

## **Клиническая диагностика и лечение поликистозной болезни почек**

### **Проект клинических рекомендаций**

НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (2013)

#### Авторы:

Смирнов А.В. – д.м.н., профессор, нефролог

Добронравов В.А. – д.м.н., профессор, нефролог

Кисина А.А. – заслуженный врач РФ, зав.отделением, нефролог

Румянцев А.Ш. – д.м.н., профессор, нефролог

Каюков И.Г. – д.м.н., профессор, нефролог, клинический физиолог

**Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций \***

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); «недифференцированный уровень» (табл. 1). Сила предсказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (табл. 2).

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем и лишь небольшая часть из них отвергли бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
«Недифференцированный уровень» “Not Graded”- NG	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике.		

Таблица 2. Предикторные уровни рекомендаций

Уровень	Характеристика уровня предсказательности	Значение/описание
А	Высокий	Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым.
В	Умеренный	Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации, наблюдаемый эффект скорее всего будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться от него.
С	Низкий	Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального.
Д	Очень низкий	Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального.

Примечание: \* составлены в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

## Раздел 1. Введение, генетика, эпидемиология, патогенез

**Рекомендация 1.1.** Под поликистозной болезнью почек (ПБП) следует понимать генетически обусловленный патологический процесс, который связан с образованием и прогрессированием кист в почках, происходящих из эпителиоцитов канальцев и(или) собирательных трубочек, представленный двумя типами заболевания - аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным (NG)

**Рекомендация 1.2.** Генетическая диагностика аутосомно-доминантного типа ПКБ основана на определении мутаций генов *PKD1* (хромосома 16p13.3) и *PKD2* (хромосома 4q21), аутосомно-рецессивного – выявлении мутаций гена *PKHD1* (хромосома 6p21) (1А)

ПБП исторически подразделяют на два варианта, по сути, являющихся разными заболеваниями - аутосомно-доминантный (АДПБП) и аутосомно-рецессивный (АРПБП).

АДПБП обусловлена мутациями генов *PKD1* (хромосома 16p13.3) и *PKD2* (хромосома 4q21) (аббревиатура от *Polycystic Kidney Disease*). Эти гены кодируют белки, называемые полицистинами 1 и 2 (PC1 и PC2). Мутация *PKD1* ответственна за 85-90% случаев АДПБП; мутацию *PKD2* находят у 10-15% больных. Небольшая доля семей с АДПБП могут иметь другую, пока не определенную, генную мутацию («PKD3»).

Аутосомно-рецессивная ПБП обусловлена мутацией гена *PKHD1* (хромосома 6p21) (аббревиатура от *Polycystic Kidney and Hepatic Disease*), с 25%-м риском заболевания у потомства. Белковый продукт гена *PKHD1* - фиброцистин (полидуктин), находящийся в первичных цилиях и центросомах. Аллельная гетерогенность гена определяет существенные различия в фенотипической конкордантности как внутри одной семьи, так и между разными семьями. В этой связи ранние классификации АДПБП, основанные на сроках появления симптоматики после рождения, считаются устаревшими.

АДПБП одно из наиболее распространенных генетически детерминированных поражений почек в популяции, обнаруживаемое с частотой от 1:400 до 1:1000 новорожденных. Половое и расовое распределение равномерное. АРПБП возникает значительно реже – 1:10000 – 1:20000 новорожденных, при частоте носительства мутантного гена 1:70.

Больные ПБП составляют 8–10% всех больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение заместительной почечной терапией (ЗПТ), и является четвертой по распространенности причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН).

**АДПБП** PC1 и PC2 – интегральные мембранные белки с внеклеточной и цитоплазматической частями, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. PC1 действует как механорецептор в первичных цилиях и участвует в адгезионных межклеточных контактах, десмосомах и фокальных соединительных контактах с базальной мембраной. PC2 функционально является неселективным катионным каналом транспорта кальция (Ca). Оба протеина широко распространены в разных тканях и клеточных популяциях, включая эпителиоциты, гладкомышечные клетки, кардиальные миоциты. Полицистины ко-локализуются, формируя функциональный комплекс, регулирующий ключевые аспекты поведения клеток: пролиферацию, апоптоз, адгезию, морфогенез и трансэпителиальную секрецию жидкости. Центральным механизмом регуляции, по-видимому, является управление содержанием внутриклеточного Ca с вовлечением вторичных и третичных сигнальных путей.

