

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УРОЛОГИИ И НЕФРОЛОГИИ С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

В. Н. Громыко, В. С. Пилотович

ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.61-006.2-031.14(075.9)

ББК 56.965.4я78

Г87

Рецензенты: гл. внештат. специалист по нефрологии гл. управления по здравоохранению Минского облисполкома, врач-нефролог, зав. отделением гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации Минской областной клинической больницы В. С. Прилуцкий; каф. внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета

Громыко, В. Н.

Г87 Поликистозная болезнь почек : учебно-методическое пособие / В. Н. Громыко, В. С. Пилотович. – Минск : БГМУ, 2025. – 47 с.

ISBN 978-985-21-1794-4.

Дано определение кистозных заболеваний почек и поликистозной болезни почек, приведены современная классификация, патогенетические механизмы формирования кист при поликистозной болезни почек и дифференциальная диагностика с другими кистозными образованиями в почках, представлены современные подходы к диагностике и лечению данной патологии.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности 9-09-0911-25 «Нефрология», а также для повышения квалификации врачей-нефрологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики.

УДК 616.61-006.2-031.14(075.9)

ББК 56.965.4я78

ISBN 978-985-21-1794-4

© Громыко В. Н., Пилотович В. С., 2025

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

ВВЕДЕНИЕ

У одной трети пациентов в возрасте 50 лет и старше в паренхиме почек формируются различные по размерам кисты, относящиеся, как правило, к доброкачественным объемным образованиям, входящим в группу кистозных заболеваний почек.

Киста представляет собой округлую замкнутую полость, выстланную изнутри однослойным эпителием и заполненную свободной жидкостью. Единичные и/или множественные кисты формируются вследствие дефектов стенок почечных канальцев различного происхождения. Этиологические факторы развития кист делятся на приобретенные, врожденные, наследственные и некоторые другие.

Клинические проявления кист почек могут отсутствовать, и тогда они впервые выявляются случайно при обследовании пациента по другим причинам, а могут со временем проявляться болями в поясничной области, нагноением с подъемом температуры тела, макро- и/или микрогематурией, повышением артериального давления, нарушением уродинамики и азотовыделительной функции почек. Эти осложнения нередко вызывают необходимость проведения хирургического вмешательства, вплоть до нефрэктомии. Кисты в почках — это, как правило, вторичные доброкачественные образования, но некоторые из них могут малигнизироваться и иметь все признаки злокачественных опухолей. Для оценки риска трансформации кист в злокачественные новообразования в практической урологии применяется классификация кист по Босняку (1986).

В отличие от простых кист поликистозная болезнь, как одно из кистозных заболеваний человека, сразу, с раннего детства, проявляется наличием множественных разнокалиберных кист в почках, медленно увеличивающихся в объеме и сдавливающих почечную паренхиму. Данная группа заболеваний является генетически детерминированной патологией, имеющей разные генетические варианты, типы наследования и клиническую картину, включающую значительное увеличение размеров обеих почек, занимающих все забрюшинное пространство. Это сопровождается болевым синдромом, макрогематурией вследствие разрыва кист в мочевую систему, воспалительными процессами с соответствующей клинической и лабораторной манифестацией и даже образованием вторичных камней в лоханках и чашечках (рис. 1).

Прогрессирующий рост кист при поликистозной болезни почек и сдавление ими паренхимы постепенно ведет к развитию хронической почечной недостаточности, терминальная стадия которой для сохранения жизни пациента требует проведения почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Кроме непосредственного образования кист в почках, для поликистозной болезни характерны и экстраренальные проявления этой патологии, в частности

наличие кист в печени и поджелудочной железе, аневризмы сосудов головного мозга и др. Трудности в постановке диагноза и установлении генетической природы поликистозной болезни почек могут быть связаны с незнанием пациентом наследственного анамнеза, отсутствием информации о наличии таких состояний у близких родственников.

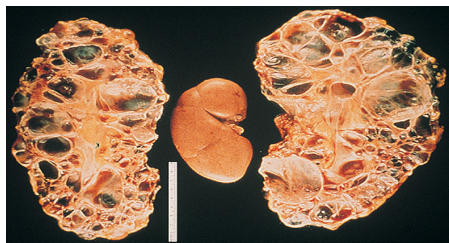


Рис. 1. Внешний вид поликистозных почек по сравнению с нормальной почкой

Основные подходы к лечению поликистозной болезни почек на ранних этапах включают назначение нефропротективной терапии, лечение осложнений, в частности инфекции нижних мочевых путей и обострения хронического пиелонефрита, коррекцию артериального давления. Перспективной группой препаратов для лечения поликистозной болезни почек являются антагонисты вазопрессина, которые позволяют замедлить увеличение кист в объеме и затормозить развитие почечной недостаточности.

