

© Э.Ф.Андреева, 2016  
УДК 616.61 – 003.4 – 053.32

Э.Ф. Андреева<sup>1</sup>

## КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК

<sup>1</sup>Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

E.F. Andreeva<sup>1</sup>

## THE FOLLOW-UP PERIOD OF CHILDREN AND TEENAGERS WITH POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup>The Department of faculty Pediatrics of the Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Изучить катамнез детей и подростков с поликистозом почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** проведены генеалогический анализ 48 семей, клинико-лабораторное, ультразвуковое исследование (УЗИ) 98 членов 48 семей, в которых как минимум один ребенок (пробанд) наблюдался с диагнозом «поликистоз почек». Для выяснения возраста к моменту выявления кист по результатам УЗИ, особенностей начальных клинических проявлений и течения, осложнений и исхода в зависимости от типа наследования проведено катамнестическое исследование 64 детей и подростков (из 48 семей) в возрасте от 1 мес до 18 лет (средний возраст составил  $13,5 \pm 4,5$  лет) с поликистозом почек. Давность от момента установления диагноза поликистоз почек к моменту катамнеза у 64 детей и подростков составляла от 1 мес до 17 лет. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 64 детей и подростков аутомно-доминантный поликистоз почек диагностирован в 71,9%, аутомно-рецессивный поликистоз почек – в 15,6%, неуточненный поликистоз почек – в 12,5% случаев. С возрастом у пациентов с АДПП происходит непрерывный рост диаметра кист в почках. При АРПП у детей установлено прогрессирующее увеличение объема почек и числа мелких кист. Процент выявления кист в других органах (печень, поджелудочная железа, яичники) у детей и подростков с АРПП достоверно выше, чем у пациентов с АДПП и неуточненным поликистозом почек (70, 6,5 и 0% соответственно). Развитие синдрома артериальной гипертензии у детей с АРПП в 100% (из них в 40% при рождении, в 60% – в грудном возрасте) в отличие от пациентов с АДПП – в 32,6% случаев (с динамикой до 100% у взрослых членов семей с АДПП в возрасте от 25 до 50 лет). Пиелонефрит диагностирован у детей с АРПП в 80% случаев, что достоверно чаще, чем у детей и подростков с АДПП (32,6%) и с неуточненным поликистозом почек (37,5%). АРПП характеризуется неблагоприятным прогнозом течения, исходом в хроническую почечную недостаточность (90%) и летальным исходом (30%) на первом году жизни. Прогрессирование в хроническую почечную недостаточность в детском возрасте при АДПП достоверно реже (4,3%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** выявлены особенности начальных проявлений, течения и исхода поликистоза почек в детском возрасте при различных типах наследования заболевания.

**Ключевые слова:** аутомно-доминантный поликистоз почек, аутомно-рецессивный поликистоз почек, дети.

### ABSTRACT

**THE AIM:** To study catamnesis of children and adolescents with polycystic kidney disease (PKD). **PATIENTS AND METHODS:** we performed a genealogical analysis of 48 families, clinical laboratory, ultrasound (US) 98 members of 48 families in which at least one child (the proband) was observed with a diagnosis of «PKD». To determine age by the detection of cysts based on US, the features of the initial clinical manifestations and course, complications and outcome depending on the type of inheritance conducted follow-up study of 64 children and adolescents (from 48 families) with PKD aged 1 month to 18 years (mean age  $13.5 \pm 4.5$  years). The remoteness from the time of diagnosis of PKD by the time catamnesis in 64 children and adolescents ranged from 1 month to 17 years. **RESULTS:** Of the 64 children and adolescents autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is diagnosed in 71.9%, autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in 15.6%, unspecified polycystic kidney disease (UPKD) in 12.5% of cases. With age in patients with ADPKD there is a continuous increase of the diameter of cysts in the kidneys. The children with ARPKD revealed a progressive increase in the volume of the kidneys and the number of small cysts. The rate of detection of cysts in other organs (liver, pancreas, ovaries) in children and adolescents with ARPKD, significantly higher than that in patients with ADPKD and UPKD (70%, 6.5% and 0%, respectively). The syndrome of arterial hypertension is development in patients with ARPKD in 100% (40% at birth to 60% in infants), that it is in contrast to patients with ADPKD 32.6% of cases (moving to 100% in adults members of families with ADPKD aged 25 to 50 years). Pyelonephritis is diagnosed in children with ARPKD in 80% of cases, significantly more frequently than in children and adolescents with ADPKD (32.6%) and UPKD (37.5%). ARPKD is characterized by adverse prognosis, the outcome in chronic renal failure (90%) and deaths (30%) in the first year of life. The progression of chronic renal failure in childhood when ADPKD was significantly less (4.3%). **CONCLUSION:** the identified features of the initial manifestations, course and outcome of PKD in children with different types of inheritance of the disease.

**Key words:** autosomal dominant polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, children.

Андреева Э.Ф. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86,  
E-mail: A-Elvira@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы аутосомно-рецессивного и аутосомно-доминантного поликистоза почек в детском возрасте обусловлена распространенностью (1:40 000 и 1:1000 соответственно), возрастными особенностями формирования почечных кист, клинических проявлений, частым развитием синдрома артериальной гипертензии и осложнений, исходом в терминальную почечную недостаточность [1–5]. Большинство современных работ посвящены поиску способов замедления прогрессирующего роста кист, развитию осложнений [6–10].

