

© С.С.Арутюнян, Н.Д.Савенкова, В.И.Ларионова, 2010  
УДК 616.61-006.2

*С.С. Арутюнян<sup>1</sup>, Н.Д. Савенкова<sup>1</sup>, В.И. Ларионова<sup>2</sup>*

## АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

*S.S. Arutyunyan, N.D. Savenkova, V.I. Larionova*

## AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN AND ADULTS

<sup>1</sup>Кафедра факультетской педиатрии, <sup>2</sup>лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

### РЕФЕРАТ

Данный обзор является обобщением современных представлений о генетике, механизмах развития, клинике, диагностике аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП). Представлены количественная и качественная характеристика мутаций в генах, ответственных за развитие заболевания, новейшие критерии УЗИ-диагностики АДПП, препараты для патогенетической терапии АДПП, которые проходят III фазу контролируемых клинических исследований.

**Ключевые слова:** аутосомно-доминантный поликистоз почек, полицистин 1, полицистин 2.

### ABSTRACT

This review is a conclusion of up-to-date conceptions about genetics, mechanisms of development, clinical features and diagnostics of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). The quantitative and qualitative description of mutations in causative genes, novel criteria for ultrasound diagnostics of ADPKD and agents for pathogenetic therapy of ADPKD, which are under phase III controlled clinical trials are presented.

**Key words:** autosomal dominant polycystic kidney disease, polycystin 1, polycystin 2.

Целью данного обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений о клинико-генетических особенностях аутосомно-доминантного поликистоза почек.

Поликистозная болезнь почек (Polycystic kidney disease) включает в себя все случаи образования множественных кист в паренхиме обеих почек. По типу наследования различают аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП-ОММ 601313 и 613095) и аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП-ОММ 263200) [1–3]. АДПП – одно из самых распространённых наследственных заболеваний почек, характеризующееся возраст-зависимым развитием множественных кист в обеих почках, приводящим к нефромегалии и почечной недостаточности. Частота встречаемости колеблется в пределах 1:400–1:1000 живорожденных [4], что составляет примерно 12,5 миллионов больных во всем мире.

**Генетика АДПП.** АДПП генетически гетерогенен, в 85% случаев он обусловлен мутацией гена PKD1 (ММ 601313), в 15% – гена PKD2 (ММ

173910). Предполагалось также существование третьего гена АДПП, но, согласно последним исследованиям, это маловероятно [5]. Описаны случаи транс-гетерозиготного наследования с мутациями в обоих генах, которые протекают тяжелее, и все же больные достигают зрелого возраста, но гомозиготные мутации, как PKD1, так и PKD2, не совместимы с жизнью [6].

PKD1 – довольно большой по размеру (52 Kb) ген, состоящий из 46 экзонов, длина кодируемой транскрипты ≈ 14 Kb, расположение – 16p13,3. Известно, что три четверти 5' конца гена (экзоны 1–33) повторяются приблизительно 6 раз на той же хромосоме 16, в виде высокомолекулярных (с идентичностью в ≈ 95%) псевдогенов, что усложняет генетическое тестирование PKD1 [7]. PKD2 (≈ 68 Kb) ген расположен на хромосоме 4 (4q21–q23). Он состоит из 15 экзонов, у него нет высокомолекулярных псевдогенов, длина кодируемой транскрипты – 5,4 Kb.

Продуктами генов PKD1 и PKD2 являются белки полицистин 1 (ПЦ1) и полицистин 2 (ПЦ2) соответственно. ПЦ1 и ПЦ2 являются представителями семейства TRP (transient receptor potential) ионных каналов, поэтому также называются TRPP1

Савенкова Н.Д. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; E-mail: h.s.s@mail.ru

(Transient Receptor Potential Polycystic1) и TRPP2 (Transient Receptor Potential Polycystic2). ПЦ2 – более типичный представитель этого семейства ионных каналов, а ПЦ1 – далекий гомолог TRP [8]. ПЦ1 – мембранный гликопротеин, который состоит из 4303 аминокислот (АК), имеет структуру рецептора или молекулы адгезии и содержит: внеклеточный NH<sub>2</sub>-концевой домен (~ 3074 АК), цитоплазматический COOH-концевой домен (~197АК) и 11 трансмембранных доменов (1032АК). В С-концевом домене находится биспиральный участок, с помощью которого он взаимодействует с С-концевым участком ПЦ2. Предполагают, что ПЦ1 и ПЦ2 представляют из себя сигнальный комплекс рецептора и ионного канала [9]. ПЦ1 представлен в почках, мозге, сердце, костях, мышцах и бронхах [10]. Его экспрессия в почках, по-видимому, имеет возраст-зависимый характер, с максимальной концентрацией в позднем фетальном и раннем неонатальном периодах; после рождения экспрессия ПЦ1 резко снижается. Основной синтез в почках ПЦ1 происходит в эпителии дистальных канальцев и собирательной системы. Следует заметить, что кисты при АДПП в большинстве случаев развиваются именно из собирательной системы. В основном ПЦ1 обнаруживается на латеральных мембранах клеток – в местах межклеточных соединений, в первичных ворсинках и в десмосомах [11].

ПЦ2 (968АК) – неселективный катионный канал, проницаемый для Ca<sup>2+</sup>. Он состоит из цитоплазматических N- и С-концевых участков и 6 трансмембранных сегментов. Между пятым и шестым сегментами находится предполагаемая щель для прохода ионов [12]. ПЦ2 представлен в почках, сердце, яичниках, яичках, гладкой мускулатуре сосудов и в тонкой кишке. В почках выявляется во всех отделах нефрона, за исключением тонкой части петли Генле и клубочка, более выражен в дистальных отделах. В основном ПЦ2 локализован в первичных ворсинках почечной ткани, в мембране эндоплазматического ретикулума. В отличие от ПЦ1, экспрессия ПЦ2 относительно устойчива на протяжении жизни [13].

