

© Э.Ф. Андреева*, Н.Д. Савенкова, 2019
УДК 616.61-003.4 : 618.33 + 616-053.3

*Э.Ф. Андреева**, *Н.Д. Савенкова*

ТЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО И АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК (АДПП И АРПП), ВЫЯВЛЕННЫХ В ПРЕНАТАЛЬНОМ, НЕОНАТАЛЬНОМ И ГРУДНОМ ПЕРИОДАХ У ДЕТЕЙ

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: охарактеризовать особенности течения аутосомно-доминантного (АДПП) и аутосомно-рецессивного (АРПП) поликистоза почек, выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** АДПП диагностирован у 28 и АРПП – у 12 из 40 детей и подростков. Оценены динамика диаметра почечных кист (мм), общего объема почек (ООП, см³) по УЗИ; построены линии тренда средних ООП и диаметра почечных кист. Скорость клубочковой фильтрации определена по формуле Schwartz. Фиброз печени выявлен по УЗИ, МРТ, КТ, биопсии. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** АДПП пренатально и в течение первого года жизни выявлен в 19,1 %, АРПП – в 70,6 %. Стабильная артериальная гипертензия (АГ) установлена при АДПП с «очень ранним выявлением» в 7 % (у подростков), при АРПП – в 100 % (в возрасте до 3 лет). Диаметр почечных кист увеличивается при АДПП. Почечные кисты множественные, двусторонние с рождения при АРПП, диаметр кист не нарастает. ООП увеличен при рождении у 3,6 % детей с АДПП, у 100 % с АРПП. Линия тренда средних ООП при АДПП экспоненциального характера, при АРПП – линейного. Внепочечное расположение кист диагностировано при АДПП в 3,6 % (в яичках), при АРПП в 67 % (в печени). Фиброз печени с синдромом портальной гипертензии выявлен у детей с АРПП – в 33,3 %; выполнено лигирование вен пищевода. Острое повреждение почек установлено у новорожденных при АДПП в 3,6 %, при АРПП в 33,3 %. Летальный исход констатирован у 3 (25 %) детей при АРПП. В катамнезе исход в ХБПС3 у 2 детей с АДПП и у 3 детей с АРПП, в ХБПС4 у 1 ребенка с АРПП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** показаны особенности течения АДПП и АРПП, выявленные в пренатальном, неонатальном и грудном периодах.

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек, дети, УЗИ-метрический общий объем почек

*E.F. Andreeva**, *N.D. Savenkova*

COURSE OF AUTOSOMAL DOMINANT AND AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE WHICH DETECTED IN PRENATAL, NEONATAL AND INFANT PERIODS IN CHILDREN

Department of faculty pediatrics of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM: to characterize the features of the course of autosomal dominant (ADPKD) and autosomal recessive (ARPKD) polycystic kidney disease detected in the prenatal, neonatal and thoracic periods. **PATIENTS AND METHODS:** ADP was diagnosed in 28 and ARPP in 12 of 40 children and adolescents. The dynamics of the diameter of renal cysts (mm), total kidney volume (TKV, cm³) by ultrasound were evaluated; Constructed trend lines for average TKV and diameter of renal cysts. The glomerular filtration rate is determined by the Schwartz formula. Liver fibrosis was detected by ultrasound / MRI / CT / biopsy. **RESULTS:** ADPKD was detected prenatally and during the first year of life in 19.1 %, ARPKD in 70.6 %. Stable arterial hypertension was diagnosed with an ADPKD with “very early detection” in 7 % (among adolescents), with ARPKD in 100 % (under 3 years of age). The diameter of the renal cysts increases with ADPKD. Renal cysts are multiple, bilateral since birth with ARPKD, the diameter of the cysts does not increase. TKV increased at birth in 3.6 % of children with ADPKD, in 100 % with ARPKD. The trend line of average TKV with ADPKD is exponential, with ARPKD – linear. Extrarenal location of cysts was diagnosed with ADPKD in 3.6 % (in the testes), with ARPKD in 67 % (in the liver). Liver fibrosis with portal hypertension syndrome was detected in children with ARPKD in 33.3 %; performed ligation of the veins of the esophagus. Acute kidney damage was found in newborns with ADPKD

*Андреева Э.Ф. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

in 3.6 %, with ARPKD in 33.3 %. Fatal outcome was ascertained in 3 (25 %) children with ARPKD. In the follow-up, the outcome in HBPS3 is in 2 children with ADPKD and 3 children with ARPP; in HBPS4 in 1 child with ARPKD. **CONCLUSION:** features of the course of ADPKD and ARPKD revealed in the prenatal, neonatal and thoracic periods are shown.

Keywords: autosomal dominant polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, children, ultrasound total kidney volume

Для цитирования: Андреева Э.Ф.*, Савенкова Н.Д. Течение аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АДПП и АРПП), выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей. Нефрология 2019; 23 (5): 77–87. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87

For citation: Andreeva E.F.*, Savenkova N.D. Course of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease (ADPKD and ARPKD) which detected in prenatal, neonatal and infant periods in children. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 77–87 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-77-87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы АДПП и АРПП обусловлена возрастными особенностями выявления кист по результатам УЗИ в пренатальном, неонатальном и грудном периодах, характером течения и исхода у детей и подростков.

По классификации S.M. Bonsib (2009), все случаи диагностики АДПП в детском возрасте относятся к «детской форме АДПП с ранним началом» [1, 2]. В отечественной и зарубежной литературе для случаев диагностики АДПП у детей в возрасте до 18 мес используется термин «very early onset» (англ.: «очень раннее начало»), предложенный A.Shamshirsaz (2005) [3]. В табл. 1 представ-

лены диагностические критерии АДПП для детей и подростков из семей с 50 % риском АДПП, а также критерии АДПП (*мутация de novo*) для детей из семей с отрицательным анамнезом по АДПП [4–6].

В отечественной и зарубежной литературе используется следующая терминология АДПП и АРПП (табл. 2).

