

# АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

**М.Е. Аксенова, к. м. н., О.В. Катыева, врач-педиатр, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва**

**Ключевые слова:** дети, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, диагностика  
**Keywords:** children, autosomal recessive polycystic kidney disease, diagnosis

По данным регистра Европейской ассоциации педиатров-нефрологов, кистозные болезни почек обуславливают развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности у 10% детей младше 15 лет [1]. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь (MIM#263200) встречается с частотой около 1 на 20 000 новорожденных [2, 3]. Гетерозиготное носительство мутантного гена определяется у каждого 70-го в популяции, что соответствует риску встречи двух гетерозиготных носителей – 1 на 5000 [3]. Этот факт может объяснить достаточно высокую частоту семейных случаев аутосомно-рецессивной поликистозной болезни. Так, по данным С. Bergmann и соавт. (2005), в 49 (38,8%) из 126 семей родные сибсы имели аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь, при этом родственный брак отмечался только в 3 семьях [3]. В целом около 9% больных данной выборки (17 из 186 детей) были рождены в родственных браках.

Развитие болезни связано с мутацией гена PKHD1 (polycystic kidney and hepatic disease; хромосомная локализация 6p12.3-p12.2), приводящей к полному отсутствию синтеза или синтезу неполноценного белка фиброцистина. Фиброцистин – один из рецепторных белков первичных цилий, образующий комплекс с полицистинами 1-го и 2-го типа. Протеин экспрессируется в эпителии собирательных канальцев почек, протоков печени и поджелу-

дочной железы. Ген PKHD1 имеет 86 экзонов, кодирующих белок, включающий 4070 аминокислот. В настоящее время диагностировано более 305 разных мутаций гена аутосомно-рецессивной поликистозной болезни (<http://www.humgen.rwth-aachen.de>), в трети случаев мутации имеют уникальный внутрисемейный характер. В европейской популяции чаще всего определяется миссенс-мутация в 3-м экзоне гена PKHD1 (T36M), которая

выявляется у 17% больных. Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами. Такая генетическая гетерогенность болезни обуславливает трудоемкость и высокую стоимость молекулярно-генетической диагностики, трудности определения генотип-фенотипических корреляций и возможности прогнозирования течения болезни в зависимости от характера мутации.

Для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни характерно сочетанное поражение почек и печени разной степени выраженности. В почках отмечается веретенообразное расширение собирательных канальцев практически всех нефронов, что приводит к постепенному снижению почечных функций, способствует развитию инфекции мочевой системы и нефролитиаза. Степень вовлечения почек в патологический процесс варьирует от сегментарного поражения медуллярного слоя, при котором почки имеют практически нормальную ультразвуковую картину, до диффузного изменения медуллярного слоя с вовлечением почечной коры. В последнем случае отмечается значительное увеличение размеров почек, гиперэхогенность и нарушение дифференцировки почечной паренхимы, в которой могут выявляться макрокисты (рис. 1).

Поражение печени при данном заболевании обусловлено нарушением ремоделирования дуктальной пластины печени с дисгенезией портальной триады в период эмбриогенеза. Это приводит к персистенции большого количества эмбриональных расширенных билиарных протоков, нарушению формирования ветвей портальной вены и избыточному перипортальному фиброзу (рис. 2).

До 1995 года аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь диагностировалась перинатально (внутриутробно и в первые 30 дней жизни детей) у 1/5 больных на основании наличия олигогидрамниона, выраженной нефромегалии и вторичной гипоплазии легких с развитием легочного «дистресс-синдрома» после рождения [3, 5, 6]. У детей в большинстве случаев заболевание выявлялось до 5-летнего возраста

в связи с наличием пальпируемого образования брюшной полости, артериальной гипертензии или развитием осложнений

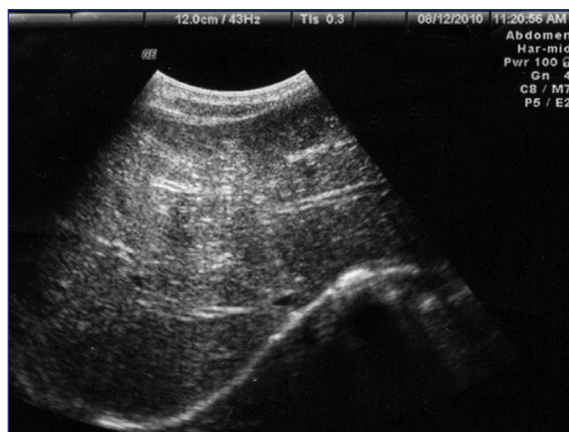
*Рисунок 1*

**Данные ультразвукового исследования почек больного С., 7 лет, с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью. Типичные для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни нефромегалия, гиперэхогенность паренхимы почек и множественные мелкие кисты.**



*Рисунок 2*

**Данные ультразвукового исследования больного С., 7 лет, с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью. Типичные для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни гиперэхогенность паренхимы печени и усиление эхосигнала от перипортальных зон.**



болезни – инфекции мочевой системы, портальной гипертензии.