Примечательно, что кисты при АДПП развиваются фокально, в этот процесс вовлекается только 5% нефронов. Для объяснения этого факта предложена гипотеза «двойного поражения» («two-hit hypothesis») [14]. Согласно этой гипотезе, «первым поражением» является генеративная мутация в одной из двух копий (аллелей) PKD1 или PKD2. Этого недостаточно, чтобы данная клетка превратилась в кистозную, так как второй аллель функционирует нормально. Киста образуется, только

когда в данной клетке возникает соматическая мутация второй «нормальной» аллели – «второе поражение». Это подтверждается обнаружением соматических мутаций в генах PKD1 и PKD2 в тканях почки и печени больных с АДПП. Этот феномен называется также «потеря гетерозиготности» (loss of heterozygosity-LOH). Доказано, что при таком механизме развития кист необязательно полное отсутствие белка полицистина. Описано развитие кист как при низкой, так и чрезмерной экспрессии полицистина [15,16]. В последнее время появилось много данных, которые не позволяют объяснять фокальное развитие кист только «two hit»-механизмом. Возможно, существует добавочный пусковой фактор. Предполагают, что таковым может являться высокий пролиферативный потенциал отдельных участков почки в различные периоды развития [17].

**Генное воздействие на фенотип АДПП.** АДПП1 (мутация в гене PKD1) протекает тяжелее, чем АДПП2 (мутация в гене PKD2). Все публикации о случаях АДПП с ранним началом, для которых известен причинный ген, связаны с PKD1. Распространённость гипертензии в 4 раза больше в популяции с АДПП1, инфекции мочевыводящих путей и гематурия также чаще обнаруживаются при этом типе. Больные с АДПП1 достигают терминальной почечной недостаточности на 20 лет раньше – в 53 года при АДПП1 и в 69,1 года – при АДПП2 (оба значительно отличаются от популяции – 78 лет) [18]. В связи с этой разницей процентное соотношение АДПП2 с годами растёт: 39,1% больных, достигших терминальной стадии ХБП после 63 лет, имеют PKD2-мутацию [19]. По мнению М. Баруа и соавт. (2009) по тяжести заболевания можно предсказать, какой ген вовлечен в развитие заболевания: если в семье есть больной с АДПП, у которого развилась терминальная почечная недостаточность до 55 лет, то высока вероятность наличия мутации в PKD1-гене, если же – после 70 лет, то – в PKD2-гене [20]. Частота внутривисцеральных аневризм (ВЧА) и тяжелого поликистозного поражения печени приблизительно равна при АДПП1 и АДПП2. Доказано, что в одном и том же возрасте при АДПП1 размер почек намного больше, чем при АДПП 2, а большой объем почек сопряжен с быстрым прогрессированием заболевания. Тяжесть АДПП1 объясняется тем, что больше кист возникает на более раннем этапе развития болезни, а не потому, что уже существующие кисты быстрее увеличиваются в размере. Следовательно, процесс цистогенеза состоит из ген-зависимого этапа развития кист и ген-независимого этапа увеличения кист. Выявлено также,

Таблица 1  
**Количественное соотношение разных видов патогенных мутаций в генах PKD1 и PKD2** [составлено по данным ADPKD Mutation Database [<http://pkdb.mayo.edu>] (2007)]

Ген	PKD1		PKD2	
	Явно патогенные	Вероятно патогенные	Явно патогенные	Вероятно патогенные
Общее количество патогенных мутаций	436		115	
Тип мутаций	308	128	97	18
frameshift	134	-	50	-
nonsense	110	-	30	-
splice	32	13	14	3
deletions and large deletions	27	20	2	4
insertions	3	2	1	1
substitutions	2	93	-	11
large duplication	1	-	-	-

что при АДПП2 есть половые различия в сроках достижения терминальной стадии ПН: у мужчин – в среднем 68,1 года, у женщин – 76, а при АДПП1 различия не отмечены [21]. На сегодняшний день известно 836 мутаций гена PKD1 и 139 мутаций гена PKD2, из которых патогенны 436 и 115 соответственно (табл. 1).

Количественное распределение мутаций по длине генов неравномерно – больше всего мутаций зарегистрировано в экзонах 5, 15, 44, 45 и 46 в PKD1 и в экзонах 1 и 6 в PKD2 (табл. 2 и 3).

Известно, что от позиции мутации в гене PKD1 зависит тяжесть заболевания: 5'-локализация мутаций приводит к развитию терминальной стадии почечной недостаточности на 3 года ранее, чем 3'-локализация (53 и 56 лет, соответственно), однако прямая зависимость от типа мутации не установлена. Известно также, что пациенты с 5'-концевыми мутациями более склонны к внутречерепным аневризмам (ВЧА), в особенности те, у кого отмечались геморрагические инсульты до 40-летнего возраста или семейная отягощенность по данной патологии [22].

**Модифицирующие факторы.** При АДПП наблюдается значительная внутрисемейная вариабельность симптомов заболевания. Терминальная стадия ХПН у детей может развиваться как на 26,3 года ранее, так и на 27,2 года позже по сравнению со своими родителями. Возраст достижения терминальной стадии ХПН у родных братьев и сестер значительно варьирует по сравнению с аналогичными данными у монозиготных близнецов, что говорит в пользу генетической обусловленности. Описан случай с дизиготными близнецами, когда у одного из них отмечено раннее начало заболевания, а у другого – более типичное для АДПП течение [23]. Есть много исследований, ка-

сающихся воздействия генов-кандидатов. Тазон-Вега и соавт. (2007) опубликовали результаты исследования, целью которого являлось выявление ассоциации полиморфизма семи генов-кандидатов (NOS3-синтаза эндотелиального оксида азота, ACE-ангиотензин-превращающий фермент, TGF $\beta$ -фактор роста опухоли  $\beta$ 1, BDKRB1 и BDKRB2- рецепторы брадикинина 1 и 2, EGFR-рецептор фактора эпидермального роста и PKD2) с возрастом развития терминальной стадии

ХПН у 355 пациентов из 131 семьи с АДПП1. Не установлена значительная связь прогрессирования заболевания с каким-либо из них [24].