Формирование кист при ПБП связано с несколькими основными процессами: усиленной пролиферацией и апоптозом выстилающих полость кисты эпителиоцитов, потере их планарной полярности, нарушениями связи с базальной мембраной и де-дифференцировке с трансформацией нормального реабсорбционного фенотипа клеток в секреторный. В значительной степени, ПБП м.б. отнесен к «цилиопатиям», поскольку ее патогенез определяется первичными изменениями в цилиях. Цилии обращены в просвет канальца и, по-видимому, являются механосенсорами тока мочи и через центросомы тесно связаны с клеточным циклом. Жидкость, протекая по апикальной поверхности эпителиоцитов, наклоняет цилии, что приводит к увеличению внутриклеточного Ca и активации сигнальных путей. Снижение PC1 и PC2 (и фиброцистин) в цилиях эпителия канальцев нарушает механорецепцию, приводит к снижению внутриклеточного Ca, активации аденилатциклазы, увеличению cAMP. Последний при снижении внутриклеточного Ca активирует пролиферативные процессы эпителия при ПБП.

С другой стороны, основой формирования кист являются нарушение клеточно-клеточных и клеточно-матриксных соединений, планарной полярности клеток, которые в норме направляют деление клеток строго вдоль продольной оси канальца. При повышенной пролиферации эпителиоциты делятся в случайном направлении, образуя кисту, из-за потери контактов с

базальной мембраной и соединительных межклеточных контактов (в формировании которых участвует PC1) при нормальных плотных контактах в апикальной части клеток.

Рост кист при АДПБП определяется темпами пролиферации эпителия и объемом жидкости внутри кисты. Жидкость внутри кист происходит из гломерулярного ультрафильтрата на ранних этапах болезни, пока формирующаяся киста сообщается с канальцем. По мере роста кисты сепарируются и их дальнейший рост связан с увеличением трансэпителиальной секрецией хлора, который попадает в цитоплазму эпителиоцита через базолатеральный Na-K-Cl ко-транспортер и секретуруется в полость кисты через хлоридный канал на апикальной мембране (CFTR), активируемый циклическим АМФ. Суммарный объем секретуруемой жидкости определяется вторичным увеличением парацеллюлярного транспорта натрия и транспорта воды через аквапорины.

Кисты формируются только в небольшой доле нефронов (<1%), несмотря на то, что все клетки зародышевой линии несут соответствующую мутацию. В качестве объяснения фокального образования кист при АДПБП предполагают необходимость появления вторичных соматических мутаций.

**АРПБП** Фиброцистин имеет связь с N-концом PC2 и, вероятно, участвует в основных функциях комплекса PC1/PC2, расположенного в первичных цилиях (см. выше). Очевидно, фиброцистин в значительной степени вовлечен в ключевые моменты развития, дифференцировки, регуляции клеточной пролиферации в собирательных трубочках почки и желчных протоках печени, поэтому проявления болезни касаются обоих органов. В образовании и росте кист в отличие от АДПБП главную роль играют нарушения планарной полярности клеток. При АРПБП кисты в почках не отделены от просвета собирательных трубочек, по-видимому, из-за того, что главным фактором роста кист является эпителиальная пролиферация. Кистозное перерождение касается коркового и мозгового слоя почек.

## **Раздел 2. Клиническая диагностика**

**Рекомендация 2.1. Клиническая диагностика АДПБП должна включать сбор данных о наличии кистозных изменений в почках у кровных родственников или ТПН неизвестной этиологии; наличие семейных случаев болезни является основанием для выполнения сонографического исследования и генетического исследования (NG)**

**Рекомендация 2.2. Для пренатального скрининга АРПБП следует выполнять сонографию почек плода; скрининговая диагностика АРПБП в постнатальном периоде базируется на динамической сонографии почек (NG)**

**Рекомендация 2.3. Сонографическими критериями АДПБП болезни при наличии ПБП у родителей следует считать:  $\geq 2$  кист в одной или обеих почках в возрасте < 30 лет;  $\geq 2$  кист в каждой почке в возрасте 30–59 лет;  $\geq 4$  кист в каждой почке в возрасте старше 60 лет (NG).**