По международным классификациям (таблица) выделяют аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и неуточненный (неклассифицированный) поликистоз почек [Bonsib S.M. (2010), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)] [3].

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек у детей имеет неблагоприятный прогноз течения и исхода [11–13].

Многочисленные исследования посвящены изучению клинических и молекулярно-генетических особенностей поликистоза почек у пациентов с аутосомно-доминантным, с аутосомно-рецессивным типом наследования [12, 14–16]. Высокие темпы роста кист и объема почек при УЗИ и МРТ считают прогностически неблагоприятными [4, 17].

Цель исследования – изучить катамнез детей и подростков с поликистозом почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью установления типа наследования поликистоза почек проведены генеалогический анализ 48 семей, клинико-лабораторное, ультразвуковое исследование 182 членов 48 семей, в которых, как минимум, один ребенок (пробанд) наблюдался с диагнозом поликистоз почек. В исследование включены 64 пациента (из 48 семей) с поликистозом почек в возрасте от 1 мес до 18 лет (средний возраст составил  $13,5 \pm 4,5$  лет). Давность от момента установления диагноза поликистоз почек к моменту катамнеза у 72 детей и подростков составляла от 1 мес до 17 лет.

Проведено катамнестическое исследование 64 детей и подростков с поликистозом почек для выяснения возраста к моменту выявления кист по результатам УЗИ, особенностей начальных клинических проявлений и течения, осложнений и исхода в зависимости от типа наследования.

Согласно международным стандартам, диагноз поликистоза почек ставился пренатально, у новорожденных, детей грудного, раннего, дошкольного и школьного возраста на основании выявления кист

в обеих почках при УЗИ [1–5, 14, 18–21].

Согласно классификации кистозных заболеваний почек и врожденных аномалий почек и мочевых путей (Bonsib S.M., 2009) [3], выделены аутосомно-рецессивный поликистоз почек – Q61.1, аутосомно-доминантный поликистоз почек – Q61.2, неуточненный поликистоз почек (неуточненный тип) – Q61.3.

Аутосомно-доминантный поликистоз почек диагностировали у пробанда при выявлении кист в обеих почках при УЗИ и наличии ультразвукового или гистологического подтверждения поликистоза почек у родственников 1 и 2 степеней родства. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек диагностировали у пробанда при выявлении кист в обеих почках при УЗИ и наличии ультразвукового или гистологического подтверждения фиброза и/или поликистоза печени, при отсутствии кист в почках у родителей старше 30 лет [1]. Неуточненный поликистоз почек диагностировали у пробанда при выявлении кист в обеих почках при УЗИ и отсутствии кист в почках у родственников.

Объем исследования включал генеалогический, клинический и лабораторный методы (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия и бактериологическое исследование мочи, оценка функции почек по пробам Зимницкого, Реберга, КОС); ультразвуковое исследование (почек, печени, поджелудочной железы, яичников, оценка объема почек по результатам ультразвуковой биометрии, доплеровское исследование сосудов почек), рентгенологический (экскреторная урография) и радиоизотопный методы (динамическая и статическая нефросцинтиграфия, компьютерная томография).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003 (Microsoft, США) и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот –  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Генеалогический метод исследования 56 семей с поликистозом почек

При исследовании 48 семей диагноз «поликистоз почек» подтвержден у 98 (53,8%) из 182 чле-