Знание особенностей этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики, клинической картины и лечения кистозных образований (и поликистозной болезни почек в частности) очень важно в практической деятельности врача-уролога и нефролога.

КИСТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Почки — это орган, склонный к наиболее частому формированию кистозных полостей по сравнению с другими органами.

Кистозные заболевания почек — это большая группа врожденных, генетически обусловленных или приобретенных патологий, основным проявлением которых являются сами кисты (единичные или множественные), локализующиеся в одной или двух почках. Солитарные простые почечные кисты могут развиваться внутриутробно или возникать на фоне течения самых разных заболеваний, обнаруживаться в младенчестве, детстве и подростковом возрасте, а у взрослых проявляться различными осложнениями. Некоторые

кистозные заболевания почек могут быть опасны для жизни, могут прогрессировать до хронической болезни почек (ХБП), требующей ПЗТ.

Киста почки — это патологическое образование округлой формы, заполненное жидкостью, имеющее соединительнотканную оболочку (капсулу), которая отделяет ее от окружающей почечной ткани.

В настоящее время не существует общепринятой классификации кистозных заболеваний почек, которая бы позволяла упорядочить все группы вышеуказанных заболеваний. Одна из таких сложных для восприятия классификаций, включающая клинические, морфологические и генетические данные, представлена в справочнике «The Kidney» под редакцией Brenner & Rector's в главе 45 «Cystic Diseases of the Kidney».

Классификация кистозных заболеваний почек:

1. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП).
2. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (АРПБП).
3. Поликистозные заболевания почек и/или печени (мутации генов PRKCSH, SEC63, GANAB, ALG8, SEC61B, DNAJB11).

4. Туберозный склероз.

5. Синдром Гиппеля–Линдау.

6. Семейные гамартомы почек, связанные с гиперпаратиреозом — синдромом опухоли челюсти.

7. Нефропатия, связанная с ядерным фактором гепатоцитов-1 β .

8. Орофациодигитальный синдром.

9. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь.

10. Наследственные рецессивные цилиопатии с интерстициальным нефритом и/или кистами:

- нефронофтиз;

- синдром Жубера;

- синдром Меккеля–Грубера;

- синдром Барде–Бидля;

- синдром Альстрёма;

- варианты нефронофтиза, связанные с дефектами скелета (скелетные цилиопатии).

11. Почечные кистозные дисплазии, в том числе мультикистозная дисплазия почек.

12. Другие кистозные заболевания почек:

- простые кисты;

- локализованная или односторонняя кистозная болезнь почек;

- медуллярная губчатая почка;

- приобретенная кистозная болезнь почек.

13. Кистозные новообразования почек:

- кистозный почечно-клеточный рак;
- многокамерная кистозная нефрома;
- кистозная частично дифференцированная нефробластома;
- смешанная эпителиально-стромальная опухоль.

14. Кисты нетубулярного происхождения:

- кисты почечного синуса;
- периренальные лимфангиомы;
- субкапсулярные и параренальные уриномы.

15. Пиелочашечковые кисты (дивертикул чашечки, чашечковый дивертикул).

Классификация кистозных заболеваний почек в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10):

N28 Другие болезни почки и мочеточника, не классифицированные в других рубриках

N28.1 Киста почки, приобретенная

Киста (приобретенная) (множественная) (одиночная) почки приобретенная

Q61 Кистозная болезнь почек

Q61.0 Врожденная одиночная киста почки

Врожденная киста почки (одиночная)

Q61.1 Поликистоз почки аутосомно-рецессивный

Поликистоз почки, детский тип

Q61.2 Поликистоз почки аутосомно-доминантный

Поликистоз почки, тип взрослых

Q61.3 Поликистоз почки неуточненный

Q61.4 Дисплазия почки

Мультикистозная:

- диспластическая почка
- почка (нарушение развития)
- болезнь почек
- почечная дисплазия

Q61.5 Медулярный кистоз почки

Губчатость почки БДУ*

Q61.8 Другие кистозные болезни почек

Фиброкистоз:

- почки
- почечная дегенерация или болезнь

* БДУ — без дополнительных (дальнейших) уточнений, является равнозначным терминам «неуточненный» и «неопределенный».

Q61.9 Кистозная болезнь почек неуточненная

Синдром Меккеля–Грубера.