В связи с выраженной клинической картиной и подтверждением кист при УЗИ наиболее часто в пренатальном, неонатальном и грудном периодах выявляют АРПП, так называемый «детский тип» поликистоза почек Q61.1 [2, 10–16]. Нередко АДПП, или так называемый «взрослый тип»

Таблица 1 / Table 1

Критерии УЗИ-диагностики АДПП у детей и подростков [4–6] Ultrasound diagnostic criteria ADPKD in children and adolescents [4–6]

Возраст выявления почечных кист по УЗИ	Критерий диагностики АДПП
0–15 лет	1) ребенок из семьи с 50 % риском АДПП 2) 2 кисты в почках (даже при локализации в одной почке)
15–18 лет	1) ребенок из семьи с 50 % риском АДПП 2) 3 кисты и более в почках (даже при локализации в одной почке)
Старше 3 лет	1) ребенок из семьи с отрицательным анамнезом по АДПП 2) суммарно более 5 кист в почках (минимум одна из них более 1 см в диаметре) и увеличение объема почек 3) исключены другие кистозные заболевания почек

Таблица 2 / Table 2

Терминология аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек [1–3, 7–9] Terminology of autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease [1–3, 7–9]

В зарубежной литературе	В отечественной литературе
Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)	Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования (аутосомно-доминантный поликистоз почек, АДПП)
ADPKD classic adult form / ADPKD early onset childhood form	АДПП классическая взрослая форма / АДПП детская форма с ранним началом
«Very Early Onset» (VEO) ADPKD	АДПП, очень раннее начало
«non Very Early Onset» (non-VEO) ADPKD	АДПП, без очень раннего начала
Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)	Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (аутосомно-рецессивный поликистоз почек, АРПП)
ARPKD classic in neonates and infants / ARPKD childhood with hepatic fibrosis	Классический АРПП у новорожденных и детей грудного возраста / Детский АРПП с фиброзом печени

поликистоза почек Q61.2, подтверждают у детей уже в неонатальном и грудном периодах [17], встречаются случаи пренатальной диагностики по результатам УЗИ [18, 19]. В литературе описан случай диагностики АДПП у плода на 13-й неделе гестации [18]. Пренатальная диагностика методом ДНК-анализа ворсин хориона помогает уточнить вероятность рождения ребенка с наследственным вариантом кистоза почек [10].

У детей с АДПП и АРПП выявляются кистоз других органов (печени, поджелудочной железы, селезенки, тимуса, щитовидной железы), сопутствующая патология органов мочевой системы, зрения, слуха, ЦНС, сердца, легких, развитие острого повреждения почек (ОПП), нефрогенной АГ, СПГ с фиброзом печени и кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, респираторного дистресс-синдрома, что определяет тяжесть и исход заболевания. В ряде случаев при рождении у детей с кистозами почек отмечают синдром Поттера (POTTER – Pulmonary hypoplasia, Oligohydramnios, Twisted face, Twisted skin, Extremity defects, Renal failure), который формируется в связи с компрессией на плод из-за почечного маловодия. Фенотип Поттера включает типичное лицо Поттера (низкопосаженные уши, ретрогнатия, асимметрия лица), наличие гипоплазии легких, деформации конечностей, морщинистой и дряблой кожи, почечной недостаточности [2, 16, 17, 20].

При кистозах обеих почек, сопровождающихся образованием множественных кист, формируется хроническая болезнь почек (ХБП), которая имеет существенные различия при АДПП и АРПП по скорости прогрессирования в детском возрасте. Существует мнение, что скорость прогрессирования ХБП у детей зависит от возраста первого выявления кист в почках [3, 7]. При АДПП и АРПП

формируются канальцевые (тубулярные) кисты. При АДПП кисты развиваются из любой части канальца, отделяясь, теряют связь с нефроном, при АРПП кисты представляют собой расширение собирательных трубок. Таким образом, первые клинические симптомы различны при АДПП и АРПП и зависят от локализации кистозно-измененного отдела канальца. Прогрессирование ХБП при АДПП и АРПП объясняется ростом кист и/или увеличением их количества, нарастанием степени ишемии и склероза паренхимы.

Среди более 20 классификаций кистозов почек классификация F.E.Avni (2006) составлена по кистозным заболеваниям почек у плода (табл. 3) [8].

Цель: охарактеризовать особенности течения АДПП и АРПП, выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 40 детей и подростков с наиболее частыми наследственными вариантами поликистозной болезни почек (АДПП, АРПП) для выяснения особенностей выявления по УЗИ, течения и исхода. Критерием включения пациентов в исследование являлась диагностика почечных кист по УЗИ пренатально или в течение первого года жизни.

В связи с тем, что молекулярно-генетический метод диагностики кистозов почек остается малодоступным методом подтверждения диагноза, в большинстве случаев диагноз у детей с рождения до 1 года устанавливается на основании клинических критериев [2, 4, 5, 7, 8, 16].

Критериями диагностики АДПП считали: наличие 2 кист и более в паренхиме обеих почек (с односторонней или двусторонней локализацией) при наличии 50 % риска АДПП в семье (АДПП у родственников I степени родства – отец, мать, сибсы, дизиготные близнецы); нефромегалия по УЗИ/МРТ/КТ.

Критериями диагностики АРПП считали: наличие множественных диффузных кист в паренхиме обеих почек; выраженная нефромегалия, гиперэхогенность, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы с рождения по УЗИ/КТ/МРТ; сопутствующее поражение печени (врожденный фиброз и/или поликистоз печени); отсутствие кистозов почек и печени у родителей старше 30 лет; наличие подтвержденного при молекулярно-генетическом исследовании или аутопсии АРПП у сибсов/дизиготных близнецов.

С учетом подтвержденного поликистоза почек, выявленного в пренатальном, неонатальном

Таблица 3 / Table 3

Классификация кистозных заболеваний почек у плода (Avni F.E. et al., 2006) [8] Classification of cystic diseases of the kidney in the fetus (Avni F.E. et al., 2006) [8]

Генетические заболевания	АРПП АДПП Гломерулокистозная болезнь почек Медуллярная кистозная дисплазия, ассоциированная с синдромами
Негенетические заболевания	Дисплазия почек Мультикистозная дисплазия почки Обструктивная кистозная дисплазия Негенетические недиспластические кисты Простая киста Мультилокулярная киста Медуллярная губчатая почка

и грудном периодах, выделены 2 группы пациентов: 28 детей и подростков в возрасте от 6 мес до 18 лет с АДПП (1-я группа); 12 детей в возрасте с рождения до 14 лет с АРПП (2-я группа).

За период наблюдения проведена оценка динамики общего объема почек (по УЗИ). Объем почек (см^3) вычислен по формуле (длина, $\text{см} \times$ ширина, $\text{см} \times$ толщина, $\text{см} \times 0,52$) [21]. Общий (суммарный) объем почек (ООП) (* мальчик, * девочка) получен сложением объемов правой и левой почек. ООП сравнивали для каждого пациента с нормами по росту и полу (Трефилов А.А. и соавт., 2011) [22]. На каждом графике тонкими линиями выделен диапазон нормальных значений (сплошные линии – диапазон нормы для мальчиков, пунктирные линии – для девочек). С использованием электронных таблиц программы Excel построены графики, отражающие динамику ООП (см^3). С целью повышения степени наглядности характера изменения ООП в зависимости от изменения роста пациентов 1-й и 2-й группы выстроены линии тренда значений средней ООП (жирная сплошная линия).