**Роль негенетических факторов.** Очевидно, что на проявления АДПП воздействуют и негенетические факторы. Об этом свидетельствует, например, тот факт, что кистозное поражение печени тяжелее протекает у женщин, особенно у тех, кто принимал гормональные контрацептивы, замещающую эстрогенную терапию, и у кого в анамнезе многократные беременности. Считают, что у мужчин при АДПП скорость увеличения размера кист выше, чем у женщин, и терминальная стадия ХПН при АДПП2 возникает раньше у мужчин, что говорит о роли половых гормонов, способных изменить течение болезни. Доказано, что кофеин может повышать продукцию cAMP в кистобразующих клетках, тем самым стимулируя пролиферацию и секрецию жидкости [25]. Курение также является фактором риска более быстрого прогрессирования почечного поражения и развития ХПН, особенно у мужчин.

**Патогенез развития кист.** В патогенезе развития кист ключевую роль играют [40]:

- нарушение экспрессии и функции РЭФР (рецептор эпидермального фактора роста);
- снижение количества внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> с отклонениями во внутриклеточной cAMF сигнальной системе;
- нарушение структуры и/или функции первичных ресничек;
- изменения во взаимодействиях клетка–клетка и клетка–матрикс.

Эти патогенные процессы лежат в основе трех фундаментальных причин развития и прогрессирующего расширения кист, каковыми являются:

- 1) гиперплазия канальцевых клеток;

**Количественная и качественная характеристика явно патогенных мутаций гена PKD1 по локализации [составлено по данным ADPKD Mutation Database [http://pkdb.mayo.edu] (2007)]**

Участок	Общее количество мутаций	Количество мутаций по типам	Участок	Общее количество мутаций	Количество мутаций по типам
EX1	6	Frameshift -5 Deletion -1	EX 33	2	Nonsense-2
EX 2	1	Nonsense -1	EX 34	3	Frameshift-1 Nonsense-2
EX 3	1	Frameshift -1	EX 35	2	Nonsense-2
EX 4	2	Frameshift -1 Nonsense -1	EX 36	4	Frameshift-3 Nonsense-1
EX 5	11	Frameshift -4 Deletion -1 Nonsense -6	EX 37	2	Frameshift-2
EX 6	1	Frameshift -1	EX 38	5	Frameshift-3 Nonsense-2
EX 7	3	Frameshift -2 Nonsense -1	EX 39	4	Frameshift-1 Nonsense-1 Deletion-2
EX 8	5	Frameshift -3 Nonsense -2	EX 40	7	Frameshift-5 Nonsense-2
EX 10	5	Frameshift -5	EX 41	6	Frameshift-2 Nonsense-4
EX 11	8	Frameshift -4 Nonsense -3	EX 42	5	Frameshift-3 Nonsense-2
EX 13	3	Large deletion (EX11-15) 1 Frameshift 2 Nonsense 1	EX 43	4	Frameshift-1 Nonsense-3
EX 14	2	Nonsense 2	EX 44	11	Frameshift-3 Nonsense-8
EX 15	72	Frameshift 35 Deletion 3 Insertion 1 Nonsense 30 Large deletion ( EX15; 5'(E4F1) -EX15; EX 15_IVS21) - 3	EX 45	18	Frameshift-10 Nonsense-7 Deletion-1
EX 16	7	Frameshift - 4 Nonsense - 3	EX 46	13	Frameshift-9 Nonsense- 3 Insertion -1
EX 17	5	Frameshift 2 Nonsense 3	IVS 1	3	Large deletion (5'-IVS 1; IVS1-EX18; IVS1-EX5)-3
EX 18	5	Frameshift 2 Nonsense 1 Deletion 1	IVS 2	1	Splice-1
EX 19	4	Large deletion( EX18-EX21) 1 Frameshift-1 Nonsense -3	IVS 4	1	Splice-1
EX 20	2	Frameshift-2	IVS 7	1	Splice-1
EX 21	5	Frameshift-3 Nonsense-1	IVS 9	1	Splice-1
EX 22	3	Large deletion( 5'(RAB26)-EX21) -1 Frameshift-1 Nonsense-2	IVS 10	1	Splice-1
EX 23	8	Frameshift -4 Nonsense-2 Insertion-1 Substitution-1	IVS 11	1	Large deletion (IVS11- IVS34)-1
EX 24	2	Frameshift-1 Nonsense-1	IVS 13	2	Splice-2
EX 25	6	Frameshift-1 Nonsense-3 Deletion -2	IVS 14	3	Splice-3
EX 26	2	Frameshift-2	IVS 15	2	Splice-2
EX 27	2	Frameshift -1 Nonsense-1	IVS 16	3	Splice-2
EX 28	5	Frameshift-2 Nonsense-2 Substitution (EX28-EX32)-1	IVS 17	1	Large deletion (IVS16-IVS21)-1 Large duplication (IVS 17-EX18)-1
EX 30	2	Frameshift-2	IVS 18	1	Splice-1
EX 31	1	Nonsense-1	IVS 19	1	Splice-1
EX 32	1	Nonsense-1	IVS 21	2	Splice-2
			IVS 23	1	Splice-1
			IVS 24	1	Large deletion(IVS24-IVS30) -1
			IVS 26	1	Large deletion(IVS26- IVS38)-1
			IVS 29	1	Splice-1
			IVS 30	1	Large deletion(IVS30- IVS34)-1
			IVS 32	1	Splice-1
			IVS 34	1	Large deletion(IVS34- IVS46)-1
			IVS 35	1	Splice-1
			IVS 36	1	Splice-1
			IVS 37	1	Splice-1
			IVS 39	2	Splice (IVS39; IVS39-EX40)-2
			IVS 40	1	Splice-1
			IVS 43	1	Splice-1
			IVS 44	3	Splice-3
			IVS 45	1	Splice-1

Примечание. Здесь и в табл. 3: EX – экзон; IVS – интрон.