**Рекомендация 2.4. При сомнительных данных УЗИ почек в отсутствие развернутой стадии болезни для диагностики следует применить другие визуализирующие исследования почек (МРТ, МСКТ, КТ) (NG)**

**Рекомендация 2.5. Генетическую диагностику следует считать целесообразной в случае отрицательных или сомнительных данных визуализирующих исследований; генетические исследования следует назначить всем членам семьи, что позволяет выявить доклинические случаи заболевания; проведение популяционного генетического скрининга нецелесообразно (NG)**

**Рекомендация 2.7. У больных с ПБП следует проводить скрининговые исследования для диагностики основных экстраренальных проявлений болезни, включая кисты в других органах и сосудистые аневризмы (NG)**

**Рекомендация 2.8. При диагностике у больных АДПБП следует провести скрининг на наличие конкрементов в мочевыделительной системе и гематурии (NG)**

### **Комментарии АДПБП**

Развитие заболевания характеризуется формированием и постепенным ростом в почечной ткани кист. Кисты обнаруживают как в корковом, так и в мозговом веществе почек. Размеры и объём

кист могут быть различны: от минимальных (<1 см) до гигантских. Рост кист приводит к значительному увеличению объема почек (многократному в развернутых стадиях болезни). Основными механизмами развития дисфункции органа и ТПН являются: увеличение кист с постепенным замещением функционирующей паренхимы органа, обструкция и компрессия канальцев и перитубулярных сосудов, инфицирование кист и воспаление интерстиция.

АДПБП имеет существенную гетерогенность выраженности клинических проявлений даже в пределах одной семьи. В 2-5% случаев изменения в почках могут проявляться в детском возрасте, хотя в типичных случаях развиваются к 3-4 декаде жизни. К 60 годам 50% больных АДПБП нуждаются в проведении ЗПТ. Особенностью является медленное снижение функции почек, которая остается нормальной или около нормальной в течение многих лет, несмотря на выраженные изменения органа. Начиная от СКФ до 60-70 мл/мин, темпы ее снижения почти линейны и составляют 5-6 мл/год. Факторами более быстрого прогрессирования являются: мужской пол, выявление ПБП и эпизоды гематурии в возрасте до 30 лет, негроидная раса, до 30 лет, беременности, раннее развитие гипертензии (<35 лет), гиперлипидемия, DD-генотип ангиотензинконвертазы. Мутация PKD2 имеет более благоприятный клинический фенотип и более медленные темпы прогрессирования (средний возраст развития ТПН >70 лет).

**Почечные проявления.** Жалобы на боль в проекции увеличенных почек или болезненность при пальпации органа могут быть связаны с реакцией капсулы почки и паранефрия при разрыве субкапсулярных кист и инфекции, кровотечениях в полость кисты, сопутствующем нефролитиазе. Для ПБП уникальна выраженность увеличения почек в развернутой стадии болезни, что делает их легко доступными для пальпации, а иногда и для инспекции. Большие поверхностные кисты дают ощущение бугристой поверхности органа. Несмотря на выраженное увеличение объема почек, их пальпация почти всегда безболезненна.

**Гематурию** наблюдают у многих пациентов (30-50% рецидивы макрогематурия; 20-30% постоянная микрогематурия). Случаи макрогематурии могут быть спровоцированы травмами, повышением внутрибрюшного давления, инфекцией, интенсивными физическими нагрузками и выраженными подъемами АД.

**Протеинурия** чаще небольшая (<1 г/сутки), с увеличением по мере прогрессирования дисфункции почек.

**Нефролитиаз**, мочекаменный или смешанный (мочевая кислота+оксалат кальция), наблюдают у 20-30% больных вследствие локального замедления тока мочи, снижения pH, экскреции NH<sub>4</sub> и цитрата.

**Артериальную гипертензию** в 60-75% случаев обнаруживают задолго до развития существенной дисфункции почек и может длительное время быть единственным заболеванием. Тяжесть АГ, вероятно обусловленной локальной гипоперфузией почек, коррелирует с размерами почек и количеством кист.

**Нарушения функции почек** проявляются на ранних стадиях концентрационным дефектом, снижением экскреции NH<sub>4</sub>, внутрипочечного кровотока. На поздних стадиях при снижении СКФ наблюдаются типичные проявления прогрессирующей ХБП: нарушения кальций-фосфатного баланса, анемия, метаболический ацидоз, азотемия/уремия, кардиоваскулярное осложнения.