У пациентов с АДПП и АРПП оценена динамика роста максимальной по диаметру кисты, описанной по результатам УЗИ. Значения диаметра максимальной кисты (дМК, мм) по УЗИ в 1-й и 2-й группе занесены в таблицу в соответствии с возрастом пациента. На основании полученных в динамике результатов, с использованием электронных таблиц программы Excel построены графики, демонстрирующие характер изменения дМК в почках (мм) при АДПП и АРПП. Получены значения средней дМК (мм) у пациентов 1-й и 2-й группы по возрасту. Выстроены линии тренда средней дМК (жирная сплошная линия) в зависимости от изменения возраста пациентов 1-й и 2-й группы.

Детям проведены оценка функции почек, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz, стратификация стадий ХБП по критериям NKF-K/DOQI (2003) [23].

Наличие кист в почках и других органах оценивалось по результатам УЗИ/ МРТ/ КТ. Фиброз печени подтверждали по результатам УЗИ/ МРТ/ КТ и биопсии печени. Показания к проведению лигирования вен пищевода определяли по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС).

Детям до 10 лет регистрация АД проводилась аускультативным методом (Коротков Н.С., 1905), старше 10 лет – по результатам суточного мониторинга АД (СМАД). Учитывались результаты самостоятельного контроля АД в течение суток

(СКАД). АД у детей считали повышением АД, САД и/или ДАД выше 95-го перцентиля для конкретного возраста, пола и роста (Александров А.А. и соавт., 2009). По СМАД оценивали среднесуточную величину АД за сутки, вариабельность АД, нагрузку временем, суточный ритм САД и ДАД.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности течения АДПП, выявленного в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей и подростков в возрасте от 6 мес до 18 лет (1-я группа)

Из 147 детей и подростков с АДПП у 28 (19,1%) кисты в почках выявлены внутриутробно, при рождении или на первом году жизни. Из 147 детей и подростков с АДПП у 10 (6,8%) кисты в почках выявлены пренатально, у 12 (8,2%) – в периоде новорожденности, у 6 (4,1%) – в возрасте 1–12 мес. Отягощенный семейный анамнез по АДПП известен всем 28 семьям до выявления АДПП у детей. Таким образом, все дети 1-й группы имели «very early onset» (VEO) АДПП согласно терминологии, предложенной А. Shamshirsaz (2005).

Из 28 детей у 6 (21%) при первом выявлении кисты обнаружены в одной почке (асимметричное выявление), у 4 (14%) – выявлены двусторонние единичные кисты.

На рис. 1 отражены значения максимальных по диаметру почечных кист (по результатам УЗИ) у 28 детей и подростков с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах. На основании полученных средних величин дМК (мм) для каждого возраста отслежен характер их изменения в зависимости от возраста пациента с АДПП (см. рис. 1).

Кривая тренда увеличения дМК имеет характер экспоненциального распределения и демонстрирует характер динамики увеличения при АДПП в детском возрасте.

Из 28 детей и подростков у 7 выявлен пиелонефрит, из них у 2 – врожденная патология мочевых путей (у 1 – одностороннее удвоение мочеточника, у 1 – гидронефроз). У 1 ребенка в возрасте 3,5 лет выявлена крупная киста (6 см), деформирующая контур почки, вызывающая болевой синдром, в связи с чем проведено ее лапароскопическое иссечение.

В 1-й группе, по результатам УЗИ/КТ/МРТ, у 27 детей и подростков за период наблюдения не выявлены кисты в других паренхиматозных органах, у 1 (3,6%) – в 6 мес при УЗИ диагностированы кисты обоих яичек. Поликистоз и фиброз

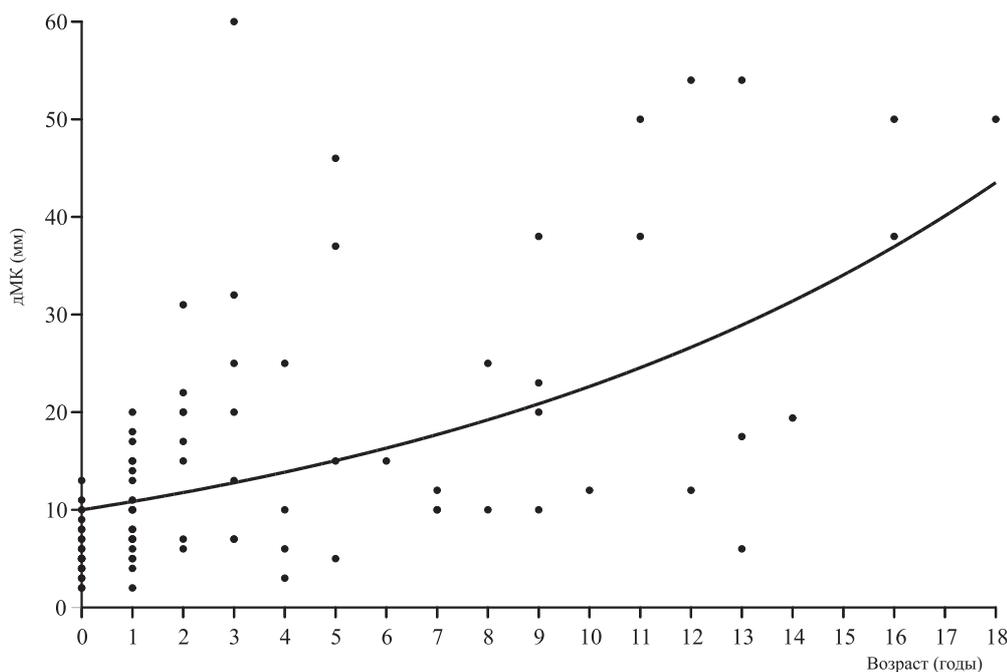


Рис. 1. Увеличение максимального диаметра почечных кист по результатам УЗИ у 28 детей и подростков с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах (линия тренда динамики роста диаметра максимальных почечных кист экспоненциального типа).
 Figure 1. Increasing the maximum diameter of renal cysts according to the results of US in 28 children and adolescents with ADPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy (trend line the growth dynamics of the maximum diameter of the renal cysts of exponential type).

