета) в целях изучения его влияния на прогрессирование хронической болезни почек [7].

Проходит второй этап клинических испытаний длительного (более 24 мес) применения *тесеватиниба*\*\*\* (ингибитор мультикиназы) у взрослых пациентов с АДПП [6, 8]. Тесеватиниб подавляет пролиферацию эпителиальных клеток и клеток эндотелия за счет ингибирования рецепторов эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия.

Осуществляется третий этап проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования аналога соматостатина – *ланреотида*<sup>3</sup> (LIPS) у пациентов старше 18 лет с хронической болезнью почек С2–3 при АДПП. Ожидаемый результат исследования препарата заключается в замедлении темпов снижения СКФ на 30% за 3 года применения [7]. По результатам клинических испытаний (RESOLVE trial) у взрослых пациентов отмечен положительный эффект в виде снижения секреции, уменьшения объемов почек и печени, но сопровождающийся снижением СКФ [36]. Установлено уменьшение объема печени и почек у взрослых пациентов с АДПП во время приема *октреотида* (аналог соматостатина), а также в течение 2 лет после его отмены [37, 38].

Следует учитывать, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при АДПП у подростков с сохранной функцией почек, кроме снижения артериального давления, приводит к замедлению увеличения объема почек и индекса массы левого желудочка, снижению уровня микроальбуминемии [17].

Попытки применения ингибиторов протеинкиназы mTOR, контролирующей клеточный рост, основаны на данных о взаимодействии цитоплазматической части полицистина-1 и туберина, а также выраженной активации сигнального пути mTOR в эпителии, выстилающем кисты, снижении уровня цАМФ в клетке (исследования SIRENA; SUISSE).

\*\* В Государственном реестре лекарственных средств РФ препарат не зарегистрирован.

\*\*\* В Государственном реестре лекарственных средств РФ препарат не зарегистрирован.

Ингибиторы mTOR, эверолимус и сиролимус являются иммуносупрессорами; они дают выраженный антипролиферативный эффект, вызывают снижение темпов роста объема почек, но не влияют на СКФ (по данным двухлетнего наблюдения). Однако отсутствие статистической достоверности полученных результатов, выраженность побочных эффектов (например, нарастание протеинурии) ограничивают применение этих препаратов. В настоящее время проводится клиническое испытание эверолимуса у взрослых пациентов с АДПП, которым планируется или уже проведена трансплантация почек [7, 19].

С учетом низкой распространенности, тяжести течения и большой частоты неблагоприятных исходов разработаны единые экспертные рекомендации по диагностике и лечению АРПП у детей (2014) [39]. Согласно классификации S.M. Bonsib (2010) [10, 11] выделяют классический тип АРПП у новорожденных и детей грудного возраста и детский тип АРПП с фиброзом печени. Выживание новорожденного с классическим типом заболевания зависит от степени тяжести артериальной гипертензии, острого повреждения почек, респираторного дистресс-синдрома, который формируется на фоне гипоплазии легких (фенотип Поттера) и ограничения подвижности диафрагмы при резко выраженной нефромегалии, обусловленной кистозным расширением более 90% собирательных трубочек. При подозрении на классический тип АРПП (резко увеличенные гиперэхогенные почки и маловодие по данным УЗИ плода) или пренатальном молекулярно-генетическом подтверждении диагноза необходимо рассмотреть вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения, информировать родителей о прогнозе и тяжелых осложнениях.

Для повышения выживаемости детей с синдромом Поттера следует рассмотреть вопрос о веновенозной гемофильтрации, одно- или двусторонней нефрэктомии с последующим перитонеальным диализом [4, 39]. Однако нам не встретилось достоверных сообщений о положительном влиянии нефрэктомии на дыхательную функцию. В каждом случае решение принимается индивидуально [4, 17, 39]. Двусторонняя нефрэктомия у новорожденного с АРПП может привести к гипотензии в связи с развитием арениемии [39]. При классическом типе АРПП имеется высокий риск острого повреждения почек в неонатальном и грудном возрасте и исхода в хроническую болезнь почек в раннем возрасте, что требует своевременно начатой консервативной коррекции нарушенных гомеостатических функций почек, контроля нефрогенной артериальной гипертензии, определения показаний к началу заместительной почечной терапии.