Скринирующее ультразвуковое исследование плода позволило повысить пренатальную диагностику аутосомно-рецессивной поликистозной болезни с 5,6% до 45,8%, а улучшение качества интенсивной терапии и выхаживания новорожденных способствовало снижению перинатальной смертности [5], на долю которой приходится более половины смертности этих пациентов.

Диагноз «аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь» традиционно ставится на основе критериев K. Zerres [6], модифицированных в некоторых клинических центрах. Для постановки диагноза достаточно наличие типичных изменений почек при визуализирующих методах исследования в виде нефромегалии, гиперэхогенности и нарушения дифференцировки почечной паренхимы в сочетании хотя бы с одним из признаков: патологоанатомическое подтверждение диагноза у больного sibsa, отсутствие кистоза почек при ультразвуковом обследовании родителей в возрасте старше 30 лет, наличие фиброза печени (подтвержденного клинически или гистопатологически), родственный брак. Данные критерии позволяют поставить диагноз в абсолютном большинстве случаев аутосомно-рецессивной поликистозной болезни. Так, только у 6 (3,6%) из 164 детей [3] и у 5 (6,4%) из 78 детей [7], клинически соответствовавших критериям заболевания по K. Zerres, не было выявлено мутации гена PKHD1. По данным других исследований, в 15–20% случаев клинически диагностированной аутосомно-рецессивной поликистозной болезни не выявляются мутации гена PKHD1, что заставляет думать о наличии фенкопий заболевания [6]. Фенотип, характерный для аутосомно-рецессивной поликистозной болезни, был описан при генетически подтвержденном синдроме Меккеля (MKS3) [8] и внутриутробном дебюте аутосомно-доминантной поликистозной болезни I-го типа [9].

Артериальная гипертензия – один из ранних и постоянных симптомов аутосомно-

рецессивной поликистозной болезни. В отличие от других врожденных и наследственных болезней почек, при которых повышение артериального давления отмечается на стадии формирования почечной недостаточности, при данном заболевании наличие артериальной гипертензии не зависит от функции почек. У 1/5 больных артериальная гипертензия имеется уже при рождении, и частота ее увеличивается с возрастом.

Генез артериальной гипертензии при рассматриваемом заболевании окончательно не ясен. B. Kaplan и соавт. [10] показали, что у больных с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью отмечаются низкий уровень ренина крови, гиперволемия, нередко в сочетании с гипонатриемией. На основе этого было предположено, что артериальная гипертензия связана с нарушением реабсорбции натрия в расширенных собирательных канальцах почек с формированием гиперволемии. Подтверждает данную гипотезу исследование L.M. Guay-Woodford и соавт., продемонстрировавшее гипонатриемию у 96% новорожденных с ранним развитием артериальной гипертензии [5].

Артериальная гипертензия при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни обычно трудно корректируется медикаментозно у детей младшего возраста и становится менее тяжелой с течением времени. Наличие системной артериальной гипертензии – неблагоприятный прогностический фактор течения заболевания: отражает ли артериальная гипертензия степень вовлечения почек в патологический процесс или способствует более быстрому снижению почечных функций – окончательно не ясно.

Считается, что поражение печени в той или иной степени имеют все больные с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью. Выявляется оно, как правило, на 2–3-й декаде жизни. Мультицентровые исследования показывают, что гепатомегалия и расширение внутриспеченочных желчных протоков (синдром Кароли) имеют почти половина больных, спленомегалию и портальную гипертен-

зию – более трети [3, 4, 13]. Частота поражения печени увеличивается с возрастом: от 15% (M=2,8 года) до 35% (M=8,2 года).

В настоящее время для диагностики степени гепатофиброза в клинической практике используется неинвазивный метод – печеночная эластография, результаты которой коррелируют с клинико-лабораторными и морфологическими показателями, отражающими степень поражения печени [12]. Для выявления портальной гипертензии в плановое обследование больных с поликистозной болезнью аутосомно-рецессивного типа рекомендуется включать ЭхоКГ с прицельным исследованием трикуспидального клапана и измерение уровня сатурации кислорода крови.

Хотя перипортальный фиброз печени является одним из диагностических критериев аутосомно-рецессивной поликистозной болезни, при проведении дифференциального диагноза необходимо помнить, что существует огромная группа фиброкистозных заболеваний, при которых фиброз печени сочетается с поликистозом почек [13, 14].

В литературе не упоминается о характере поражения поджелудочной железы при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни, хотя фиброцистин экспрессируется в протоках этого органа. Возможно, это связано с незначительным влиянием панкреатических изменений на прогноз больных.

В целом аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь имеет неблагоприятный прогноз. Более четверти больных погибает в детском возрасте. Основная смертность приходится на раннее детство, включая перинатальный период (70,9%) и 1 год жизни (18,2%) [3]. Основные причины перинатальной смертности – дыхательная недостаточность вследствие гипоплазии легких, сепсис, реже – почечная недостаточность. В то же время у больных, переживших 1-й месяц жизни, однолетняя и пятилетняя выживаемость составляет около 90% [5].