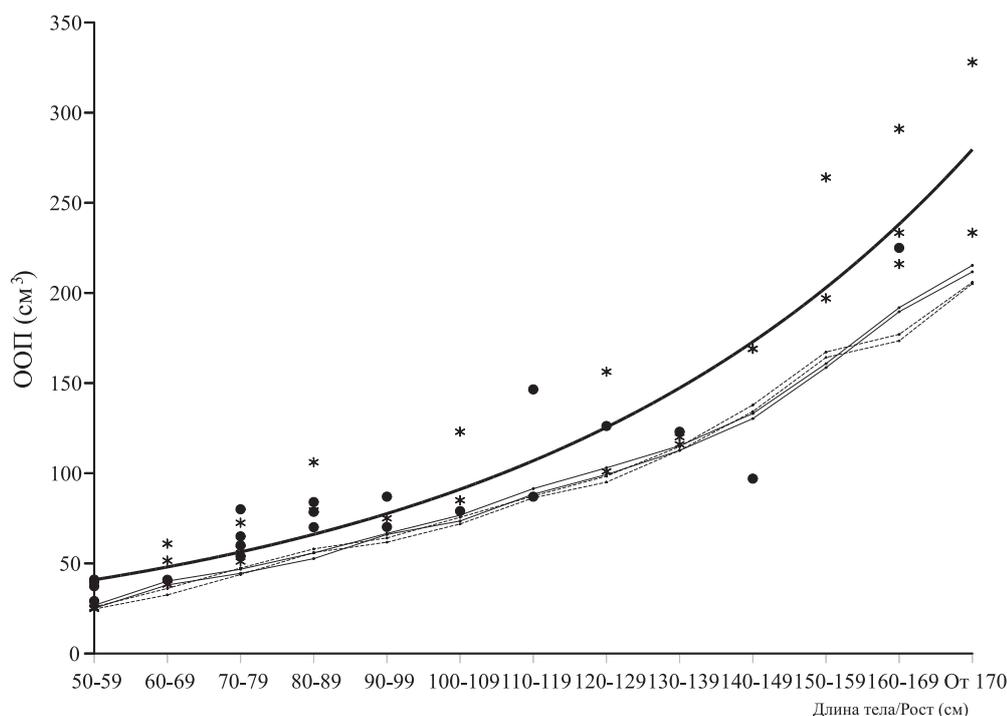


Рис. 2. Общий объем почек (см³) по результатам ультразвукового исследования у 28 детей и подростков с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах (линия тренда экспоненциального типа).
 Figure 2. Total kidney volume (sm³) according to the results of ultrasound examination in 28 children and adolescents with ADPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy (trend line of exponential type)

печени, СПГ у детей и подростков с АДПП за период наблюдения не отмечен.

Интенсивный рост ООП является критерием неблагоприятного прогноза при АДПП. Из 28 детей и подростков с АДПП у 16 (57%) пациентов с АДПП установлено увеличение ООП. Впервые увеличение ООП отмечено по УЗИ – у 1 (3,6%) при рождении, у 2 (7,1%) – в 1 мес, у 3 (10,7%) – с 1 мес до 1 года, у 2 (7,1%) – с 1 до 5 лет, у 2 (7,1%) – с 5 до 10 лет, у 3 (10,7%) – с 10 до 15 лет, у 3 (10,7%) – старше 15 лет. На рис. 2, отмечены показатели ООП (см³) у девочек и мальчиков с АДПП

в зависимости от роста. По результатам средних значений в группах детей одного роста выстроена линия тренда средней, демонстрирующая характер увеличения ООП в зависимости от роста детей и подростков с АДПП. Следует отметить, что кривая тренда имеет характер экспоненциального распределения, что свидетельствует о непрерывном и прогрессирующем с ростом пациента увеличении ООП.

В одном случае значение ООП, которое оказалось ниже нормы для суммарного объема почек (рис. 2), является результатом объема единствен-

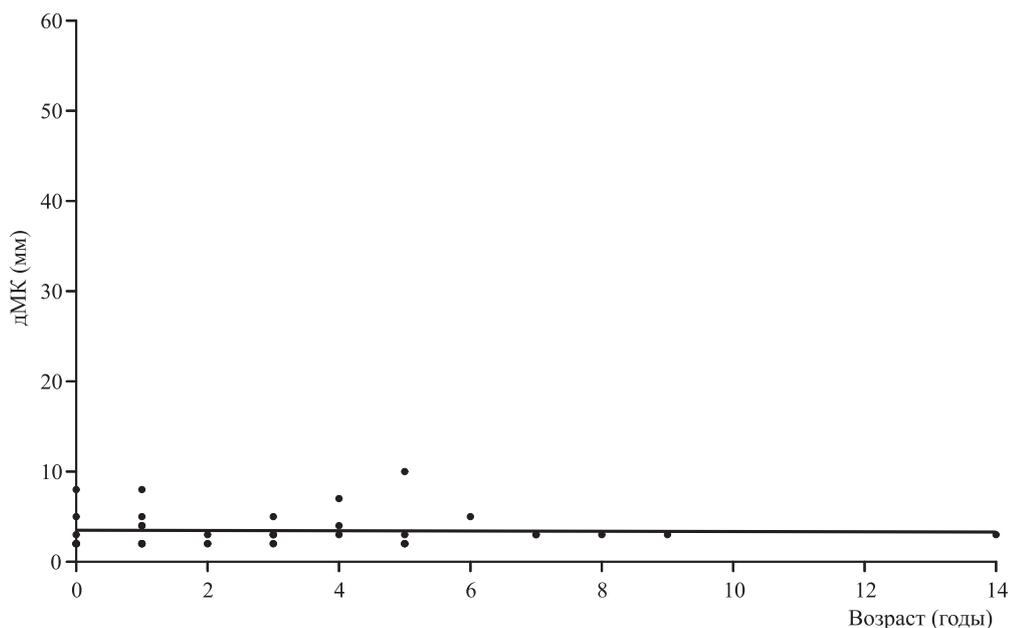


Рис. 3. Увеличение максимального диаметра почечных кист по результатам УЗИ у 12 детей с АРПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах.

Figure 3. Increasing the maximum diameter of renal cysts according to the results of US in 12 children with ARPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy.