При детском типе АРПП в клинической картине преобладают проявления фиброза (F1–F4 по METAVIR) и поликистоза печени, синдром пор-

тальной гипертензии и его осложнения (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, геморроидальных вен, гиперспленизм). Синдром портальной гипертензии с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка проявлялся меленой у 5 из 14 детей с АРПП, имеющих врожденный фиброз и поликистоз печени [14]. При детском типе АРПП в кистозный процесс вовлечено менее 60% канальцев. Это объясняет более позднее, чем при классическом типе АРПП, прогрессирование хронической болезни почек. Тяжесть детского типа заболевания определяется степенью фиброза печени и развитием острого повреждения почек с прогрессированием хронической болезни почек [40].

Обсуждается вопрос о возможной эффективности толваптана для лечения АРПП у детей. Ввиду того, что белки полицистины, ответственные за формирование АДПП и АРПП, находятся в сложном молекулярном взаимодействии, разработанные для АДПП методы лечения могут быть эффективными и на соответствующих стадиях хронической болезни почек при АРПП [4, 23]. К настоящему времени результаты клинического испытания толваптана в данной группе пациентов не опубликованы. Толваптан увеличивает выделение воды (акваретик) и эффективен при гипонатриемии. Этот положительный эффект антагонистов V2R может быть использован при асците на фоне цирроза печени [40]. Гипонатриемия часто (25%) встречается при АРПП и прогрессирует при низком поступлении в организм натрия, что необходимо учитывать при грудном вскармливании [41]. В связи с нарушением процесса концентрирования мочи у детей с АРПП отмечается высокий риск обезвоживания, особенно при патологической потере жидкости (лихорадка, рвота, понос). Ожидаемым является эффект снижения общего объема почек при АРПП на фоне приема толваптана [41], однако причиной гипонатриемии может быть не только избыток вазопрессина, но и тубулоинтерстициальные нарушения, при которых назначение антагониста V2R не показано [39]. В случае значительной полиурии для снижения риска дегидратации, уменьшения дистального выделения электролитов и воды целесообразно назначение тиазидных диуретиков [8, 17].

При АРПП артериальная гипертензия развивается у 80–100% детей и часто обуславливает необходимость назначения нескольких гипотензивных препаратов с первых месяцев жизни. У детей с артериальной гипертензией при АРПП редко подтверждается гиперренинемия. Однако препаратами выбора при лечении таких детей являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II [4, 17]. Кроме того, препараты этих групп способствуют снижению

экскреции альбумина с мочой и замедлению прогрессирования хронической болезни почек [17, 42].

Нередко нефро- и гепатоспленомегалия приводят к нарушению функции желудочно-кишечного тракта, затруднению кормления, отставанию в росте и развитии детей с АРПП. Учитывая нарушение всасывания жирорастворимых витаминов у детей с расширением внутрипеченочных желчных протоков, необходимо проводить соответствующую коррекцию. В связи с нарушением моторики желчного протока и снижением секреции солей желчи показано назначение желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота), которые способствуют улучшению пищеварения и обладают гепатопротекторными свойствами [17]. При прогрессировании портальной гипертензии регулярно (1 раз в 6–12 мес) должна проводиться эзофагогастродуоденоскопия с оценкой степени варикозного расширения вен пищевода и желудка, назначением неселективных бета-блокаторов [17], проведением лигирования вен для исключения возможности кровотечения. Предложен алгоритм ведения детей с острым повреждением почек, сочетающимся с хроническим заболеванием печени [40].

При терминальной стадии хронической болезни почек у детей грудного и раннего возраста с АРПП единственным долгосрочным методом заместительной почечной терапии остается перитонеальный диализ, который предпочтителен даже при нефро- и гепатоспленомегалии. Трансплантация почек повышает продолжительность и качество жизни пациентов. В литературе описаны случаи трансплантации почек при АРПП у детей с массой тела 7 кг [4]. При терминальной стадии почечной недостаточности в сочетании с печеночной недостаточностью у 10–30% детей с АРПП может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и почек. Однако до настоящего времени нет единого мнения о сроках и стратегии ее проведения, в каждом случае решение принимается индивидуально с учетом риска развития осложнений (сепсис, бактериальный холангит, острое повреждение почек) [3–4, 17, 43]. Описаны клинико-лабораторные факторы для последовательной и комбинированной почечно-печеночной трансплантации: тяжелое поражение печени с прогрессирующим нарушением функции в детском возрасте, с оценкой уровня альбумина, билирубина в крови в сочетании с резистентной к лечению портальной гипертензией/восходящим холангитом/зудом; наличие осложнений портальной гипертензии; наличие осложнений в виде поражения желчных протоков (холангит); цирроз печени, подтвержденный по данным биопсии; хроническая болезнь почек С5; наличие донора печени и почки [43].