**Внепочечные проявления.** - ПБП может иметь системные проявления, поскольку гены PKD1, PKD2 и фиброкистина и их продукты представлены во внепочечных клеточных популяциях. Возможно формирование кист и в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезенка эпифиз), которые часто остаются бессимптомными.

**Печеночные.** Образование кист в печени наиболее частое экстраренальное проявление и редко приводят к недостаточности органа. Другие находки в печени при ПБП могут касаться билиарных гамартом, фиброаденоматоза, расширения внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей. **Кисты других локализаций** включают: панкреас, паутинную оболочку мозга, эпифиз, яичники и яички.

**Сердечно-сосудистые.** У 8-15% больных выявляют аневризмы внутричерепных артерий; их вероятность в 4 раза выше при позитивном семейном анамнезе. Разрыв аневризмы сосудов головного мозга — одна из самых частых причин смерти этой категории пациентов, а ее риск зависит от диаметра поражения (высокий >1 см). Состояния связанные с нарушением сосудистой стенки нередки при ПБП: артериальные диссекции, включая аорту, шейные и интракраниальные сосуды, а также аневризмы коронарных артерий.

Аномалии клапанов сердца, из которых самым распространенным считают пролапс митрального клапана (25% пациентов), редко оказывают существенное влияние на системную гемодинамику.

Другие проявления могут включать: дивертикулез толстой кишки, паховые грыжи, нарушения подвижности сперматозоидов, некроспермия, кисты эякуляторного тракта и кисты семенных пузырьков

*Первичная диагностика* включает сбор семейного анамнеза, пальпация и сонографию почек. Следует обращать внимание на наличие у кровных родственников прямых указаний на наличие множественных кист в почках, ТПН неизвестной этиологии, нефролитиаза, артериальной гипертензии, дебютировавшей в молодом возрасте, а также, случаи смерти от разрыва аневризм внутречерепных артерий. Необследованным родственникам следует провести сонографию почек. Наличии семейных случаев является основанием для 1) оценки сонографических критериев; 2) генетического исследования. При 50% риске ПБП (ПБП у родителей) сонографическими критериями болезни следующие:  $\geq 2$  кист в одной или обеих почках в возрасте  $< 30$  лет;  $\geq 2$  кист в каждой почке в возрасте 30–59 лет;  $\geq 4$  кист в каждой почке в возрасте старше 60 лет.

При повышенной настороженности в отношении ПБП и отрицательных или сомнительных данных визуализирующих исследований диагностика базируется на проведении генетических исследований. В генетические исследования должны быть вовлечены все члены семьи, что позволяет выявить доклинические случаи.

При сомнительных данных УЗИ почек в отсутствие развернутой стадии болезни диагноз помогают подтвердить данные других визуализирующих методов исследования почек (МРТ, МСКТ), которые имеют большую разрешающую способность.

Выраженность дисфункции почек устанавливается на основании критериев хронической болезни почек.

### **АРПБП**

В большинстве случаев АРПБП выявляют у плода, при рождении или вскоре после рождения. Фенотипически выделяют 2 варианта течения: а) тип 1 - ранние (в утробе/при рождении) проявления ПБП, с высокой частотой развития ТПН и смертностью, причиной которой часто является гипоплазия сдавленных увеличенными почками легких (13%–75%); б) тип 2 - умеренные проявления ПБП с развитием фиброза печени (11%–47%), портальной гипертензии в течение нескольких лет. Перинатальная смертность – 30-50%; смертность к 1 году жизни - 9%–13%; у выживших 5-летняя выживаемость – 80-95%. Темпы развития ТПН при АРПБП определяются, главным образом, уровнем СКФ после рождения. Прогноз у женщин лучше.

**Почечные проявления** отличаются от таковых при АДПБП отсутствием явных кистозных изменений при раннем выявлении заболевания, меньшими размерами кист и их расположением в мозговом слое. Особенностью пренатальных проявлений болезни при типе 1 являются: большие, гиперэхогенные почки в сочетании с олигогидроамнионом и отсутствием мочи в пузыре плода (обычно к 20 неделе). В случае умеренной АРПБП (тип 2) внутриутробные изменения могут быть минимальными, а очевидные признаки роста объема почек и появления кист появляются в первые годы жизни. При УЗИ почки гиперэхогенны с неотчетливым разделением внутрпочечных структур и окружающих тканей; в большей степени увеличивается эхогенность медуллярного слоя с формированием округлых небольших ( $< 2$  см) кист. Часто кисты сочетаются с признаками нефрокальциноза. Нередкий симптом – гипонатриемия, как следствие дефекта экскреции свободной воды. Вследствие нарушения концентрации мочи может развиваться общая дегидратация.