## Классификация кистозных заболеваний почек и врожденных аномалий почек и мочевых путей [Bonsib S.M., 2010]

|                                                                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>I. Поликистозные болезни почек</b>                                                                       |  |
| <b>A. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек</b>                                                            |  |
| Классический АРПП у новорожденных и детей грудного возраста                                                 |  |
| Детский АРПП с фиброзом печени                                                                              |  |
| <b>B. Аутосомно-доминантный поликистоз почек</b>                                                            |  |
| Классическая взрослая форма АДПП                                                                            |  |
| Детская форма с ранним началом                                                                              |  |
| <b>C. Приобретенная кистозная болезнь почек</b>                                                             |  |
| <b>D. Гломерулокистозные болезни почек</b>                                                                  |  |
| A. Семейная гломерулокистозная болезнь почек                                                                |  |
| Гипоплазия почек и мутация UROM-гена                                                                        |  |
| Гломерулокистозная болезнь почек, ассоциированная с мутациями HNFB1-гена                                    |  |
| B. Наследственная гломерулокистозная болезнь почек                                                          |  |
| Ассоциированная с АДПП/АРПП/туберозным склерозом                                                            |  |
| C. Синдромная (ненаследственная) гломерулокистозная болезнь почек                                           |  |
| D. Спорадическая гломерулокистозная болезнь почек                                                           |  |
| E. Приобретенная гломерулокистозная болезнь почек                                                           |  |
| <b>II. Врожденные аномалии почек и мочевых путей</b>                                                        |  |
| A. Агенезия и дисплазия почек                                                                               |  |
| Агенезия                                                                                                    |  |
| Спорадическая: односторонняя или двусторонняя                                                               |  |
| Синдромная                                                                                                  |  |
| Бессиндромная, синдромы с множественными пороками развития                                                  |  |
| Дисплазии почек                                                                                             |  |
| Спорадическая: односторонняя или двусторонняя                                                               |  |
| Синдромная                                                                                                  |  |
| Бессиндромная, синдромы с множественными пороками развития                                                  |  |
| Наследственная адисплазия                                                                                   |  |
| B. Гипоплазии почек                                                                                         |  |
| Простая гипоплазия: односторонняя или двусторонняя                                                          |  |
| Олигомеганефроническая гипоплазия                                                                           |  |
| Снижение поколений нефронов («корковая гипоплазия»)                                                         |  |
| Снижение числа нефронов (недоношенные и рожденные с низкой массой — риск развития артериальной гипертензии) |  |
| C. Аномалии формы, расположения и числа                                                                     |  |
| Ротационная аномалия                                                                                        |  |
| Эктопии почек                                                                                               |  |
| Сращения почек                                                                                              |  |
| Увеличение количества почек                                                                                 |  |
| В сочетании с A, B или D                                                                                    |  |
| D. Аномалии мочеточника и уретры                                                                            |  |
| Пиелoureтеральная обструкция                                                                                |  |
| Удвоения / расщепления мочеточника                                                                          |  |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс                                                                              |  |
| Первичный мегауретер                                                                                        |  |
| Эктопия мочеточника                                                                                         |  |
| Задние клапаны уретры                                                                                       |  |
| В сочетании с A, B или C                                                                                    |  |
| <b>III. Тубулоинтерстициальные синдромы ± кисты</b>                                                         |  |
| A. Дисгенез почечных канальцев                                                                              |  |
| Аутосомно-рецессивный                                                                                       |  |
| Вторичный (межблизнецовая трансфузия)                                                                       |  |
| Ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента)                                                          |  |
| B. Нефронофтиз: 1–6-го типов                                                                                |  |
| C. Медуллярные кистозные болезни:                                                                           |  |
| 1-го типа                                                                                                   |  |
| 2-го типа / семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия                                               |  |
| D. Барде–Бидля синдром, 1–12-й типы                                                                         |  |
| <b>IV. Кистозные новообразования и опухолевые кисты</b>                                                     |  |
| A. Кистозная нефрома                                                                                        |  |
| B. Кистозная нефробластома с частичной дифференцировкой                                                     |  |
| C. Сочетанные эпителиально-стромальные опухоли                                                              |  |
| D. Мультилокулярная кистозная почечно-клеточная карцинома                                                   |  |
| E. Канальцево-кистозная почечно-клеточная карцинома                                                         |  |
| F. Болезнь Хиппеля–Линдау                                                                                   |  |
| G. Лимфангиома / почечная гигрома                                                                           |  |
| <b>V. Прочие кисты</b>                                                                                      |  |
| A. Простые кортикальные кисты                                                                               |  |
| B. Медуллярная губчатая почка                                                                               |  |
| C. Локализованная кистозная болезнь почек                                                                   |  |

нов: у 64 детей и подростков (48 пробандов и 16 сибсов) в возрасте от 1 мес до 18 лет, у 34 взрослых в возрасте от 25 до 50 лет. Из 34 взрослых пациентов в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст составил  $40,0 \pm 1,5$  лет) – 21 женщина и 13 мужчин. Давность заболевания у взрослых на момент начала обследования составила от 20 до 40 лет.

Использование генеалогического метода исследования 48 семей позволило выделить 3 группы детей и подростков с поликистозом почек: 1) в 32 семьях (46 детей, из них 24 мальчика, 22 девочки) – аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП), 2) в 8 семьях (10 детей, из них 4 мальчика, 6 девочек) – аутосомно-рецессивный поликистоз почек (АРПП), 3) в 8 семьях (8 детей, из них 4

мальчика, 4 девочки) – неуточненный поликистоз почек (НУПП), так как тип наследования заболевания установить не удалось.

### Клиническая характеристика пациентов с поликистозом почек

Среди обследованных 64 пациентов с поликистозом почек мальчиков – 32 (50%), девочек – 32 (50%), соотношение 1:1. При сопоставлении соотношения мальчиков и девочек в 3 группах пациентов с поликистозом почек установлены незначительные различия: при АДПП – 1,1:1, при АРПП – 1:1,5, при НУПП – 1:1.

При анализе течения беременности у матерей 46 детей с АДПП, 10 детей с АРПП и 8 детей с неуточненным поликистозом почек установлено,

что беременность протекала на фоне гестоза у 29 (в 63%), у 10 (в 100%) и у 4 (в 50%) соответственно, угрозы прерывания в I триместре (4–12 нед) – у 22 (в 47,8%), у 5 (50%) и у 3 (37,5%) соответственно, анемия во время беременности установлена у 17 (37%), у 6 (60%) и у 2 (25%) соответственно. Средний возраст матерей пациентов с АДПП к моменту настоящей беременности составил  $25,4 \pm 3,3$  года, матерей пациентов с АРПП –  $27,9 \pm 8,3$  года, матерей пациентов с неуточненным поликистозом почек –  $26,3 \pm 9,4$  года.

Предшествующие беременности матерей пациентов с АДПП завершились выкидышем плода на ранних сроках (4–7 нед гестации) у 2 (4,3%), матерей пациентов с АРПП внутриутробной гибелью плода у 1 (10%) и смертью новорожденного в первые дни жизни – у 2 (20%), матерей пациентов с неуточненным поликистозом почек мертворождением – у 1 (12,5%). В 50% у беременных матерей пациентов с АРПП диагностировано маловодие. На отягощенный акушерский анамнез пациентов с поликистозом почек указывают в работах [4–5, 18, 21].