Начаты клинические испытания эффективного и безопасного способа патогенетического лечения

поликистоза почек у детей и подростков. В настоящее время продолжается набор детей с АРПП в возрасте 5–12 лет на 1-й этап клинического испытания по безопасности и переносимости *тесеватиниба*; детей с АДПП старше 4 лет в группы международного клинического испытания по оценке эффективности и безопасности, а также изучению фармакокинетики и переносимости толваптана; детей старше 6 лет с АДПП в группу по исследованию лечебного эффекта куркумина при сосудистой дисфункции [6–8]. Нам встретилось описание единственного случая успешного применения толваптана у новорожденного с тяжелым течением АДПП. Прием препарата позволил провести коррекцию гипонатриемии и замедлить увеличение объема почек [44].

У пациентов детского возраста проводятся клинические испытания биомаркеров повреждения и характера цилиопатии при поликистозе почек [5–7]. Как уже отмечалось, АРПП отнесен к орфанным заболеваниям. Создание Международного многоцентрового регистра по изучению АРПП (AregPKD); регистра по трансплантации почек, печени, поджелудочной железы; ресурса печеночно-почечных фиброкистозных заболеваний (UAB HRFD) позволит обобщить сведения об особенностях течения, результатах лечения и исходах заболевания [6–7, 26, 28].

Научный интерес представляет исследование по описанию клинико-молекулярной характеристики течения АДПП у подростков в отсутствие мутаций генов *PKD1* и *PKD2* [6, 7]. Доказано положительное влияние статинов при дисфункции эндотелия и гипертрофии левого желудочка. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического испытания правастатина у детей старше 8 лет и подростков с АДПП отмечен положительный эффект от приема препарата в виде уменьшения общего объема почек, индекса массы левого желудочка и микроальбуминурии. Однако назначение правастатина с целью лечения поликистоза почек у детей и подростков не одобрено FDA [45].