Таблица 3

**Количественная и качественная характеристика явно патогенных мутаций гена PKD2 по локализации** [составлено по данным ADPKD Mutation Database [http://pkdb.mayo.edu] (2007)]

Участок	Общее количество мутаций	Количество мутаций по типам
EX 1	15	Frameshift-9 Frameshift (EX1-EX13)-1 Nonsense-5
EX 2	5	Frameshift-3 Nonsense-2
EX 3	4	Frameshift-3 Nonsense-1
EX 4	9	Frameshift-5 Nonsense-4
EX 5	6	Frameshift-2 Nonsense-4
EX 6	11	Frameshift-7 Nonsense-3 Insertion -1
EX 7	3	Frameshift-1 Nonsense-2
EX 8	2	Frameshift-1 Nonsense-1
EX 9	3	Frameshift-3
EX 10	4	Frameshift-4
EX 11	7	Frameshift-5 Nonsense-1 Deletion-1
EX 12	3	Frameshift-2 Nonsense-1
EX 13	8	Frameshift-4 Nonsense-4
EX 14	3	Frameshift-1 Nonsense-2
IVS 1	2	Splice-2
IVS 2	2	Splice-2
IVS 4	3	Splice-2 Large deletion (IVS4- IVS5)-1
IVS 5	1	Splice-1
IVS 7	1	Splice-1
IVS 8	1	Splice-1
IVS 11	3	Splice-3
IVS 12	1	Splice-1
IVS 14	1	Splice-1

2) преобладание процессов секреции над процессом абсорбции;

3) нарушение структуры и/или функции экстрацеллюлярного матрикса канальцев.

Гиперплазия канальцевых клеток с расширением участка стенки канальца – важнейший фактор развития и расширения кист. В стимуляции процессов пролиферации эпителиальных клеток канальцев важную роль играют ЭФР (эпидермальный фактор роста) и РЭФР. Обнаружена чрезмерная экспрессия РЭФР в тканях и большое количество ЭФР в кистозной жидкости. Доказана роль апоптоза в образования кист: ключевое значение имеет дисбаланс между процессами апоптоза и пролиферации [27].

Кистозная жидкость состоит из клубочкового

фильтрата только на ранних стадиях АДПП, пока киста соединена с канальцем. Когда киста достигает ~ 0,2 мм в диаметре, она изолируется от канальца, и дальнейшее увеличение в размере происходит за счет механизма трансэпителиальной секреции хлоридов опосредованного сАМФ. Хлориды проникают в клетку при помощи базолатерального  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^{2-}$ -котранспортера и накапливаются в цитоплазме. Хлоридовый канал (CFTR-cystic fibrosis transmembrane receptor) на апикальной мембране клетки обеспечивает переход хлоридов в полость кисты, далее происходит накопление натрия в полости, что, в свою очередь, обеспечивает ток воды через аквапорины [28]. Во многих *in vivo* и *in vitro* исследованиях показана роль количественных и качественных изменений активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  в развитии и расширении кист. Предполагается, что при АДПП повышение активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  в проксимальных канальцах посредством усиления вторично-активного транспорта (например: секреции органических анионов) приводит к осмотически-обусловленному накоплению жидкости. Есть сообщения о том, что в собирательных трубках  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФаза}$  располагается не на базолатеральной поверхности, как в нормальных клетках, а апикально, что может привести к изменению направления транспорта  $\text{Na}^+$ , а значит – и воды и спровоцировать накопление жидкости в полости кисты. Однако, по мнению других авторов, поляризация  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  вторична по отношению к хронической ишемии. Вследствие расширения кист, происходит сдавливание кровеносных сосудов, и возникают участки гипоперфузии, что приводит развитию фиброза [2].

Третьей важной причиной развития и расширения кист являются нарушения во внеклеточном матриксе канальцев. Описаны диффузные ультраструктурные и биохимические нарушения в базальной мембране канальцев. Выявлены специфические дефекты биосинтеза и транспорта протеогликанов, экспрессии ламинина- $\alpha$ , коллагенов I и IV типа, металлопротеиназ в матриксе и их ингибиторов в ткани [29]. Вероятно, нарушенное взаимодействие клетки с матриксом усиливает процессы гиперплазии эпителиальных клеток и секреции внутрикистозной жидкости.

Показаны признаки повышенной васкуляризации вокруг кист и непрерывный процесс новообразования сосудов. Предполагается, что ангиогенез также участвует в патогенезе увеличения кист при АДПП: обеспечивает увеличивающиеся с ростом потребности кистозных клеток в питательных веществах, отвечает за повышенную проницаемость сосудов, способствуя секреции жидкости внутрь



Возможный патогенез развития АГ при АДПП (Eccer T., Schrier R. [36]).

кисты. Доказано, что полицистины локализованы в специальных структурах, которые воспринимают сигналы внеклеточного окружения, таких как: первичные реснички, адгезиновые комплексы. Их функция очень важна в регуляции внутриклеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$ , и нарушения в этом гомеостазе и в сигнальной системе сАМФ играют центральную роль в патогенезе АДПП. В последнее время большое внимание уделяется роли первичных ресничек. Они представляют из себя тонкие, длинные, неподвижные выпячивания апикальной части мембраны эпителиальных клеток и выявлены во всех частях нефрона. В норме в канальцах реснички выступают в просвет и выполняют сенсорную функцию. В этом главная роль принадлежит комплексу ПЦ1–ПЦ2, который воспринимает механические и химические стимулы и преобразует их в ток  $Ca^{2+}$  через ПЦ2-канал. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных резервов. При АДПП кистозные клетки теряют сигнальную систему, в них истощены резервы  $Ca^{2+}$  в эндоплазматическом ретикулу-

ме, что, в отличие от нормальных клеток, здесь не вызывает ответный приток  $Ca^{2+}$  и соответственно снижается также внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$ . Нарушение внутриклеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$  приводит к накоплению сАМФ, что, в свою очередь, способствует развитию и росту кист за счет активации клеточной пролиферации и стимуляции CFTR-опосредованной секреции хлоридов и жидкости. Несмотря на то, что в нормальных условиях сАМФ подавляет клеточную пролиферацию, при недостатке  $Ca^{2+}$  он усиливает этот процесс [30]. В дальнейшем пролиферация клеток может поддерживаться ЭФР-подобными факторами, присутствующими в кистозной жидкости, инсулин-подобным фактором роста-1, выявляемом в кистозной ткани и посредством активации mTOR (mammalian target of rapamycin). Протеин mTOR – киназа, активация которой приводит к гиперплазии клеток. Показано, что mTOR участвует в патогенезе АДПП [31].