Роды у матерей 46 детей с АДПП, 10 детей с АРПП, 8 детей с неуточненным поликистозом почек срочные – у 40 (87%), у 8 (80%), у 6 (75%), преждевременные – у 6 (13%), у 2 (20%), у 2 (25%) соответственно. Средняя масса тела детей при рождении составила при АДПП, АРПП и неуточненном поликистозе почек  $3472 \pm 59,6$ ,  $3015 \pm 106$ ,  $3500 \pm 161$  г соответственно, длина тела детей при рождении составила при АДПП, АРПП и неуточненном поликистозе почек  $51,6 \pm 1$ ,  $48,2 \pm 6,6$ ,  $52 \pm 3,1$  см соответственно. В грудном возрасте диагностирован рахит из 46 детей с АДПП у 9 (19,6%), из 8 детей с АРПП у 5 (62,5%), из 8 детей с неуточненным поликистозом почек у 4 (50%). Гармоничное физическое развитие в период раннего возраста отмечено из 46 детей с АДПП у 43 (93,48%), из них: 23 мальчика и 20 девочек, из 8 детей с АРПП у 4 (50%), из 8 детей с неуточненным поликистозом почек у 8 (100%). Дистрофия по типу гипотрофии диагностирована из 46 детей с АДПП у 2 (4,35%) девочек, из 8 детей с АРПП – у 4 (50%).

Частой сопутствующей патологией у 43 (93,5%) из 46 пациентов с АДПП являлись заболевания опорно-двигательного аппарата: сколиоз, плоскостопие, аномалия развития пояснично-крестцового отдела (Spina bifida, люмбосакральный позвонок), у 17 (37%) – патология органа зрения: миопия средней и высокой степени тяжести, ангиопатия сосудов сетчатки. Из 8 пациентов с АРПП диагностированы у 7 (87,5%) заболевания органов

желудочно-кишечного тракта (панкреатит, проктосигмоидит, энкопрез), у 7 (87,5%) – патология органа зрения (миопия средней и высокой степени тяжести, ангиопатия сосудов сетчатки, хориоретинит), у 6 (75%) – опорно-двигательного аппарата и у 6 (75%) – болезни крови (анемия средней степени тяжести, тромбоцитопатия). Из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек выявлены у 5 (62,5%) заболевания опорно-двигательного аппарата (62,5%), у 3 (37,5%) – болезни крови и у 2 (25%) – патология органа зрения.

#### **Возраст пациентов к моменту выявления кист при аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном и неуточненном поликистозе почек**

Средний возраст детей на момент выявления кист при УЗИ оказался выше у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек ( $8,6 \pm 3,9$  года) и неуточненным поликистозом почек ( $10,3 \pm 4,1$  года), чем при поликистозе почек с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания ( $2,0 \pm 0,5$  мес).

Пренатальная диагностика кист проведена в 50% у 10 пациентов с АРПП, в 12,5% – у 1 пациента с неуточненным поликистозом почек и в 4,3% случаев – у 46 пациентов с АДПП. Аналогичные результаты описаны в литературе [13, 14, 18, 20].

Кисты других органов выявлены в 70% у 10 пациентов с АРПП, из них в 60% – кисты печени, в 10% – кисты поджелудочной железы. Кисты других органов выявлены в 6,5% у 46 пациентов с АДПП, из них в 2,2% – кисты печени, в 4,3% – кисты яичников. Не выявлены кисты других органов у пациентов с неуточненным поликистозом почек. На высокий процент кистозного поражения других органов при АРПП и АДПП указывают работы авторов [12, 13].

#### **Особенности начальных клинических проявлений при аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном и неуточненном поликистозе почек**

Клинические проявления (болевого абдоминального синдрома, артериальная гипертензия, мочевого синдрома (микрогематурия и протеинурия)) выявлены у 33 (71,7%) из 46 детей и подростков с АДПП, из них до 1 года – у 4 (8,7%), с 1 до 3 лет – у 5 (10,9%), с 3 до 7 лет – у 4 (8,7%), с 7 до 15 лет – у 20 (43,5%); а у 13 (28,3%) – клинические проявления не установлены. Опубликованные ранее данные указывают на мочевого синдром как на раннее проявление АДПП у детей [4, 5].

Пациенты с АРПП на момент выявления кист по УЗИ имели клинические симптомы заболевания (100%). Из 10 детей с АРПП клинические проявления в виде увеличения объема живота, пальпируе-

рых плотных почек с бугристой поверхностью у 10 (100%), отеков лица, поясничной области, нижних конечностей у 5 (50%), артериальной гипертензии у 4 (40%), дыхательной недостаточности у 6 (60%), гепатомегалии у 5 (50%) выявлены сразу при рождении; у 2 (20%) – синдромы артериальной и портальной гипертензии проявились в возрасте до 1 года. У 10 детей с АРПП установлено поражение печени: врожденный фиброз печени – у 4 (40%), поликистоз печени – у 6 (60%).

У 4 (50%) из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек не выявлено клинических проявлений. Болевой абдоминальный синдром, мочевого синдром в виде микрогематурии выявлены у 4 (50%) из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек.