**Внепочечные проявления** включают уменьшение грудной клетки и гипоплазию легких, развитие пневмоторакса и пневмомедиастинума; гепатомегалию с дилатацией желчных протоков с гиперэхогенностью органа за счет пролиферации в области протоков и формирования перипортального фиброза и спленомегалию при формировании портальной гипертензии

Пренатальная диагностика включает типичные находки в почках при сонографии, а также клинические критерии: отсутствие кист в почках у обоих родителей, признаки фиброза печени, морфологические (в.т.ч. аутопсийные) доказательства АРПБП у сиблингов, браки между близкими родственниками (parenteral consanguinity). Сонография высокого разрешения позволяет обнаруживать радиально направленные, расширенные собирательные трубочки. При постнатальной диагностики следует базироваться на данных визуализирующих методов исследования (см. выше).

### **Раздел 3. Лечение**

**Рекомендация 3.1. Методы этиологического и патогенетического лечения ПБП не**

*разработаны; основой лечения ПБП является симптоматическая терапия, направленная на а) замедление прогрессирования дисфункции почек, контроль гипертензии, снижение протеинурии; б) профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, связанных с проявлениями заболевания, как такового, и с прогрессированием дисфункции почек; в) симптоматическое лечение связанных с заболеванием изменений мочевыделительного тракта – болевого синдрома, гематурии, обструкции (NG).*

*Рекомендация 3.1.1. Лечение осложнений прогрессирующей дисфункции почек следует проводить в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по ХБП (NG).*

*Рекомендация 3.1.2. Ингибиторы ангиотензинконвертазы и блокаторы рецептора ангиотензина имеют преимущества перед мочегонными и блокаторами кальциевых каналов в отношении снижения экскреции альбумина с мочой и прогрессирования дисфункции почек и могут рассматриваться как препараты выбора для лечения артериальной гипертензии у больных ПБП (1B)*

*Рекомендация 3.1.3. Декомпрессию кист почек, включая аспирацию содержимого, криоабляцию, лапароскопическую или открытую хирургию, следует рассматривать как лечебную опцию при резистентном к терапии анальгетиками болевом синдроме или нарушении дыхания; показанием к хирургическому лечению также является малигнизация кист (NG);*

*Рекомендация 3.1.4. При развитии ТПН следует проводить стандартную ЗПТ, которая при ПБП не имеет существенных особенностей; трансплантация почки является методом выбора ЗПТ; перед проведением трансплантации следует решить вопрос о необходимости выполнении нефрэктомии кистозно-перерожденного органа (2B)*

#### **Комментарии**

##### **Симптоматическая терапия**

Гипертензия ассоциирована с ухудшением почечного прогноза, поэтому необходим тщательный контроль АД. Пока нет убедительных данных о преимуществах определенного класса препаратов при ПБП. С учетом данных об активации почечной ренин-ангиотензиновой системы предполагается, что ингибиторы ангиотензинконвертазы и блокаторы рецепторов ангиотензина II способны замедлять падение функции почек. Эта гипотеза будет вскоре проверена в продолжающемся в настоящее время исследовании HALT-PKD.

*Нарушения концентрирования мочи.* Профилактика гипогидратации существенный момент в ведении больных с ПБП, склонных к полиурии. При выраженной полиурии целесообразно назначение тиазидов для снижения дистального выделения электролитов и воды. *Гипонатриемия* может усугубляться при низком потреблении натрия, что надо учитывать при кормлении грудным молоком и заменителями.

*Инфекции мочевых путей* обычно вызываются бактериями кишечной группы. При подозрении на инфицирование кист(ы) препараты выбора – фторхинолоны, триметоприм и клиндамицин, лучше других проникающие в их полости. Может понадобиться хирургическое дренирование крупной инфицированной кисты или паранефрального абсцесса; угрожающая жизни инфекция кистозной почки иногда приводит к нефрэктомии.