В новой Международной статистической классификации болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) кистозные, или диспластические, болезни почек представлены в ином виде:

GB80 Несемейная негенетическая кистозная болезнь почек

GB80.0 Простая киста почек (киста I класса по Босняку)

GB80.1 Сложная киста почек (киста II–IV класса по Босняку)

GB80.1 Подкапсулярная или периренальная уринома

LB30 Структурные аномалии развития почек

LB30.8 Медуллярная губчатая почка

LB30.9 Мультикистозная почечная дисплазия

GB81 Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

GB82 Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь

LB30.8 Медуллярная губчатая почка

GB83 Нефронофтиз

LD2D.2 Туберозный склероз (болезнь Бурневилля)

LD2F.15 Синдром Нунан

LD2F.13 Синдром Меккеля–Грубера

LD24.B1 Торакоасфиктическая дистрофия

LB30.9 Мультикистозная почечная дисплазия

GB81Y Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек

GB81Y Приобретенная уремическая кистозная болезнь почки.

Каждая нозологическая единица кистозных заболеваний почек имеет свои особенности и клинические проявления, которые необходимо знать и дифференцировать от других состояний.

Кисты в почках представляют собой, как правило, доброкачественные образования, но некоторые из них могут иметь признаки малигнизации и типичных злокачественных новообразований. Для оценки риска трансформации кист в злокачественные опухоли применяется классификация кист по Босняку. Она позволяет разделять кисты почек по результатам компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) на классы по степени их возможной малигнизации.

Классификация кист по Босняку

Классификация названа в честь радиолога Мортона А. Босняка (Morton A. Bosniak) (13.11.1929–07.09.2016), который ее предложил впервые в 1986 году. Было опубликовано несколько обновлений этой классификации, последнее — в 2019 году, и в нем отдельно представлены критерии для КТ и МРТ, а категории заменены на классы (табл. 1).

Классификация кист по Босняку (2019)

Класс	Определение и тактика ведения	Критерии	
		КТ	МРТ
I	Доброкачественная простая киста, не требующая динамического наблюдения	1. Четко отграниченная, с тонкой (≤ 2 мм) гладкой стенкой. 2. Гомогенное содержимое плотностью от -9 до 20 НУ*. 3. Не содержит перегородок или обызвествлений. 4. Стенка может накапливать контрастное вещество	1. Четко отграниченная, с тонкой (≤ 2 мм) гладкой стенкой. 2. Гомогенное содержимое с такой же интенсивностью сигнала, как у спинномозговой жидкости. 3. Не содержит перегородок или обызвествлений. 4. Стенка может накапливать контрастное вещество
II	Доброкачественная киста, не требующая динамического наблюдения (вероятнее всего, доброкачественная киста Босняк II, не требующая динамического наблюдения)	Все кисты четко отграниченные, с гладкой стенкой толщиной ≤ 2 мм. Варианты строения: 1. Кистозное образование с несколькими (1–3) тонкими перегородками: – перегородки и стенка могут накапливать контрастное вещество; – могут быть обызвествления любого типа**. 2. Гомогенное гиперплотное (≥ 70 НУ*) образование при нативной КТ. 3. Гомогенное без накопления контрастного вещества образование плотностью выше 20 НУ*; может содержать обызвествления любого типа**. 4. Гомогенное образование плотностью от -9 до 20 НУ* при нативной КТ. 5. Гомогенное образование плотностью от 21 до 30 НУ* в портальную фазу КТ. 6. Гомогенное низкоплотное образование, которое слишком мелкое для объективной оценки	Все кисты четко отграниченные, с гладкой стенкой толщиной ≤ 2 мм. Варианты строения: 1. Кистозное образование с несколькими (1–3) тонкими перегородками: – перегородки и стенка могут накапливать контрастное вещество; – перегородка не накапливает контрастное вещество; – могут быть обызвествления любого типа**. 2. Гомогенное образование, гиперинтенсивное на T2 ВІ*** (с такой же интенсивностью сигнала, как у спинномозговой жидкости) на бесконтрастных сканах. 3. Гомогенное образование, гиперинтенсивное на T1 ВІ*** (примерно в 2,5 раза выше сигнала от нормальной паренхимы) на бесконтрастных сканах