#### **Особенности артериальной гипертензии у детей и подростков при поликистозе почек**

При аутосомно-рецессивном поликистозе почек синдром артериальной гипертензии выявлен достоверно чаще в 100% (у 10 из 10 детей), чем при аутосомно-доминантном поликистозе почек в 32,6% (у 15 из 46 детей и подростков) ( $p=0,03$ ), и не выявлен у 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек. У взрослых членов семей с АДПП артериальная гипертензия диагностирована в 100% случаев.

Средний возраст на момент выявления синдрома артериальной гипертензии составил  $13,6 \pm 2,2$  года при АДПП,  $2,0 \pm 0,5$  мес – при АРПП, что согласуется с результатами исследований других авторов [4–6, 11, 13, 14]. Соотношение мальчиков и девочек при поликистозе почек, протекающего с артериальной гипертензией, различалось в зависимости от типа наследования: при АДПП – 1,5:1; при АРПП – 1:1,5. Характер артериальной гипертензии отличался в зависимости от типа наследования поликистоза почек. При АРПП установлена во всех случаях выраженная стабильная артериальная гипертензия; при АДПП – выраженная стабильная артериальная гипертензия у 5 (56%) из 9 мальчиков и у 1 (17%) из 6 девочек.

#### **Особенности течения пиелонефрита у детей и подростков при поликистозе почек**

В нашем исследовании пиелонефрит диагностирован у 15 (32,6%) из 46 пациентов с АДПП, у 8 (100%) из 8 пациентов с АРПП, переживших неонатальный период, у 3 (37,5%) из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек. Средний возраст на момент установления пиелонефрита составил  $12,5 \pm 1,7$  года при АДПП,  $7,0 \pm 0,5$  мес при АРПП,  $11,5 \pm 1,5$  лет при неуточненном поликистозе почек. Соотношение мальчиков и девочек с пиелонефритом при поликистозе почек различалось в

зависимости от типа наследования: при АДПП – 1:2,75; при АРПП – 1:1,5; при неуточненном – 1:2.

Аномалии развития органов мочевой системы (ротация ЧЛС, неполное удвоение почки, пиелоектазия) выявлены при АДПП у 9 из 46 пациентов (19,6%), при АРПП – у 1 из 10 пациентов (10%), при неуточненном поликистозе почек – у 1 из 8 пациентов (12,5%).

#### **Динамика размеров кист в почках при поликистозе почек по результатам УЗИ**

Минимальный диаметр кист у детей и подростков с АДПП (на момент их первого выявления) по данным УЗИ, в среднем,  $0,61 \pm 0,02$  см, а максимальный –  $1,77 \pm 0,23$  см. На момент катамнеза минимальный размер кист в почках у детей и подростков с АДПП (по данным УЗИ) составил, в среднем,  $0,83 \pm 0,08$  см, а максимальный –  $2,93 \pm 0,66$  см. Динамика увеличения диаметра кист за 1 год наблюдения составила  $0,18 \pm 0,08$  см ( $n=36$ ), за 3 года –  $0,51 \pm 0,04$  см ( $n=26$ ), за 5 лет –  $0,72 \pm 0,05$  см ( $n=22$ ), за 10 лет –  $1,5 \pm 0,22$  см ( $n=10$ ), за 15 лет –  $2,0 \pm 0,8$  см ( $n=3$ ).

Минимальный диаметр кист у детей с АРПП (на момент их первого выявления) по данным УЗИ составил, в среднем,  $0,24 \pm 0,01$  см, а максимальный –  $0,4 \pm 0,02$  см. На момент катамнеза минимальный размер кист в почках у детей и подростков с АРПП (по данным УЗИ) составил, в среднем,  $0,25 \pm 0,01$  см, а максимальный –  $0,46 \pm 0,02$  см. Из 10 пациентов с АРПП у 8 (80%) кисты в почках множественные и диффузно рассеяны по всей паренхиме с момента их выявления. У 2 (20%) при рождении выявлены единичные мелкие кисты в почках. Однако при повторных УЗИ (в течение 6 мес от момента выявления) отмечено увеличение количества кист в почках.

При неуточненном поликистозе почек средний диаметр кисты в почках составил  $1,3 \pm 0,2$  см и не имел тенденции к увеличению у 6 из 8 пациентов (у 2 из 8 пациентов увеличение диаметра кист в почках составило 0,2 мм/год). Число кист колеблется от 1 до 3 в каждой почке.

Увеличение размеров почек при АДПП выявлено у 16 (34,8%) из 46 пациентов, при этом у 7 – увеличение двустороннее, у 9 – одностороннее. Наши результаты подтверждают литературные данные [17, 19]. Двустороннее увеличение объема почек при АРПП выявлено у 10 (100%) пациентов при рождении, прогрессирующее с возрастом. Эти данные согласуются с результатами работ других авторов [18–21]. На момент катамнеза увеличение размера почек выявлено у 4 (50%) из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек, из них у 2 – двустороннее.

### Осложнения и исход поликистоза почек у детей и подростков

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек у 10 пациентов характеризовался неблагоприятным прогнозом течения, с развитием синдрома портальной гипертензии в 20% и исходом в хроническую почечную недостаточность в 90% случаев на первом году жизни. Летальный исход констатирован в 30% случаев, из них: у 2 (20%) детей (сиссы) в период новорожденности, у 1 (10%) – в возрасте 1 года. При аутопсии диагноз подтвержден в 3 случаях.