**Клинические проявления АДПП.** Признаками почечного поражения при АДПП являются: снижение

концентрационной способности, снижение экскреции аммония и цитратов, нефролитиаз, артериальная гипертензия, болевой синдром и почечная недостаточность. Все эти проявления напрямую связаны с развитием и увеличением в размере кист в почках [32]. Снижение концентрационной способности встречается как у взрослых, так и у детей. Предполагается, что сниженная концентрационная способность и повышенный уровень вазопрессина в крови могут способствовать развитию кист, развитию гипертензии и прогрессированию ХБП, а также иметь вклад в развитии клубочковой гиперфилтрации, свойственной детям и молодым. Снижение экскреции аммония и цитратов также свойственны для АДПП и в купе с низким уровнем pH мочи приводят к образованию уратных и оксалатных камней в почках. Однако выявление камней и кальцификатов в паренхиме почек и стенках кист эффективнее при КТ-сканировании, так как УЗИ, в большинстве случаев, пропускает их. Выявлена также прямая корреляция между объемом почек и предрасположенностью

к камнеобразованию у больных с АДПП [33]. Артериальная гипертензия (АГ) – один из самых частых и ранних признаков АДПП, в основном она развивается до того, как обнаружится снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). АГ встречается у 60% взрослых больных с нормальной функцией почек и у 20–30% больных детей [34,35]. Средний возраст диагностики АГ составляет 32 года у мужчин, 34 года – у женщин и 13 лет – у детей. Наличие АГ у родителя с АДПП намного раз увеличивает риск ее развития у ребенка. Возможный патогенез развития АГ при АДПП представлен рисунке.

Неконтролируемая АГ является фактором риска для развития протеинурии, гематурии, быстрого снижения функции почек; повышенной заболеваемости и смертности от клапанных пороков сердца и аневризм; развития осложнений для плода и матери во время беременности [37]. Боль – самый частый симптом у взрослых больных с АДПП (≈60%). У детей болевой синдром, как единственный клинический признак, встречается в 24–25% случаев [35]. Острая боль связана с кровоизлиянием кисты, отхождением камней, инфицированием кисты, ретроперитонеальным кровотечением. Хроническая боль в боку и пояснице может не иметь никакой причины, кроме кисты

**Почечная недостаточность.** Несмотря на непрерывный рост кист, у большинства больных СКФ остается в пределах нормы, вплоть до 60 лет. К тому времени, когда СКФ начинает снижаться, почки, как правило, бывают значительно увеличены и деформированы. В среднем снижение СКФ происходит со скоростью 4,4–5,9 мл/мин/год. Факторами риска для прогрессирования заболевания являются мутация в PKD1-гене, мужской пол, развитие гематурии до 30 лет и гипертензии – до 35 лет, размер и особенно объем почек [39]. Доказано, что общий объем почек и объем кист растут экспоненциально (в геометрической прогрессии), и средний прирост составляет 5,3% в год. Увеличение объема коррелирует с нарушением функции почек: чем быстрее рост объема, тем стремительнее снижение функции [21].

#### **Внепочечные проявления**

Поликистозное поражение печени – самое распространенное внепочечное проявление АДПП, встречается и при PKD1- и при PKD2-мутациях. Развитию кист способствуют эстрогены, а также – факторы роста и цитокины, секретируемые в кистозную жидкость. У детей кисты в печени развиваются очень редко, частота встречаемости увеличивается с годами – в группе с больными от 15–24 лет – 58%, 25–38 лет – 85%, 35–46 лет –

94% [39]. Кисты в печени развиваются в среднем на десять лет позднее, чем кисты в почках. У женщин поликистозное поражение печени развивается в более раннем возрасте и протекает тяжелее, чем у мужчин [3]. Печеночные кисты при АДПП практически асимптомны и никогда не приводят к печеночной недостаточности. Кисты поджелудочной железы встречаются примерно в 10% случаев, течение их в основном бессимптомное, в редких случаях они могут сопровождаться рецидивирующим панкреатитом. Поэтому при диффдиагностике болей в животе у больных с АДПП панкреатит должен учитываться. Дивертикулы в толстой и двенадциперстной кишке встречаются довольно часто при АДПП [40]. Кисты в семенных пузырьках встречаются в 40–60% случаев, что иногда приводит к бесплодию. Другой причиной бесплодия у мужчин с АДПП является нарушенная подвижность сперматозоидов [41]. Кисты яичников не ассоциированы с АДПП. Кисты паутинной оболочки мозга встречаются примерно в 8% случаев, в основном имеют асимптомное течение, однако есть мнение, что они увеличивают риск развития субдуральных гематом [42]. Бронхоэктазы, выявляемые при КТ, встречаются чаще у больных с АДПП, чем у пациентов с другими хроническими заболеваниями почек (37 и 13% соответственно,  $p=0,002$ ). Это связано с нарушением синтеза белка ПЦ1 в двигательных ресничках эпителия дыхательных путей [10]. При АДПП описано развитие нефротического синдрома с морфологической картиной мезангиопролиферативного, мембранозно-пролиферативного, мембранозного гломерулонефритов, минимальных изменений, фокального гломерулосклероза, IgA-нефропатии [43]. АДПП может сочетаться также с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, нефроптозом, с пузырно-мочеточниковым рефлюксом [44]. Сердечно-сосудистые поражения являются самыми важными некистозными проявлениями АДПП. В их число входят: аневризмы внутричерепных и коронарных артерий, реже – расширение корня аорты, расслоение грудной аорты и артерий шеи и головы, патологии клапанного аппарата сердца. Внутричерепные аневризмы (ВЧА) встречаются в среднем в 8–10% случаев АДПП. Есть четкая зависимость частоты ВЧА от семейного анамнеза. Не установлено зависимости от возраста, пола, наличия гипертензии, нарушения функции почек. Большинство ВЧА при АДПП бессимптомны, фокальные признаки, такие как паралич нервов или судороги, возникают из-за сдавливания конкретных структур увеличенной аневризмой. Возможны также транзиторные ишемические приступы в связи с эмболией аневризмы или сдавливани-