Данные исследований показывают, что нефрологический прогноз зависит от возраста манифестации заболевания. При наличии пери-

натальных проявлений болезни (олигогидрамнион, синдром Поттера, дыхательная недостаточность) терминальная хроническая почечная недостаточность формируется к 11 годам у 1/4 и к 17 годам – у 1/2 пациентов. У половины больных с более поздней клинической манифестацией терминальная хроническая почечная недостаточность формируется к 35 годам жизни [5], десятилетняя почечная выживаемость составляет 71%, а 20-летняя – 42% [3].

К прогностически неблагоприятным признакам болезни относится увеличение объема почек [7], отражающее степень вовлечения почечной паренхимы в патологический процесс: почечная недостаточность отмечается у пациентов с объемом почек более 900 мл/1,73 м<sup>2</sup> (норма для взрослого человека – 202±36 мл).

Кроме того, как и при других хронических болезнях почек, при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни гломерулярная функция напрямую связана со снижением осмолярности мочи.

Терапия заболевания носит симптоматический характер. Трансплантация почек является терапией выбора при развитии терминальной хронической почечной недостаточности. Выживаемость почечного трансплантата соответствует таковой при других хронических болезнях почек, но смертность в 2/3 случаев обусловлена септическими осложнениями, вероятно, на фоне рецидивирующих холангитов. Кроме того, пациенты с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью в посттрансплантационный период имеют повышенный риск развития холангиокарциномы. Поэтому больным с осложненной портальной гипертензией и рецидивирующими холангитами рекомендуется проведение комбинированной трансплантации печени и почек. Важно помнить, что пациенты с портальной гипертензией и гиперспленизмом составляют группу риска по вторичному иммунодефициту, а значит, должны быть вакцинированы в полном объеме.

В настоящее время ведутся поиски патогенетической терапии аутосомно-рецессивной поликистозной болезни. В небольших по объему клинических исследованиях показа-

на эффективность препаратов соматостатина (окреотида) и блокаторов рецепторов вазопрессина 2-го типа (толваптана), экспериментально – ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста [2, 4]. Планируются дальнейшие клинические испытания указанных препаратов.

Таким образом, данные литературы показывают, что аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь характеризуется клинической и прогностической гетерогенностью. Фенотипические особенности болезни могут не только быть связаны с характером мутации гена PKHD1, но и определяться влиянием других генов и средовых факторов. Больные, пережившие неонатальный период, имеют относительно благоприятный прогноз: 50%-я почечная выживаемость составляет 35 лет. Неблагоприятный исход можно ожидать у пациентов с перинатальной манифестацией заболевания, выраженной нефромегалией (объем почек более 1 л / 1,73 м<sup>2</sup>). Хотя патология печени при аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек редко имеет манифестное течение у детей, она может определять витальный прогноз больных. Учитывая распространенность носительства мутантного гена в популяции, риск развития семейных случаев аутосомно-рецессивной поликистозной болезни в неродственных браках достаточно высокий. 

#### Список литературы:

1. ESPN/ERA-EDTA Registry. <http://www.espn-reg.org>
2. Halvorson C.R., Bremmer M.S., Jacobs S.C. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis and treatment // Intern. J. Nephrol. Renovascular. Disease, 2010; 3: 69–83.
3. Bergmann C., Senderek J., Ellenwindelen F. et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney International, 2005; 67: 829–848.
4. Gunay-Aygun M., Avner E.D., Bacallo R.L. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of health office of rare diseases conference // J. Pediatr., 2006; 149: 2: 159–164.
5. Guay-Woodford L.M., Desmond R.A. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America Pediatrics, 2003; 111: 1072–1079.
6. Zerres K., Rudnik-Schoneborn S., Deget F. et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr., 1996; 85: 437–445.
7. Gunay-Aygun M., Font-Montgomery E., Lukose L. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2010; 5: 972–984.
8. Gunay-Aygun M., Parisi M.P., Doherty D. et al. MKS3-related ciliopathy with features of autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis, and Joubert syndrome // J. Pediatr., 2009; 155: 386–392.
9. Vujic I.S., Heyer C.M., Ars E. et al. Incompletely penetrant PKD-1 alleles mimic the renal manifestation of ARPKD // J. Am. Soc. Nephrol., 2010; 21: 1097–1102.
10. Kaplan B., Fay J., Shah V. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Pediatr. Nephrol., 1989; 3: 43–49.
11. Turkbey B., Ocak I., Daryanani K. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). Pediatr. Radiol., 2009; 39: 2: 100–111.
12. Foucer J., Chanteloup E., Vergniol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study. Gut 2006; 55: 403–408.
13. Obrein K., Font-Montgomery E., Lukose L. et al. Congenital hepatic fibrosis and portal hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2011; 5: 18–26.
14. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet., 2009; 151C: 4: 296–306.