ной (вследствие нефрэктомии контралатеральной на первом году жизни) почки у мальчика 13 лет. Объем единственной почки у этого пациента превышает норму, что говорит о развитии компенсаторной (викарной) гипертрофии в возрасте 13 лет. Пренатально по УЗИ выявлены и после рождения у мальчика подтверждены множественные кисты в одной почке с резким замедлением выведения контраста кистозной почкой по результатам внутривенной урографии. По результатам обследования по месту жительства диагноз трактовался как «Мультикистоз почки», в связи с чем проведена односторонняя нефрэктомия на первом году жизни. Спустя 4 года, в возрасте 5 лет у данного пациента выявлены кисты в единственной (вследствие нефрэктомии) почке и подтвержден поликистоз почек у родственника (бабушка 48 лет). Данный клинический случай демонстрирует асимметричное выявление почечных кист при АДПП в грудном возрасте у ребенка из семьи с 50 % риском заболевания и указывает на важность УЗИ диагностики родственников, особенно при асимметричном выявлении кист у пробанда и отсутствии кист по УЗИ в почках и печени у родителей моложе 30 лет на момент обследования, минимум в 3 поколениях.

Из 28 детей и подростков 1-й группы у 5 (18 %) выявлена АГ. Из них у 1 – сразу при рождении, у 1 – в возрасте 3 лет, у 1 – в 9 лет, у 2 – в возрасте старше 10 лет. Стабильная АГ у 2 (7 %) подростков – в 13 и 17 лет.

Из 28 детей 1-й группы у 1 (3,6 %) констатируется развитие ОПП при рождении с восстановлением функции почек в результате проводимой

консервативной коррекции нарушения функции почек.

У 26 (93 %) из 28 детей с АДПП в анамнезе диагностирована ХБПС1. Нарушение функции почек у 2 (7 %) из 28 детей с АДПП: у 1 – после перенесенного ОПП в возрасте 2 лет исход в ХБПС3 (СКФ по формуле Schwartz 43 мл/мин) к 3 годам, у 1 (с единственной почкой вследствие нефрэктомии) – формирование ХБПС3 (СКФ 52 мл/мин) к 10 годам.

Особенности течения АРПП, выявленного в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей в возрасте с рождения до 14 лет (2-я группа)

Из 17 детей с АРПП, у 12 (70,6 %) кисты в почках выявлены внутриутробно, при рождении или на первом году жизни. Из 17 детей с АРПП у 8 (47,1 %) кисты в почках выявлены по УЗИ пренатально, у 1 (5,9 %) – в период новорожденности, у 3 (17,6 %) – при рождении выявлены гиперэхогенность паренхимы почек, гепатомегалия и нефромегалия, в возрасте 1–12 мес обнаружены кисты в почках. Согласно классификации S.M.Bonsib (2009), из 12 детей у 9 (75 %) – «классический АРПП у новорожденных и грудных детей», у 3 (25 %) – «детский АРПП с фиброзом печени». Во всех семьях 2-й группы при обследовании родственников в 3 поколениях кист в почках, печени и других органах не выявлено.

У всех детей при первом выявлении кисты в почках множественные, диффузные, двусторонние. При УЗИ-контроле отмечен незначительный рост почечных кист, однако за период наблюдения

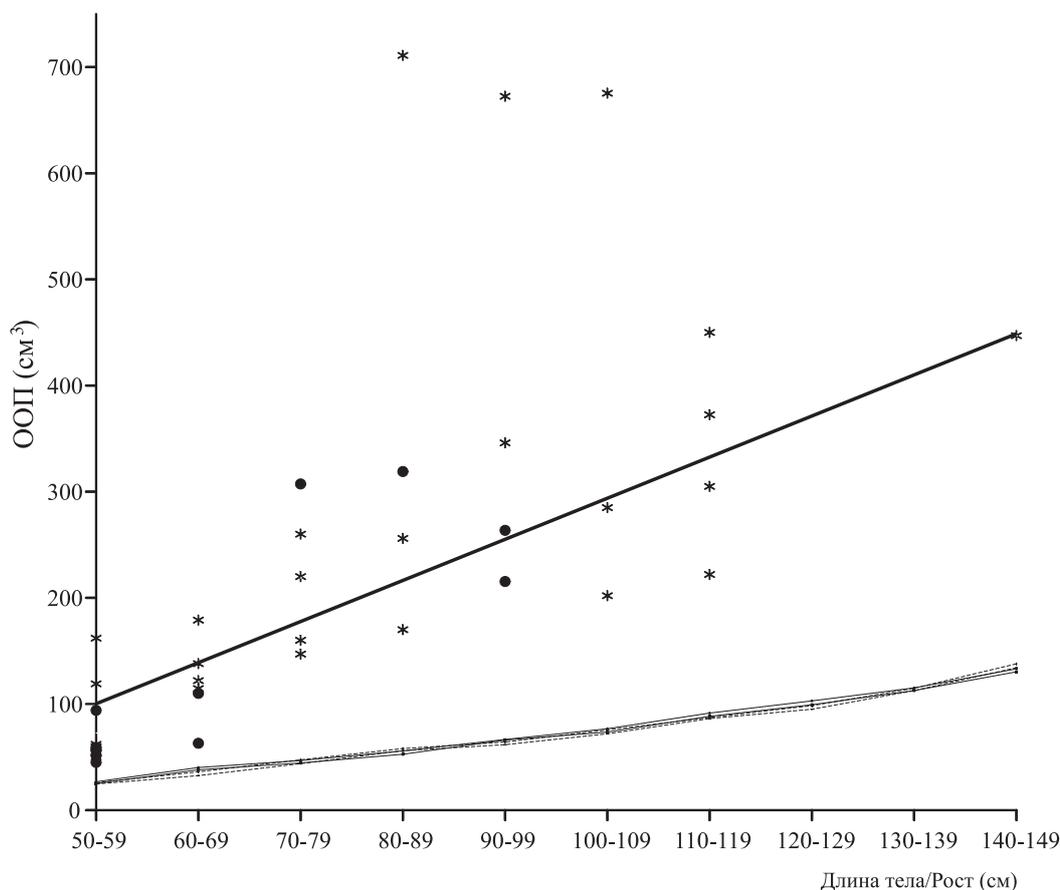


Рис. 4. Общий объем почек (см³) по результатам ультразвукового исследования у 12 детей с АРПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах (кривая тренда линейного типа).

Figure 4. Total kidney volume (sm³) according to the results of ultrasound examination in 12 children with ARPKD, identified prenatally, in the neonatal and infancy (linear trend line).

у 12 детей с ранней диагностикой АРПП диаметр кист не превысил 10 мм. На рис. 3 отражены дМК по результатам ультразвукового исследования у 12 детей с АРПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах.

Рис. 3 демонстрирует особенности динамики дМК при АРПП в детском возрасте. Распределение значений дМК при АРПП в детском возрасте характеризует отсутствие значимой динамики изменения дМК за период наблюдения.