## Заключение

На современном этапе развития педиатрической нефрологии продолжают поиск и внедрение новых и безопасных методов лечения, направленных на снижение темпов роста кист и прогрессирования почечной недостаточности, позволяющих улучшить прогноз при АДПП и АРПП у детей и подростков. Опубликованы результаты клинических испытаний антагонистов рецептора V2 вазопрессина (толваптан, ликсиваптан), ингибитора мульткиназы (*тесеватиниб*), аналогов соматостатина (ланкреотид, октреотида), статинов (правастатина), ингибиторов mTOR (эверолимус, сиролимус), метформина у пациентов с АДПП и АРПП.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Игнатова М.С., Длин В.В. Роль генетики в развитии детской нефрологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(3): 6–9. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Role of genetics in the development of pediatric nephrology. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(3): 6–9. (in Russ)]
- Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Modern possibilities of hereditary diseases treatment in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(4): 6–14. (in Russ)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
- Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. Front Pediatr 2018; 5:221–234. DOI: 10.3389/fped.2017.00221
- Bergmann C., Guay-Woodford L.M., Harris P.C., Horie S., Peters D.J. M., Torres V.E. Polycystic kidney disease. Nature Reviews Disease Primers 2018; 4(1): 50–74. DOI: 10.1038/s41572-018-0047-y
- Aymé S., Bauerenhauer D., Day S., Devuyt O., Guay-Woodford L. M., Ingelfinger J.R. et al. Common Elements in Rare Kidney Diseases: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Intern 2017; 92(4): 796–808. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.018
- The National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov> (ссылка активна на 20.12.2018).
- Polycystic Kidney Disease foundation. <https://pkdcure.org>. Ссылка активна на 20.12.2018.
- Patil A., Sweeney Jr. W.E., Avner E.D., Pan C. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: X. Li (ed.). Polycystic Kidney Disease. Codon Publications, Brisbane, Australia, 2015; 21–60. DOI: 10.15586/codon.pkd.2015
- Harutyunyan S., Andreeva E., Savenkova N., Larionova V., Leviashvili G. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Pediatr Nephrol 2011; 26(9): 1691.
- Bonsib S.M. The Classification of Renal Cystic Diseases and Other Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. Arch Pathol Lab Med 2010; 134 (4): 554–567. DOI: 10.1043 / 1543-2165-134-4.554
- 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 children (literature review). Nephrology 2012; 16 (3/2): 34–47. (in Russ)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47
- Андреева Э.Ф. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. Нефрология 2016; 20(3): 60–68. [Andreeva E.F. The follow-up of children and adolescents with polycystic kidney disease. Nephrology 2016; 20(3): 60–68. (in Russ)]
- Online Mendelian Inheritance in Man. <http://omim.org> (ссылка активна на 20.12.2018).
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Тилуш М.А., Наточина Н.Ю., Дюг И.В. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. Педиатр 2016; 7(4): 45–49. [Andreeva E.F., Savenkova N.D., Tیلуш M.A., Natochina N.Y., Dug I.V. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. Pediatr 2016; 7(4): 45–49. (in Russ)].
- Lu H., Galeano M.C.R., Ott E., Kaeslin G., Kausalya P.J., Kramer C. et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nature Genet 2017; 49(7): 1025–1034. DOI: 10.1038 / ng.3871
- Арутюнян С.С., Савенкова Н.Д. Характеристика почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей. Нефрология 2013; 17(3): 60–67. [Arutyunyan S.S., Savenkova N.D. Characteristics of renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. Nephrology 2013; 17(3): 60–67. (in Russ)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-60-67
- Sweeney Jr.W.E., Gunay-Aygun M., Patil A., Avner E.D. Childhood Polycystic Kidney Disease In: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa, F. Emma, S.L. Goldstein (eds). Pediatric Nephrology, 7nd ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1103–1153. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0
- Polycystic Kidney Disease Outcomes Consortium. Qualification of Total Kidney Volume as a Prognostic Biomarker for use in Clinical Trials Evaluating Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Final Briefing Book, 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Ссылка активна на 20.12.2018.
- Riella C., Czarnecki P.G., Steinman T.I. Therapeutic Advances in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. Nephron Clin Pract 2014; 128: 297–302. DOI: 10.1159/000368244
- Xue C., Zhou C.-C., Wu M., Mei C.-L. The Clinical Manifestation and Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in China. Kidney Dis 2016; 2(3): 111–119. DOI: 10.1159/000449030
- Reddy B.V., Chapman A.B. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2016; 32(1): 31–42. DOI: 10.1007/s00467-016-3364-y
- Савенкова Н.Д. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(4): 43–48. [Savenkova N.D. Renal Arterial Hypertension in children and adolescents: causes, classification, diagnosis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(4): 43–48. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48
- Sweeney Jr.W.E., Avner E.D. Emerging Therapies for Childhood Polycystic Kidney Disease. Front Pediatr 2017; 5: 77. DOI: 10.3389/fped.2017.00077
- Mangolini A., Stephanis L., Aguiari G. Role of calcium in polycystic kidney disease: From signaling to pathology. World J Nephrol 2016; 5(1): 76–83. DOI: 10.5527/wjn.v5.i1.76
- Папиз С.В., Длин В.В., Виноградова Т.В., Леонтьева И.В., Тутельман К.М., Фолин Д.К. и др. Роль профиброгенных цитокинов в прогрессировании почечного и сердечно-сосудистого повреждения у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(3): 91–98. [Papizh S.V., Dlin V.V., Vinogradova T.V., Leont'eva I.V., Tutel'man K.M., Fomin D.K. et al. The role of profibrogenic cytokines in the progression of renal and cardiovascular damage in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(3): 91–98. (in Russ)]
- Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood. Network for Early Onset Cystic Kidney Diseases-A Comprehensive Multidisciplinary Approach to Hereditary Cystic Kidney Diseases in Childhood. Front Pediatr 2018; 6: 24. DOI: 10.3389/fped.2018.00024
- Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C., Cetiner M., Habbig S., Haffner D. et al. Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases. JAMA Pediatr 2018; 172(1): 74–86. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938