ем близлежащих сосудов [45]. Клапанные аномалии сердца часто диагностируют у больных с АДПП, особенно во взрослой популяции – пролапс митрального клапана (25–26%), митральная недостаточность (30–31%), трикуспитальная недостаточность (15%), недостаточность аортального клапана (8%), пролапс трикуспитального клапана (6%). Исследование, проведенное среди детей, показало, что у больных с АДПП пролапс митрального клапана встречается в 4 раза чаще, чем у их здоровых сибсов (12 и 3% соответственно) [46]. У больных с АДПП иногда выявляется перикардальный выпот, который в большинстве случаев клинически не проявляется и хорошо переносится больными. Ввиду разнообразия и частоты поражений сердечно-сосудистой системы, показано эхокардиографическое исследование больных с поликистозом почек, особенно – при наличии шума при аускультации.

**Особенности АДПП у детей.** Спектр клинических проявлений у детей с АДПП очень широк, начиная с пренатальной ультразвуковой диагностики массивно увеличенных почек и олиго/ангидрамниона с возможной перинатальной смертью из-за дыхательной недостаточности, заканчивая случайными находками кист у детей, не имеющих каких-либо симптомов. Примерно 2–5% всех случаев АДПП приходится на возраст до 15 лет [1]. Это трактуется как раннее начало заболевания. Существует также определение «очень раннее начало» (VEO-very early onset) – когда заболевание проявляется до 18-месячного возраста [34]. Отдельные случаи заболеваемости и смертности в пери-, неонатальном периоде практически не отличаются от тяжелых форм АРПП. В случаях раннего развития заболевания существует повышенный риск такого же течения заболевания у сибсов больного, вследствие общности модифицирующих факторов в семье [1]. Факторами риска прогрессирования у детей являются раннее увеличение в размере почек, большое количество кист (10 и более до 12 лет), артериальная гипертензия выше 75 перцентили (учитывая рост, массу тела, пол) [47]. У детей вовлечение почек в патологический процесс может быть неравномерным, а иногда даже – односторонним. При АДПП1 кисты выявляются в 60% случаев до 5-летнего возраста, в 75–85% случаев – в возрасте 5–18 лет. У детей с 50% вероятностью АДПП (наличие болезни у родственников I и/или II степеней родства) обнаружение даже одной кисты в почке или увеличенной, гиперэхогенной почки имеет диагностическую значимость [1]. Так как заболевание наследуется аутосомно-доминантно, в случае обнаружения у ре-

бенка кист неизвестной этиологии для уточнения диагноза необходимо проведения УЗИ у родителей. При отсутствии кист на УЗИ у родителей моложе 30 лет необходимо обследовать также бабушку с бабушкой. В случаях, когда можно исключить наличие АДПП у родителей (одна киста или отсутствие кист у лиц в возрасте 40 лет и более) и отцовство не вызывает сомнения, нужно подумать о вероятности *de novo* мутации (8–10% всех случаев АДПП). В этом случае риск развития АДПП у сибсов минимален [48]. Показано, что функция канальцев у детей страдает намного раньше клубочков: признаки снижения концентрационной способности возникают задолго до изменения клубочковой фильтрации. Снижение клубочковой фильтрации детям, главным образом, не свойственно, за исключением редких 4–5% случаев развития терминальной стадии ХПН до совершеннолетнего возраста (у детей с очень ранним началом заболевания) [34,35]. Более типично возникновение клубочковой гиперфильтрации, которая может развиваться в среднем к 10 годам и достигать  $142 \pm 33,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [49]. АГ встречается у 20–30% больных детей в среднем в возрасте 13 лет [34,35]. Болевой синдром у детей менее распространен и, как единственный клинический признак, встречается в 24–25% случаев [35]. Частота мочевого синдрома (в виде протеинурии и/или макрогематурии) варьирует в пределах от 10 до 38%, в зависимости от тяжести поражения почек [35,47]. Кисты в других органах у детей встречаются не столь часто как у взрослых, но могут обнаруживаться даже на первом году жизни [35,39].

**Диагностика АДПП.** Диагностика заболевания в большинстве случаев основывается на данных анализа родословной и визуализации почек с помощью УЗИ, КТ или МРТ. При необходимости используется молекулярная диагностика.

Ультразвуковое исследование почек является самым распространенным методом диагностики АДПП, в связи с его высокой диагностической точностью, безопасностью, общедоступностью. До недавнего времени широко использовались диагностические критерии Равина [50], для лиц с 50% риском АДПП, однако ввиду гетерогенности заболевания, чувствительность этих критериев существенно снижалась в случаях мутации в PKD2-гене. В связи с этим в 2009 году были разработаны новые, унифицированные критерии УЗИ – диагностики АДПП для лиц с 50% риском [48]. В табл. 4. представлены критерии Равина и унифицированные критерии УЗИ-диагностики АДПП.