Прогрессирование в хроническую почечную недостаточность в 4,3% у 46 детей и подростков с АДПП отмечено в школьном возрасте.

Неуточненный поликистоз почек у детей и подростков характеризовался более благоприятным течением и прогнозом, отсутствием прогрессирования в хроническую почечную недостаточность.

### ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании 48 семей диагноз «поликистоз почек» подтвержден у 98 (53,8%) из 182 членов: у 64 детей и подростков (48 пробандов и 16 сиссов) – в возрасте от 1 мес до 18 лет, у 34 взрослых – в возрасте от 25 до 50 лет. Проведено катамнестическое обследование 64 детей и подростков (средний возраст составил  $13,5 \pm 4,5$  лет) с поликистозом почек. Давность заболевания у детей и подростков на момент начала обследования составляла от 1 мес до 17 лет. Из 64 детей и подростков 59 проживают в Санкт-Петербурге, 5 – жители Ленинградской области.

Использование генеалогического метода исследования 48 семей позволило выделить 3 группы детей и подростков с поликистозом почек: 1) 46 детей и подростков с аутосомно-доминантным поликистозом почек, 2) 10 детей – с аутосомно-рецессивным поликистозом почек, 3) 8 детей – с неуточненным поликистозом почек, так как тип наследования заболевания установить не удалось. На каждую семью составлена схемы родословной.

Выделение группы детей и подростков с неуточненным поликистозом почек согласуется с МКБ X пересмотра (1998) и обусловлено отсутствием сведений о кистозных изменениях почек, печени, поджелудочной железы, яичников, головном мозге у родственников 1 и 2 степеней родства [1–5].

В результате проведенного длительного катамнестического наблюдения за 64 детьми и подростками из 48 семей с поликистозом почек нами выявлены возраст пациентов к моменту выявления кист по результатам УЗИ, особенности начальных клинических проявлений, особенности течения

и исхода в 3 сравниваемых группах. Давность от момента диагностики заболевания до момента катамнеза составляла от 1 мес до 17 лет (при АДПП –  $5,8 \pm 3,1$  года, при АРПП –  $6,1 \pm 0,1$  года, при НУПП –  $5,2 \pm 0,5$  лет).

Результаты катамнестического исследования подтверждают, что поликистоз почек у детей и подростков объединяет гетерогенную группу заболеваний с различным течением и исходом. В структуре поликистоза почек у 64 детей и подростков преобладает аутосомно-доминантный тип наследования заболевания (71,9%), что согласуется с опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 5, 11, 14–15, 18, 20]. Аутосомно-рецессивный поликистоз почек у детей и подростков встречается реже (15,6%), но отличается неблагоприятным прогнозом [1, 11–13]. В нашем исследовании на долю поликистоза почек с неуточненным типом наследования пришлось 12,5% случаев.

Выявлены статистически значимые различия возраста детей к моменту выявления кист по результатам УЗИ при аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном и неуточненном поликистозе почек. Средний возраст детей на момент выявления кист при УЗИ оказался выше у детей и подростков с аутосомно-доминантным поликистозом почек ( $8,6 \pm 3,9$  года) и неуточненным поликистозом почек ( $10,3 \pm 4,1$  года), чем при поликистозе почек с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания ( $2,0 \pm 0,5$  мес).

Пренатальная диагностика кист проведена в 50% у 10 пациентов с АРПП, в 12,5% у 1 пациента с неуточненным поликистозом почек и в 4,3% случаев у 46 пациентов с АДПП. Аналогичные результаты получены в работах [11, 13, 20–21].

Частота кистозного поражения других органов при АРПП и АДПП изучалась в работах К.М. Dell (2011), R. Büscher (2014), C. Bergmann (2015), С.С. Арутюнян (2013), результаты которых согласуются с полученными в нашем исследовании [4, 11, 13, 21]. Кисты других органов выявлены в 70% у 10 пациентов с АРПП, в 6,5% у 46 пациентов с АДПП, и не выявлены кисты других органов у пациентов с неуточненным поликистозом почек.

Нами, как и другими авторами, обращено внимание на высокую частоту клинических проявлений АДПП в детском возрасте [1, 2, 4, 5, 11, 14, 17]. Клинические проявления: болевой абдоминальный синдром, артериальная гипертензия, мочевого синдром (микрогематурия и протеинурия) выявлены у 33 (71,7%) из 46 детей и подростков с АДПП, из них до 1 года – у 4 (8,7%), с 1 до 3 лет – у 5

(10,9%), с 3 до 7 лет – у 4 (8,7%), с 7 до 15 лет – у 20 (43,5%); а у 13 (28,3%) – клинические проявления не установлены.

Пациенты с АРПП на момент выявления кист по УЗИ имели клинические симптомы заболевания (100%). У 10 детей с АРПП клинические проявления в виде увеличения объема живота, пальпируемых плотных почек с бугристой поверхностью у 10 (100%), отеков лица, поясничной области, нижних конечностей у 5 (50%), артериальной гипертензии у 4 (40%), дыхательной недостаточности у 6 (60%), гепатомегалии у 5 (50%) выявлены сразу при рождении, что согласуется с данными L.M. Guay-Woodford (2014), R. Büscher (2014) и C. Bergmann (2015) [11–13].