*Макрогематурию* испытывают до 50% больных ПБП. Она чаще бывает транзиторной и не требует специального лечения. Редко возникающие гемодинамически значимые кровотечения требуют госпитализации, гемотрансфузий; при длительно персистирующей макрогематурии следует обсудить возможность селективной эмболизации сегментарной артерии или нефрэктомии.

*Нефролитиаз и острая почечная колика* требует стандартного ведения.

*Частые или хронические боли* в проекции почек при ПБП могут быть следствием значительного их увеличения и(или) одной или нескольких крупных кист с компрессией паранефрия и соседних органов. При консервативном лечении применяют неопиоидные анальгетики; стараясь избегать препаратов с нефротоксическими эффектами. При хронических болях обезболивающим действием могут обладать трициклические антидепрессанты. При отсутствии эффекта от фармакотерапии рассмотреть возможность механической декомпрессии, которая не оказывает влияния на почечный прогноз: введения этанола в полость, перкутанной пункции, лапароскопической или хирургической фенестрации крупных кист. Также может быть эффективной денервация почек, а у диализных больных - нефрэктомия. Показания к хирургическому лечению, определяют индивидуально, четких рекомендаций не разработано.

При АРПБП у новорожденных с выраженными респираторными расстройствами или невозможностью проводить адекватное питание из-за компрессионных эффектов резко увеличенных почек может требоваться одно- или двухсторонняя нефрэктомия.

### **ЗПТ**

ЗПТ при АРПБП и АДПБП не имеет существенных особенностей. Перед трансплантацией почки, которая является методом выбора лечения ТПН, иногда (чаще у новорожденных и детей раннего возраста) приходится проводить нефрэктомию, чтобы освободить пространство для аллогraftа.

Патогенетическое лечение при АДПБП – возможно, вопрос недалекого будущего - касается возможности торможения роста кист, увеличения объема почек и темпов снижения СКФ.

### **Раздел 4. Перспективы в терапии ПБП**

Несколько перспективных направлений находятся сейчас в стадии клинических разработок, которые, возможно, приведут к формулировке соответствующих рекомендаций:

-*Антагонисты V2-рецептора вазопрессина.* сАМР имеет существенное значение в цистогенезе и транспорте хлорида в кистах при АДПБП. Антагонисты V2-рецептора вазопрессина могут быть эффективны, поскольку V2-рецептор вазопрессина – основной агонист сАМР. В 2 небольших исследованиях толваптана (CRISP, MDRD) получены обнадеживающие результаты в виде снижения темпов роста кист и СКФ.

-*Соматостатин.* В предварительных исследованиях показана возможная эффективность соматостатина, ингибитора аденилатциклазы, и его аналогов в замедлении роста объема почек. Ожидаются результаты плацебо-контролируемых исследований для этих 2 препаратов.

-*Ингибиторы mTOR.* Попытки применения этих препаратов основаны на данных о взаимодействии цитоплазматической части PC1 и туберина, а также выраженной активации mTOR сигнального пути в эпителии, выстилающей кисты. Ингибиторы mTOR, в частности, эверолимус приводят к некоторому снижению роста объема почек, однако не оказывая существенного позитивного влияния на СКФ при 2-летнем наблюдении. Ограничивает применение этих препаратов выраженность побочных эффектов (в частности, рост протеинурии).

Реальных перспектив патогенетической терапии при АРПБП в настоящее время нет.

### **Библиография**

1. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3013–3019
2. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2122–2130.
3. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:302–306.
4. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1477–1485.
5. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354:2122–2130.
6. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, et al. Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(3): 640–647.
7. MacRae Dell K. The Spectrum of Polycystic Kidney Disease in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18(5): 339–347.
8. Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1374–1380.
9. Polycystic Disease Foundation: <http://www.pkdcure.org>
10. Ecker T, Chapman AB, Brosnahan GM, Edelstein CL, Johnson AM, Schrier RW. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:427-32
11. Ecker T, Edelstein CL, Fick-Brosnahan GM, et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2001;21:98-103



12. Nutahara K, Higashihara E, Horie S, et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005;99:c18-23
13. Kramer A, Sausville J, Haririan A, Bartlett S, Cooper M, Phelan M. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease: the University of Maryland experience. *J Urol.* 2009;181:724-8)