В случаях необходимости оценки лиц с 50% риском, как потенциальных доноров почек, крайне

Таблица 4

**Критерии УЗИ-диагностики АДПП для лиц с 50% риском**  
[Ravine D. et al. (1994), Pei Y. et al. (2009)]

Возраст (в годах)	Критерии	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР <sup>1</sup>	ПЦОР <sup>2</sup>
<b>Критерии Равина</b>					
15–29	≥2 кист*	84,8	99,4	99,2	87,7
30–39	≥2 кист в каждой почке	82,8	100	100	87,5
40–59	≥2 кист в каждой почке	90	100	100	94,8
≥60	≥4 кист в каждой почке	100	100	100	100
<b>Унифицированные критерии</b>					
15–29	≥3 кист*	81,7	100	100	85,5
30–39	≥3 кист*	95,5	100	100	96,4
40–59	≥2 кист в каждой почке	90,0	100	100	94,8
≥60	≥4 кист в каждой почке	100	100	100	100

\* – Односторонние или двусторонние.

<sup>1</sup> ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата.<sup>2</sup> ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

важны критерии исключения этого диагноза. В группе лиц старше 40 лет таким критерием является отсутствие кист в почках или наличие только одной кисты (ПЦОР 100%). В группе от 30 до 39 лет – отсутствие кист в почках имеет очень высокую прогностическую значимость, но полностью не исключает диагноз (ПЦОР 99,3%). В группе лиц моложе 30 лет для исключения диагноза необходимо проведение генетического тестирования [48]. Важно подчеркнуть, что вышеуказанные критерии разработаны только для УЗИ-диагностики АДПП. Для КТ или МРТ, разрешающая способность которых в несколько раз выше, чем у УЗИ, эти критерии не применимы.

**Молекулярно-генетическая  
диагностика АДПП**

**Препараты для патогенетической терапии АДПП, которые  
проходят III фазу контролируемых клинических исследований**

[составлено по данным Torres VE, Harris PC (2009), Belibi FA, Edelman CL (2010) ]

Препарат	Фармакологическая группа	Мишень	Ссылки
Октреотид Ланреотид	Соматостатины длительного действия	Снижение количества сАМФ	[54, 55]
Толваптан Сиролимус (Рапамицин) Эверолимус	Антагонист V <sub>2</sub> -рецептора Иммунодепрессанты	Снижение количества сАМФ Ингибция mTOR	[56] [57]
Правастатин	Статины	Антипролиферативное воздействие	[58]
Лизиноприл/ Телмисартан	АПФ-ингибитор/блокатор ангиотензиновых рецепторов	Антипролиферативное воздействие	[30,31]

Анализ сцепления требует участие не менее двух (а лучше нескольких) пораженных членов семьи, что не всегда возможно. Соответственно при наличии только одного больного в семье и в случаях мутаций de novo использование этого метода невозможно. Прямое секвенирование ДНК – наиболее подходящий метод исследования и обеспечивает выявление мутаций в ≈78–90% случаев [51]. Однако в связи с тем, что большинство мутаций уникальны для конкретной семьи и 1/3 выявляемых

PKD-мутаций представляют из себя missense варианты, патогенность некоторых изменений трудно доказать. *Делеционно-дупликационный анализ.* Для выявления делеций/дупликаций могут быть использованы такие методы, как качественный ПЦР, ПЦР длинных фрагментов (long-range PCR), метод мультиплексной амплификации (multiplex ligation dependent probe amplification-MLPA), матричная геномная гибридизация (array genomic hybridization). Частота выявления делеций/дупликаций составляет ≈4% при PKD1 и ≈1% – при PKD2 [52].

**Лечение АДПП** в основном симптоматическое, ограничивается: контролем артериального давления и строгой коррекцией артериальной гипертензии; нивелированием боли, с помощью препаратов или, при необходимости, хирургическим

вмешательством – аспирация кисты, склерозирование кисты, хирургическая декомпрессия и нефрэктомия (используется только у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, при наличии сильных болей); лечением возникших осложнений (инфицирование кисты, разрывы кисты) [2]. Как отмечают К.К. Бадани и соавт. (2004), хирургическая декомпрессия не влияет на прогрессирование заболевания и не улучшает функцию почек, поэтому нельзя проводить ее с этой целью [53]. При

Таблица 5

развитии ХПН используются стандартные методы заместительной почечной терапии – перитонеальный диализ, гемодиализ, трансплантация почки. Возможно, в ближайшем будущем будет внедрена патогенетически обоснованная терапия АДПП, которая позволит предотвратить развитие и рост кист, улучшить функцию почек. На сегодняшний день большое количество препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза АДПП (аналоги соматостатина, ингибиторы вазопрессинных  $V_2$ -рецепторов, ингибиторы РЭФР – тирозинкиназы, ингибиторы mTOR, ингибиторы циклин-зависимых киназ, ингибиторы TNF- $\alpha$ , препараты, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины), проходят испытания на животных, а часть из них (табл. 5) – III фазу контролируемых клинических исследований [31].