Из 12 детей 2-й группы у 12 пренатально по результатам УЗИ отмечено увеличение окружности живота, у 10 – маловодие. После рождения у 12 новорожденных 2-й группы увеличен объем живота вследствие нефромегалии, гепатомегалии. На рис. 4 отмечены показатели ООП (см³) у девочек и мальчиков с АРПП в зависимости от роста. Уже при рождении ООП у всех детей с АРПП в 2 раза и более превышает норму и прогрессивно увеличивается в раннем возрасте (см. рис. 4). Получены значения средней ООП у детей с АРПП. Кривая тренда средней ООП (см³) при АРПП у детей имеет линейный характер с рождения.

Из 10 детей 2-й группы, переживших неонатальный период, развитие АГ установлено у 9 (100%) при «классическом АРПП» в возрасте

3,5±1,1 мес и у 1 (33,3%) – при «детском АРПП с фиброзом печени» в 3 года. У 10 детей с АРПП диагностирована стабильная АГ с осложнениями (гипертензионная ангиопатия сетчатки и гипертрофия миокарда левого желудочка).

Кисты в печени выявлены у 8 (67%) из 12 детей с АРПП. Из 9 детей с «классическим АРПП» у 2 кисты в печени выявлены по УЗИ и подтверждены по МРТ/КТ, у 3 – поликистоз печени диагностирован при аутопсии. Фиброз печени и СПГ отмечен у 4 (33,3%) из 12 детей с АРПП, из них у 1 – «классическим АРПП» и у 3 – «детским АРПП с фиброзом печени». По результатам ЭГДС четверым детям с СПГ выполнено лигирование варикозно-расширенных вен пищевода.

У 1 из 12 новорожденных АРПП сочетался с гидронефрозом почки. Хронический пиелонефрит диагностирован в возрасте 6–12 мес у 8 из 10 детей с АРПП. При АРПП на первом году жизни у 7 детей выявлена незначительная протеинурией, у 4 – микрогематурия.

Из 12 у 4 (33,3%) новорожденных с классическим АРПП установлено развитие ОПП, из них у 3 – с исходом в терминальную уремию. Летальный исход констатирован у 3 (25%) детей 2-й группы, из них – у 2 новорожденных с классиче-

ским АРПП, у 1 – с классическим АРПП в грудном возрасте. У одного ребенка с АРПП после перенесенного ОПП в неонатальном периоде к 3 годам – формирование ХБПС3 (СКФ по формуле Schwartz=32 мл/мин).

В катамнезе исход в ХБП установлен у 9 (100%) детей с АРПП, переживших неонатальный и грудной возраст. Прогноз АРПП зависит от варианта течения (по классификации S.M.Bonsib, 2009). Из 6 детей с классическим АРПП в возрасте $3,4 \pm 0,8$ года, у 1 – ХБПС1 (СКФ 91 мл/мин), у 1 – ХБПС2 (СКФ 70 мл/мин), у 3 – ХБПС3 (СКФ 32, 37 и 49 мл/мин соответственно), у 1 – ХБПС4 (СКФ 23 мл/мин). Из 3 детей с детским АРПП с фиброзом печени в возрасте $4,5 \pm 1,3$ года, у 1 – ХБПС1 (СКФ 101 мл/мин), у 2 – ХБПС2 (СКФ 68 и 87 мл/мин соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Очень раннее выявление кист («very early onset») устанавливаются при обнаружении АДПП в возрасте до 18 мес [3]. В пренатальном периоде АДПП и АРПП по результатам УЗИ почек нередко имеют схожую картину в виде и гиперэхогенности почек, кисты становятся различимы после рождения. Для АРПП характерно отсутствие корково-мозговой дифференциации паренхимы почек [24, 25]. При «очень раннем» выявлении АДПП у старшего ребенка в семье высока вероятность «very early onset» АДПП у младших сибсов [26], другие авторы указывают на внутрисемейную гетерогенность клинических проявлений АДПП [25]. Очень раннее выявление (по УЗИ) АДПП чаще встречается при мутациях PKD1 гена, мутации PKD2 характеризуются более поздним началом у взрослых и медленным прогрессированием заболевания [8]. Мы полагаем, что причиной АДПП у описанных нами пациентов с очень ранним выявлением АДПП являются мутации PKD1 гена.

Двусторонний поликистоз почек, обнаруженный при УЗИ пренатально и подтвержденный после рождения, имеет дифференциально-диагностические сложности между АРПП и АДПП, что описано в работах [14, 25, 27]. В таких случаях следует ориентироваться на некоторые особенности АДПП: наличие положительного семейного анамнеза; чаще отсутствие маловодия, гипоплазии легких, врожденного фиброза и поликистоза печени; редкое выявление гиперэхогенности паренхимы и незначительное увеличение почек при рождении с медленным прогрессированием нефромегалии в неонатальном периоде;

характерно увеличение диаметра почечных кист и объема почек, прогрессирующее с возрастом. Наши наблюдения соответствуют описанию дифференциально-диагностических особенностей АДПП и АРПП в работах других авторов [24–28]. Наличие множественных кист у детей в раннем возрасте считают признаком быстрого прогрессирования структурных изменений паренхимы при АДПП [25].

При выявлении поликистоза почек по УЗИ у детей с отрицательным семейным анамнезом молекулярно-генетическое исследование упрощает диагностику, позволяет определить тактику и исход [29, 30]. Неоднократно поднимался вопрос: «существует ли необходимость в проведении молекулярно-генетического исследования фенотипически здоровым детям из семей с риском АДПП?» [28, 31]. Согласно рекомендациям KDIGO (2014) [29, 30], детям из группы риска по АДПП (до появления симптомов заболевания и выявления кист по УЗИ) не показано проведение молекулярно-генетических тестов, а детям с подтвержденным по УЗИ АДПП следует проводить молекулярно-генетическое тестирование только в случаях, когда результат может изменить тактику лечения. Во всех случаях молекулярно-генетическое исследование проводится после получения согласия родителей пациента младше 15 лет или самого пациента старше 15 лет [32].