28. Ebner K., Schaefer F., Liebau M.Ch., the ARegPKD Consortium. Recent Progress of the ARegPKD Registry Study on Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr* 2017; 5: 18–23. DOI: 10.3389/fped.2017.00018
29. Игнатова М.С., Кирилина С.А., Длин В.В. Агапов Е.Г., Нигежгородцева Т.В. Способ лечения детей с поликистозной болезнью почек. Патентный поиск в РФ: новые патенты, заявки на патент библиотека патентов на изобретения. [Ignatova M.S., Kirilina S.A., Dlin V.V. Agapov E.G., Nizhegorodceva T.V. A method of treating children with polycystic kidney disease. Patent search in Russia: new patents, patent applications library patents for inventions. (in Russ)] <http://www.freepatent.ru/patents/2316322>. (Ссылка активна на 20.12.2018).
30. Padovano V., Podrini C., Boletta A., Caplan M.J. Metabolism and mitochondria in polycystic kidney disease research and therapy. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(11): 678–687. DOI: 10.1038/s41581-018-0051-1
31. Janssens P., Weydert C., De Rechter S., Wissing K.M., Liebau M.C., Mekahli D. Expanding the role of vasopressin antagonism in polycystic kidney diseases: From adults to children? *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3): 395–408. DOI: 10.1007/s00467-017-3672-x
32. Casteleijn N.F., Blais J.D., Chapman A.B., Czerwiec F.S., Devuyt O., Higashihara E. et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(2): 210–219. DOI: 10.1053/ajkd.2016.08.028
33. Morimoto K., Akai Y., Matsui M., Yano H., Tagawa M., Samejima K. et al. Acute pulmonary thromboembolism occurring during treatment with tolvaptan in a patient with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *CEN Case Reports* 2017; 6(1): 61–65. DOI: 10.1007/s13730-016-0245-y
34. Irazabal M.V., Rangel L.J., Bergstralh E.J., Osborn S.L., Harmon A.J., Sundsbak J. L. et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2014; 26(1): 160–172. DOI: 10.1681/asn.2013101138
35. Gansevoort R.T., Arici M., Benzing T., Birn H., Capasso G., Covic A. et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA working groups on inherited kidney disorders and European renal best practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 337–348. DOI: 10.1093/ndt/gfv456
36. Gevers T.J.G., Hol J.C., Monshouwer R., Dekker H.M., Wetzel J.F.M., Drenth J.P.H. Effect of lanreotide on polycystic liver and kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver Int* 2014; 35(5): 1607–1614. DOI: 10.1111/liv.12726
37. Hogan M.C., Masyuk T.V., Page L.J., Kubly V.J., Bergstralh E.J., Li X. et al. Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(6): 1052–1061. DOI: 10.1681/asn.2009121291
38. Pisani A., Sabbatini M., Imbriaco M., Riccio E., Rubis N., Prinster A. et al. Long-term effects of octreotide on liver volume in patients with polycystic kidney and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(7): 1022–1030. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.12.049
39. Guay-Woodford L.M., Bissler J.J., Braun M.C., Bockenhauer D., Cadnapaphornchai M.A., Dell K.M. et al. Consensus Expert Recommendations for the Diagnosis and Management of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Report of an International Conference. *J Pediatr* 2014; 165(3): 611–617. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.015
40. Deep A., Saxena R., Jose B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 45–59. DOI: 10.1007/s00467-018-3893-7
41. Bockenhauer D. Hyponatremia and cyst growth in neonatal polycystic kidney disease: a case for aquaretics? *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 721–723. DOI: 10.1007/s00467-017-3578-7
42. Абеуова Б.А., Нигматуллина Н.Б., Алтынова В.Х., Ахмадьяр Н.С. Клинический протокол диагностики и лечения. Кистозная болезнь почек у детей. МЗ Республики Казахстан, протокол №10 от 4 июля 2014 года. [Abeuova B.A., Nigmatullina N.B., Alty'nova V.X., Akhmad'yar N.S. Clinical diagnosis and treatment protocol. Cystic kidney disease in children. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, protocol № 10 dated July 4, 2014. (in Russ)] <https://docplayer.ru/36612925-Klinicheskiy-protokol-dagnostiki-i-lecheniya-kistoznaya-bolezni-pochek-u-detey>. (Ссылка активна на 20.12.2018).
43. Grenda R., Kaliciński P. Combined and sequential liver–kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(12): 2227–2237. DOI: 10.1007/s00467-017-3880-4
44. Gilbert R.D., Evans H., Olalekan K. Tolvaptan treatment for severe neonatal autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 893–896. DOI: 10.1007/s00467-017-3584-9
45. Cadnapaphornchai M.A., George D.M., McFann K., Wang W., Gitomer B., Strain J.D. et al. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(5): 889–896. DOI: 10.2215/cjn.08350813

Поступила: 22.12.18

Received on: 2018.12.18

**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.