С внедрением новых методов лечения АДПП, эффективность которых будет тем выше, чем раньше они будут назначены, возникнет необходимость в максимально ранней постановке диагноза – еще до развития кист в почках. В связи с этим особую важность приобретет молекулярно-генетическая диагностика АДПП.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Bergmann C, Zerres K. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: Comprehensive *Pediatric Nephrology*. Geary DF, Schaefer-Mosby F. eds. Elsevier, 2008; 155-178
- Dell K, Sweeney WE. Polycystic Kidney Disease. In: *Pediatric Nephrology-Sixth edition* Avner E.D., Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. eds. Springer, 2009; 849-887
- Somlo S, Guay-Woodford LM. Polycystic Kidney Disease. In: *Genetic Diseases of the Kidney*. Lifton R, Somlo S, Giebisch G, Donald W. et al: Elsevier 2009; 393-424
- Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350:151-164
- Paterson A, Pei Y. A third gene for autosomal dominant polycystic kidney disease? *Kidney Int* 1998; 54: 1759-1761
- Paterson AD, Wang KR, Lupea D, St George-Hyslop P et al. Recurrent fetal loss associated with bilineal inheritance of type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(1):16-20
- Martin J, Han C, Gordon LA et al. The sequence and analysis of duplication-rich human chromosome 16. *Nature* 2004; 432: 988-994
- Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 165-217
- Huang AL, Chen X, Hoon MA et al. The cells and logic for mammalian sour detection. *Nature* 2006; 442: 934-938
- Driscoll JA, Bhalla S, Liapis H, Ibricevic A et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease is associated with an increased prevalence of radiographic bronchiectasis. *Chest* 2008; 133(5):1181-1198
- Scheffers MS, van der BP, Prins F et al. Polycystin-1, the product of the polycystic kidney disease 1 gene, colocalizes with desmosomes in MDCK cells. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2743-2750
- Li A, Tian X, Sung SW, Somlo S. Identification of two novel polycystic kidney disease 1-like genes in human and mouse genomes. *Genomics* 2003; 82: 498-500
- Hidaka S, Konecke V, Osten L et al. PIGEA-14, a novel coiled-coil protein affecting the intracellular distribution of polycystin-2. *J Biol Chem* 2004; 279:35009-35016
- Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet* 1992; 1:235-237
- Jiang ST, Chiou YY et al. Defining a link with ADPKD in mice with congenitally low expression of Pkd1. *Am J Pathol* 2006; 8: 205-220
- Thivierge C, Kurbegovic A, Couillard M, Guillaume R et al. Overexpression of PKD1 causes polycystic kidney disease. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 1538
- Shibasaki S, Yu Z, Nishio S et al. Cyst formation and activation of the extracellular regulated kinase pathway after kidney specific inactivation of Pkd1. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1505-1516
- Hateboer N, van Dijk MA, Bogdanova N, Coto E et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet* 1999; 353: 103-107
- Torra R, Badenas C, Perez-Oiler L et al. Increased prevalence of polycystic kidney disease type 2 among elderly polycystic patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 728-734
- Barua M, Cil O, Paterson AD, Wang K et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(8):1833-1838
- Harris PC, Bae K, Rossetti S et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3013-3019
- Rossetti S, Chauveau D, Kubly V, Slezak J et al. Association of mutation position in polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene and development of a vascular phenotype. *Lancet* 2003; 361:2196-2201
- Peral B, Ong A, San Millan JL et al. A stable, nonsense mutation associated with a case of infantile onset polycystic kidney disease 1. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 539-542
- Tazon-Vega B, Vilardell M, Perez-Oiler L et al. Study of candidate genes affecting the progression of renal disease in auto-somal dominant polycystic kidney disease type 1. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1567-1577
- Belibi FA, Wallace DP, Yamaguchi T, Christensen M et al. The effect of caffeine on renal epithelial cells from patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2723-2729
- Wilson PD. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36:1868-1873
- Ostrom L, Tang M, Gruss P, Dressler G. Reduced Pax2 gene dosage increases apoptosis and slows the progression of renal cystic disease. *Dev Biol* 2000; 219(2): 250-258
- Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 63: 93-97
- Nakamura T, Ushiyama C et al. Elevation of serum levels of metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and type IV collagen, and plasma levels of metalloproteinase-9 in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2000; 20(1):32-36
- Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76:149-168
- Belibi FA, Edelstein CL. Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19(3):315-328
- Harris PC, Torres VE. Autosomal dominant polycystic kidney disease in GeneClinics: Clinical Genetic Information Resource [database online]. Copyright. University of Washington, Seattle. Available at <http://www.geneclinics.org>. Initial Posting: January 10, 2002. Last Revision: June 2, 2009
- Nishiura JL, Neves RF, Eloi SR, Cintra SM et al. Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; (4), 838-844
- Shamshirsaz A, Bekheirnia M et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005; 68, 2218-2224
- Андреева ЭФ. Клинико-генетическое исследование детей и подростков с поликистозом почек: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПбГПМА. Спб., 2008; 18
- Ecder T, Schrier R. Cardiovascular abnormalities in

- autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 221-222
37. Qian Q, Hunter LW, Du H, Ren Q, Han Y, Sieck GC. Pkd2+/- vascular smooth muscles develop exaggerated vasoconstriction in response to phenylephrine stimulation. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):485-493
38. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369:1287-1301
39. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE et al. CRISP Consortium; Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal dominant polycystic kidney disease: the consortium for radiologic imaging studies of polycystic kidney disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 64-69
40. Kumar S, Adeva M, King BF, Kamath PS et al. Duodenal diverticulosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3576-3588
41. Torra R, Sarquella J, Calabia J, Martn J et al. Prevalence of cysts in seminal tract and abnormal semen parameters in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):790-793
42. Leung GK, Fan YW. Chronic subdural haematoma and arachnoid cyst in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Neurosci* 2005; 12(7):817-819
43. Савенкова НД. Нефротический синдром при наследственных заболеваниях. В: Савенкова НД, Папаян АВ, ред. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб., 1999; 149-150
44. Осипов ИБ, Колесникова ИФ. *Поликистоз почек у детей (классификация, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечебная тактика)*. Методические рекомендации. ГПМА, СПб., 2000; 22 с
45. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 269-276
46. Lumiaho A, Ikdheimo R, Miettinen R, Niemitukia L et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6):1208-1216
47. Godela M, Fick-Brosnhan, Zung V et al. Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int* 2001; 59: 1654-1662
48. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson A. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 205-212
49. Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(4):624-628
50. Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-827
51. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, Torres VE et al. CRISP Consortium; Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2143-2160
52. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA et al. CRISP Consortium; Characterization of large rearrangements associated in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int* 2008; 74: 1468-1479
53. Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain – a review of the disease from aetiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med* 2004; 50(3):222-226
54. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(1):206-216
55. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslembrouck R, van Oijen MG et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137(5):1661-1668
56. Torres VE. Role of vasopressin antagonists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4):1212-1218
57. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenenti P et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(6):1031-1040
58. Fassett RG, Coombes JS, Packham D, Fairley KF et al. Effect of pravastatin on kidney function and urinary protein excretion in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44(1):56-61

Поступила в редакцию 04.08.2010 г.  
Принята в печать 16.09.2010 г.