Пренатально по УЗИ признаки АРПП (гиперэхогенные увеличенные почки со слабой кортикотомедулярной дифференцировкой или ее отсутствием, маловодие) выявляются чаще на сроке 26–32 нед, поэтому наиболее ранним способом пренатальной диагностики является молекулярно-генетический анализ хориона, что особо важно при планировании семьи. Данное обследование проводится в семьях, которые имеют старших детей с АРПП [25]. При АРПП почки значительно увеличены с пренатального периода, сохраняются увеличенными при рождении и прогрессивно увеличиваются на первом году жизни, достигая к 1 году размера почек взрослого по нашим данным, кисты в почках при АРПП мелкие, множественные, двусторонние [16]. Наши результаты согласуются с данными О.Л. Чугуновой и соавт. (2014), которые описали увеличение длины каждой почки за 25 дней наблюдения в среднем на 20 мм [14].

В работах указывается на сочетание АРПП и АДПП, выявленных в пренатальном, неонатальном и грудном периодах, с врожденной патологией органов мочевой системы, например: АРПП с подковообразной почкой, АРПП с аномалией раз-

вития мочеточников [11, 20]. По нашим данным, у 1 из 12 детей АРПП сочетался с гидронефрозом почки, у 1 из 28 детей с АДПП – с гидронефрозом почки и у 1 из 28 детей с АДПП – с удвоением мочеточника.

Нередко у детей с АДПП и АРПП встречается кистозное поражение печени, поджелудочной железы, селезенки, щитовидной железы, яичников и яичек, предстательной железы, тимуса, что объясняется патогенезом формирования кист из эпителиальных клеток протоков паренхиматозных органов. Наиболее частым при АРПП и АДПП является сочетание поликистоза почек и печени [2, 16, 17, 19]. Среди случаев ранней диагностики поликистоза почек у детей описан пример полиорганный кистозный поражения (почки, печень, поджелудочная железа, легкие) в структуре поликистозной болезни у ребенка 8 мес с неизвестным семейным анамнезом [15]. В нашем наблюдении из 28 детей с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном и грудном периодах, у 1 в возрасте 6 мес диагностировано кистозное поражение яичек. При АРПП в пренатальном, неонатальном и грудном периодах поликистоз печени диагностирован у 8 из 12 детей, из них у 3 с «классическим» АРПП – только по результатам аутопсии.

Скорость прогрессирования ХБП при АРПП зависит от процента вовлеченных в кистозный процесс нефронов [7]. Описаны неблагоприятные признаки поликистоза почек: наличие малопродукции в пренатальном периоде ухудшает прогноз АРПП и АДПП у новорожденных [11, 28], а АГ с рождения характеризует тяжесть течения АРПП [11, 14]. В некоторых случаях АРПП приводит к развитию ОПП и необходимости проведения ЗПТ в неонатальном, грудном периоде и раннем возрасте [8, 12, 16]. В других случаях ХБП при АРПП может протекать без прогрессирования в терминальную уремию до подросткового возраста [2, 8, 11]. По нашим данным, для детей с АДПП, выявленным в пренатальном, неонатальном, грудном периодах, в большинстве случаев (93 %) в анамнезе характерно формирование ХБПС1 с медленным прогрессированием в детском возрасте, у 1 (3,6 %) ребенка с АДПП констатировано развитие ОПП в неонатальном периоде с восстановлением функции почек. При АРПП чаще (33,3 %) отмечено ОПП в неонатальном периоде без восстановления функции почек в исходе. Летальный исход констатирован у 25 % детей с классическим АРПП в связи с развитием терминальной уремии в неонатальном и грудном периодах.

При асимметричном выявлении кист в почках, которое характерно для АДПП, выявляемого в пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей, следует проводить дифференциальную диагностику с мультикистозом почки и солитарной кистой почки. Мультикистоз почки – чаще односторонний процесс, который приводит к викарной (компенсаторной) гипертрофии здоровой почки и в случае отсутствия сопутствующей патологии мочевыводящих путей имеет благоприятный прогноз для жизни. Описывают формирование двустороннего мультикистоза почек у плода, но рождается ребенок с отсутствием функции обеих почек [28]. В пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей редко выявляются солитарные (одиночные) кисты. Солитарная киста окружена нормально-функционирующей паренхимой и не приводит к нарушению функции почек у детей [28]. В случае выявления в пренатальном периоде солитарной кисты авторы рекомендуют повторить УЗИ-контроль почек плода через 4 нед и сразу после рождения ребенка [28]. Ребенок из семьи с 50 % риском АДПП с выявленной одиночной кистой в пренатальном, неонатальном и грудном периодах должен находиться под УЗИ-контролем в динамике с наблюдением у нефролога [3, 28].

В статье представлена отечественная и зарубежная терминология АДПП и АРПП при выявлении в детском возрасте. В педиатрической нефрологической практике для детей с АДПП целесообразно использовать международную терминологию, не следует применять термин «поликистоз почки, тип взрослых». Представлены клинические критерии диагностики АРПП и АДПП у детей в пренатальном, неонатальном и грудном периодах. В соответствии с рекомендациями А. Shamshirsaz (2005), в педиатрической нефрологической практике для детей с АДПП, диагностированным по УЗИ в возрасте до 18 мес, целесообразно использовать международную терминологию «АДПП, очень раннее начало». Согласно рекомендациям Р.А. Gabow (1997), в семьях с 50 % риском наследования АДПП у детей с рождения до 15 лет обнаружение 2 кист в обеих почках или в одной почке (асимметричное выявление) следует трактовать как АДПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей в пренатальном, неонатальном и грудном периодах диагностированы АРПП в 70,6 %, АДПП – в 19,1 %. При АДПП, выявленном у детей в пренатальном, неонатальном, грудном

периодах, отмечаются рост диаметра почечных кист, увеличение узиметрического общего объема почек.

В пренатальном, неонатальном и грудном периодах у детей чаще диагностирован «классический АРПП» (75 %), чем «детский АРПП с фиброзом печени» (25 %). АРПП у детей с рождения характеризуется наличием множественных двусторонних мелких кист, выраженной нефромегалии с быстрым темпом увеличения узиметрического общего объема почек, тяжелой стабильной артериальной гипертензии. Фиброз печени и синдром портальной гипертензии диагностированы у детей с АРПП.