У 4 (50%) из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек не выявлено клинических проявлений. Болевой абдоминальный синдром, мочевого синдром в виде микрогематурии выявлены у 4 (50%) из 8 пациентов с неуточненным поликистозом почек.

Анализ показал, что одним из наиболее частых первых клинических проявлений поликистоза почек у детей и подростков является артериальная гипертензия. Наши результаты подтверждают данные J.L. Huang (2013), L.M. Guay-Woodford (2014), W.E. Sweeney (2016) [6, 12, 20]. Нами изучены частота, средний возраст выявления, характер артериальной гипертензии и средний диаметр кист в почках на момент выявления артериальной гипертензии при различных типах наследования поликистоза почек у детей и подростков. При неуточненном типе наследования поликистоза почек артериальная гипертензия у детей и подростков не выявлена. При аутосомно-рецессивном поликистозе почек синдром артериальной гипертензии выявлен достоверно чаще в 100% (у 10 из 10 детей), чем при аутосомно-доминантном поликистозе почек в 32,6% (у 15 из 46 детей и подростков). У взрослых членов семей с АДПП артериальная гипертензия диагностирована в 100% случаев.

В нашем исследовании пиелонефрит у детей с АРПП диагностирован чаще (100%), чем при АДПП (32,6%) и НУПП (37,5%), и раньше (7,0±0,5 месяца).

Нами определен средний диаметр (минимальных и максимальных) кист на момент их выявления по данным УЗИ при различных типах наследования поликистоза почек: при АДПП – от 0,61±0,02 до 1,77±0,23 см; при АРПП – от 0,24±0,01 до 0,4±0,02 см, при НУПП – от 0,5±0,15 до 1,3±0,2 см. Анализ показал значимые отличия в динамике диаметра кист в зависимости от типа наследования по-

ликистоза почек. У детей и подростков с АРПП минимальный размер кист в почках на момент катамнеза (по данным УЗИ) составил, в среднем, 0,25±0,01 см, а максимальный – 0,46±0,02 см. При неуточненном поликистозе почек средний диаметр кисты в почках не имел тенденции к увеличению у 6 из 8 пациентов (у 2 из 8 пациентов увеличение диаметра кист в почках составило 0,2 мм/год).

Нами выявлены различия в количестве почечных кист при АДПП, АРПП и неуточненном поликистозе почек, которые не противоречат результатам работ F.E. Avni (2010), Jr. W.E. Sweeney (2011) [14, 19]. При АДПП у детей и подростков количество кист составило от 2 до 5 в каждой почке, при аутосомно-рецессивном – множественные мелкие кисты, при неуточненном поликистозе почек – от 1 до 3.

У 64 детей и подростков в 13% при АДПП, в 100% – при НУПП при первом выявлении складывалось впечатление об одностороннем поражении почек. При АРПП в нашем исследовании выявлена асимметрия расположения кист в почках при первом УЗИ пациента в 20% случаев.

Измерение объема почек, по данным авторов [14, 17, 19], является достоверным и доступным критерием оценки степени прогрессирования и прогноза АДПП. Двустороннее увеличение размеров почек, прогрессирующее с возрастом, установлено у всех детей с АРПП. Эти данные согласуются с результатами F.E. Avni (2010), Jr. W.E. Sweeney (2011), M.C. Liebau (2013) [14, 17, 19]. Наши результаты подтверждают данные литературы [14, 17, 19].

Проведен анализ осложнений, который показал, что прогрессирование в ХПН достоверно чаще и в более раннем возрасте (в 90% на первом году жизни) встречается при АРПП, чем при АДПП (4,3% в периоде школьного возраста). Наши результаты согласуются с данными авторов [Joshi S.S. (2016), Sweeney W.E. (2016)], свидетельствующими о быстром прогрессировании АРПП в ХПН на первом году жизни [13, 14, 18, 20].

Неуточненный поликистоз почек у детей и подростков характеризовался более благоприятным течением и прогнозом, отсутствием прогрессирования в хроническую почечную недостаточность, учитывая отсутствиеотягощенного семейного анамнеза, вероятно, развитие заболевания связано с мутациями de novo.

Таким образом, по результатам проведенного исследования выявлены особенности кистозных изменений в почках, клинических проявлений, течения, осложнений и исхода аутосомно-

доминантного, аутосомно-рецессивного и неуточненного поликистоза почек у детей и подростков.

Согласно данным УЗИ показаны возраст к моменту выявления кист в почках и динамика увеличения размера и числа кист у пациентов с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и неуточненным поликистозом почек.

Выявлены особенности развития артериальной гипертензии у детей с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным поликистозом почек.

В структуре поликистоза почек у детей и подростков преобладает аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, однако более тяжелые исходы характерны для аутосомно-рецессивного типа наследования заболевания. Наше исследование показывает, что у детей с неуточненным поликистозом почек заболевание имеет благоприятное течение без развития серьезных осложнений в детском возрасте.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре поликистоза почек у 64 детей и подростков преобладает аутосомно-доминантный поликистоз почек, реже встречается аутосомно-рецессивный поликистоз почек и неуточненный поликистоз почек.

Установлены различия в возрасте у детей к моменту выявления кист в почках по результатам УЗИ: при АРПП –  $2,0 \pm 0,5$  мес, а при АДПП и неуточненном поликистозе почек в школьном возрасте – в  $8,6 \pm 3,9$  и  $10,3 \pm 4,1$  года соответственно. Процент выявления кист в других органах (печень, поджелудочная железа, яичники) у детей и подростков с АРПП достоверно выше, чем у пациентов с АДПП и неуточненным поликистозом почек.

У большинства пациентов с АДПП выявлены клинические проявления: болевой абдоминальный синдром, артериальная гипертензия, мочевого синдром (микрогематурия и протеинурия) в школьном возрасте, при АРПП клинические проявления отмечены у детей при рождении или в неонатальном периоде.

У всех пациентов с АРПП выявлено раннее развитие синдрома артериальной гипертензии (при рождении или в грудном возрасте) в отличие от пациентов с АДПП. Средний возраст к моменту выявления артериальной гипертензии у детей и подростков с АРПП и АДПП составил  $2,0 \pm 0,5$  мес и  $13,6 \pm 2,2$  года соответственно.

Развитие вторичного пиелонефрита у детей при АРПП – чаще, чем при других вариантах поликистоза почек.

АРПП характеризуется неблагоприятным про-

гнозом течения, исходом в хроническую почечную недостаточность и летальным исходом на первом году жизни. При АДПП редко встречается прогрессирование в хроническую почечную недостаточность в детском возрасте. При неуточненном поликистозе почек у детей и подростков не установлено хронической почечной недостаточности и летальных исходов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева ЭФ, Папаян АВ, Савенкова НД. Поликистоз почек. В: Папаян АВ, Савенкова НД, ред. *Клиническая нефрология детского возраста*. Левша, СПб., 2008; 121–143 [Andreeva EF, Papayan AV, Savenkova ND. Polycystic kidney disease. V: Papayan AV, Savenkova ND, red. *Clinical Nephrology in childhood*. Levsha, St-Peterb., 2008; 121–143]
2. Андреева ЭФ, Савенкова НД. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2012; (16)3: 34–47 [Andreeva EF, Savenkova ND. Cystic kidney disease in children (review). *Nephrologija* 2012; (16)3: 34–47]
3. 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
4. Арутюнян СС, Савенкова НД. Характеристика почечных и внепочечных проявлений аутосомно-доминантного поликистоза почек у детей. *Нефрология* 2013; (17)3: 60–67 [Arutyunyan SS, Savenkova ND. Characteristics of renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Nephrologija* 2013; (17)3: 60–67]
5. Арутюнян СС, Савенкова НД, Ларионова ВИ. Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей (обзор литературы). *Нефрология* 2010; (14)3: 58–68 [Arutyunyan SS, Savenkova ND, Larionova VI. Autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adults. *Nephrologija* 2010; (14)3: 58–68]
6. Huang JL, Woolf AS, Long DA. Angiogenesis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1749–1755
7. Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1053–1062
8. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 337–348
9. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 15–25
10. Riella C, Czarnecki PG, Steinman TI. Therapeutic Advances in the Treatment of Polycystic Kidney Disease. *Nephron Clin Pract* 2014; 128: 297–302
11. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 15–30
12. Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the prototype of the hepato-renal fibrocystic diseases. *J Pediatr Genet* 2014; 3: 89–101
13. Büscher R, Büscher AK, Weber S. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1915–1925
14. Sweeney Jr WE, Avner ED. Diagnosis and management of childhood polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 675–692
15. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Con-

troversies Conference. *Kidney Int* 2015; 88: 17-27

16. Sweeney Jr WE, Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatric Research* 2014; 75: 148-157

17. Liebau MC, Serra AL. Looking at the (w)hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1771-1783. doi: 10.1007/s00467-012-2370-y

18. Joshi SS, Paner GP, Chang SS. Polycystic Kidney Disease. In: *The Kidney* /edited by Hansel DE., Kane CJ., Paner GP., Chang SS. Springer. 2016; 19-35. doi: 10.1007/978-1-4939-3286-3

19. Avni FE, Hall M. Renal cystic diseases in children: new concepts. *Pediatr Radiol* 2010; 40: 939-946. doi: 10.1007/s00247-010-1599-5

20. Sweeney WE, Gunay-Aygun M, Patil A, Avner ED. Childhood Polycystic Kidney Disease. In: *Pediatric Nephrology* / edited by Ellis Avner, William Harmon, Patrick Niaudet, Norishig Yoshikawa, Emma F., Goldstein S.L. – 7<sup>th</sup> ed. Springer. 2016; Part 6 (36): 1103-1153. 10.1007/978-3-662-43596-0\_32

21. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18 (5): 339-347. doi: 10.1053/j.ackd.2011.05.001

# **Сведения об авторе:**

Андреева Эльвира Фаатовна, к.м.н.

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, ассистент. Тел.: 416-52-86, E-mail: A-Elvira@yandex.ru

Elvira F. Andreeva, MD, PhD

Affiliations: 194100 Russia, St-Petersburg, Lytovskaya st., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatric, assistant professor Phone/fax: (812)416-52-86; E-mail: A-Elvira@yandex.ru

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 10.01.2016 г.

Принята в печать: 18.03.2016 г.