Летальный исход в неонатальном и грудном периодах у детей с АРПП констатирован в 25 % случаев. Исход в ХБП установлен у 9 детей с АРПП, переживших неонатальный и грудной возраст.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Bonsib SM. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):554–568
- Андреева ЭФ. Катмнез детей и подростков с поликистозом почек. *Нефрология* 2016;20(3):60–68 [Andreeva EF. The follow-up period of children and teenagers with polycystic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(3):60–68 (In Russ.)]
- Shamshirsaz A, Bekheirnia RM, Kamgar M et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005;68(5):2218–2224. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00678.x
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;(20):205–212. doi: 10.1681/asn.2008050507
- Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD et al. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(1):105–110
- Wolyniec W, Jankowska MM, Król E. Current diagnostic evaluation of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(12):767–773. doi: 10.20452/pamw.552
- Игнатова МС, Длин ВВ, Новикова ПВ. *Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей*. Оверлей, М., 2014; 348 [Ignatova MS, Dlin VV, Novikova PV. *Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors*. Overlej, M., 2014; 348]
- Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012;16(3/2):34–47. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-34-47 [Andreeva EF, Savenkova ND. Cystic kidney disease in childhood (review of literature). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(3/2):34–47. (In Russ.)]
- http://omim.org
- Растольцев КВ, Кузьмичева ИА, Михайлов ВМ, Буренков РА. Пренатальная диагностика аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени (клинико-анатомическое наблюдение). *Детская больница* 2013;1:64–67 [Rastol'cev KV, Kuz'micheva IA, Mihajlov VM, Burenkov RA. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital liver fibrosis (clinical and anatomical observation). *Children's hospital* 2013;1:64–67 (In Russ.)]
- Макарова ТП, Булатов ВП, Самойлова НВ и др. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек в структуре кистозных дисплазий у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(5):172–176. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-172-176 [Makarova TP, Bulatov VP, Samojlova NV et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in the structure of cystic dysplasia in children. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(5):172–176. (In Russ.)]
- Савенкова НД, Андреева ЭФ. Особенности течения и исхода аутосомно-рецессивного поликистоза почек у 17 детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018;63(4):225. doi: 10.21508/1027-4065-congress-2018 [Savenkova ND, Andreeva EF. Features of the course and outcome of autosomal recessive polycystic kidney disease in 17 children. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics* 2018;63(4):225]
- Андреева ЭФ, Ларионова ВИ, Савенкова НД. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. *Нефрология* 2004;8(2):7–13. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-2-7-13 [Andreeva EF, Larionova VI, Savenkova ND. Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(2):7–13. (In Russ.)]
- Чугунова ОЛ, Черкасова СВ, Туманова ЕЛ и др. Поликистозная болезнь почек у новорожденных и детей раннего возраста: проблемы диагностики, ведения и лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015;94(3): 88–95 [Chugunova OL, Cherkasova SV, Tumanova EL et al. Polycystic kidney disease in newborns and young children: problems of diagnosis, management and treatment. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal* 2015;94(3):88–95 (In Russ.)]
- Ульянова ЛВ, Неретина АФ, Перепечина ЛА и др. Поликистозная болезнь у ребенка первого года жизни. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2010;89(6):144–146 [Uyanova LV, Neretina AF, Perepechina LA et al. Polycystic disease in a child of the first year of life. *Pediatrics. G.N. Speransky Journal* 2010; 89(6): 144–146 (In Russ.)]
- Андреева ЭФ, Савенкова НД, Тилуш МА и др. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей. *Педиатр* 2016;7(4):45–49. doi: 10.17816/ped7445-49 [Andreeva EF, Savenkova ND, Tilush MA et al. Features of the course of autosomal recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatrician* 2016;7(4):45–49. (In Russ.)]
- Harutyunyan SS, Andreeva EF, Savenkova ND et al. Extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26(9):1691
- Новикова ИВ, Венчикова НА, Томашева ВВ и др. Случай пренатальной диагностики аутосомно-доминантного поликистоза почек у плода в I триместре беременности. *Пренатальная диагностика* 2014;13(1):61–67 [Novikova IV, Venchikova NA, Tomasheva VV et al. Case of prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in the fetus in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis* 2014; 13(1): 61–67]
- Андреева ЭФ. Клинико-генетическое исследование детей и подростков с поликистозом почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. СПб., 2008:18 [Andreeva EF. Clinical and genetic study of children and adolescents with polycystic kidney disease. Abstract of the thesis for the degree of candidate of medical Sciences. St. Petersburg state pediatric medical University. Saint-Petersburg, 2008:18]
- Bolaji O, Erinomo O, Adebare O et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in a Nigerian newborn: a case report. *Pan Afr Med J* 2018;30:172. doi: 10.11604/pamj.2018.30.172.15202
- Капустин СВ, Оуен Р, Пиманов СИ. *Ультразвуковое исследование в урологии и нефрологии*. 2-е изд. Умный доктор, М., 2017; 176 [Kapustin SV, Ouen R, Pimanov SI. *Ultrasound examination in urology and Nephrology*. 2-е изд. Umnij doktor, M., 2017; 176].
- Трефилов АА, Иванова ИЕ, Родионов ВА. Ультразвуковые нормативы размеров почек у детей Чувашской Республики. *Здравоохранение Чувашии* 2011;4:86–91 [Trefilov AA, Ivanova IE, Rodionov VA. Ultrasound standards of kidney size in

children of the Chuvash Republic. *Zdravoohranenie Chuvashii* 2011; 4:86–91]

23. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111(6):1416–1421. doi: 10.1542/peds.111.6.1416

24. Sweeney JrWE, Gunay-Aygun M, Patil A, Avner ED. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, eds. *Pediatric Nephrology, 7nd ed.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 1103–1153. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0

25. Liebau MCh, Bergmann C. Polycystic Kidney Disease: ADPKD and ARPKD. In: Denis F, Geary DF, Schaefer F eds. *Pediatric Kidney Disease, 2nd ed.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2016; 516–568. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_12

26. Bergmann C. Genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease and its differential diagnoses. *Front Pediatr* 2018;5:221. doi: 10.3389/fped.2017.00221

27. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatric Nephrology* 2014;30(1):15–30. doi: 10.1007/s00467-013-2706-2

28. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C 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

29. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt K-U et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2015;88(1):17–27. doi: 10.1038/ki.2015.59

30. Aymé S, Bauerenhauer D, Day S et al. Common Elements in Rare Kidney Diseases: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2017;92(4):796–808. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.018

31. Harris T. Is it ethical to test apparently “healthy” children for autosomal dominant polycystic kidney disease and risk medicalizing thousands? *Frontiers in Pediatrics* 2018;5:291. doi: 10.3389/fped.2017.00291

32. Федеральный закон от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» ч.2. ст 54 [Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ «On the basics

of public health in the Russian Federation» part 2. st 54]. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

About the authors:

Андреева Эльвира Фаатовна, канд. мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ассистент. Тел.: (812)4165266; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

Elvira F. Andreeva, MD, PhD
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics, assistant professor. Phone: (812)4165286; E-mail: A-Elvira@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8753-1415

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 02.04.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 02.04.2019

Accepted for publication: 22.07.2019