Класс	Определение и тактика ведения	Критерии	
		КТ	МРТ
II ^Ф	Большинство этих кист доброкачественные. Если происходит их малигнизация, почти у всех наблюдается медленный рост. Требуют динамического наблюдения через 6 и 12 месяцев, а затем ежегодно в течение 5 лет	Кистозное образование: – с гладкими, минимально утолщенными (3 мм), накапливающими контрастное вещество стенками; – с гладкими, минимально утолщенными (3 мм), накапливающими контрастное вещество перегородками; – со множеством (≥ 4) гладких, тонких (≤ 2 мм), накапливающих контрастное вещество перегородок	Варианты: 1. Кистозное образование: – с гладкими, минимально утолщенными (3 мм), накапливающими контрастное вещество стенками; – с гладкими, минимально утолщенными (3 мм) накапливающими контрастное вещество перегородками; – со множеством (≥ 4) гладких, тонких (≤ 2 мм), накапливающих контрастное вещество перегородок. 2. Кистозное образование, неоднородно гиперинтенсивное на бесконтрастных сканах с жироводавлением T1 ВИ***
III	Кисты имеют промежуточную вероятность малигнизации, требуется консультация уролога	Одна или более стенок или перегородок: – накапливающих контрастное вещество (толщиной ≥ 4 мм); – накапливающих неравномерно контрастное вещество (толщиной ≤ 3 мм, содержащих выступ с тупыми краями)	Одна или более стенок или перегородок: – накапливающих контрастное вещество (толщиной ≥ 4 мм); – накапливающих неравномерно контрастное вещество (толщиной ≤ 3 мм), содержащих выступ с тупыми границами
IV	Кисты имеют большую (до 90 %) вероятность малигнизации, требуется консультация уролога	Один или несколько накапливающих контрастное вещество узелков в стенке или перегородке: – выступы ≥ 4 мм толщиной с тупыми краями; – выступы любого размера, но с острыми краями	Один или несколько накапливающих контрастное вещество узелков в стенке или перегородке: – выступы ≥ 4 мм толщиной с тупыми краями; – выступы любого размера, но с острыми краями

* Ну — единицы Хаунсфилда.

** Если образование с массивными толстыми или узелковыми обызвествлениями, то лучше проводить его оценку с помощью МРТ.

*** ВИ — взвешенное изображение.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИСТ

Этиологические факторы появления кисты почек:

1. Аномалии развития почек — мультикистозная почечная дисплазия.
2. Наследственные заболевания почек — АДПБП и АРПБП, нефронофтиз, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь, гломерулокистозная болезнь.
3. Системные заболевания с сопутствующими кистами почек — синдромом Гиппеля–Линдау, туберозный склероз.
4. Приобретенные состояния — простые кисты, приобретенная кистозная болезнь почек, медулярная губчатая почка.
5. Злокачественные новообразования — почечно-клеточный рак.

Первичные простые кисты развиваются из отдельных сегментов почечных канальцев и состоят из слоя эпителиальных клеток, частично потерявших дифференциацию, образующих полость, заполненную мочеподобным жидким или полутвердым веществом. Они могут развиваться в любом сегменте — от проксимального канальца до собирательной трубочки — в зависимости от характера основного заболевания. Достигнув размера нескольких миллиметров, большинство кист теряют прикрепление к родительскому сегменту канальцев и смещаются в интерстициальное пространство.

Патофизиологические процессы, способствующие развитию эпителиальных кист, включают:

- нарушение способности эпителиальных клеток к созданию и поддержанию нормального диаметра канальцев или собирательных трубочек;
- избыточная пролиферация эпителиальных клеток;
- активный транспорт жидкости и натрия в формирующуюся кисту;
- нарушение взаимодействия между эпителиальными клетками и интерстициальными макрофагами, а также между эпителиальными клетками и внеклеточным матриксом.

Кисты почек могут рассматриваться как доброкачественные новообразования, возникающие из отдельных клеток или ограниченных сегментов канальцев почки. Поэтому процессы, стимулирующие клетки канальцевого эпителия к пролиферации, наряду с неспособностью поддерживать позиционную полярность эпителиальных клеток, потенциально приводят к изменению фенотипа на «кистозный» и формированию кист.

Аномальная пролиферация эпителия канальцев (рис. 2) начинается в одной клетке после изменения функции нормального аллеля или если уровень полицистина как регулятора адгезии и дифференцировки эпителиальных клеток канальцев опускается ниже определенного порогового значения. Повторные циклы пролиферации клеток приводят к расширению стенки канальца с выпячиванием и формированием кисты. Эпителий формирующейся кисты ответственен

за утолщение базальной мембраны прилегающих канальцев и миграцию воспалительных клеток в интерстиций. Кистозный сегмент в конечном итоге отделяется от исходного канальца, и образуется чистая эпителиальная ткань. Секреция жидкости эпителием кисты обеспечивает ее скопление внутри полости кисты.

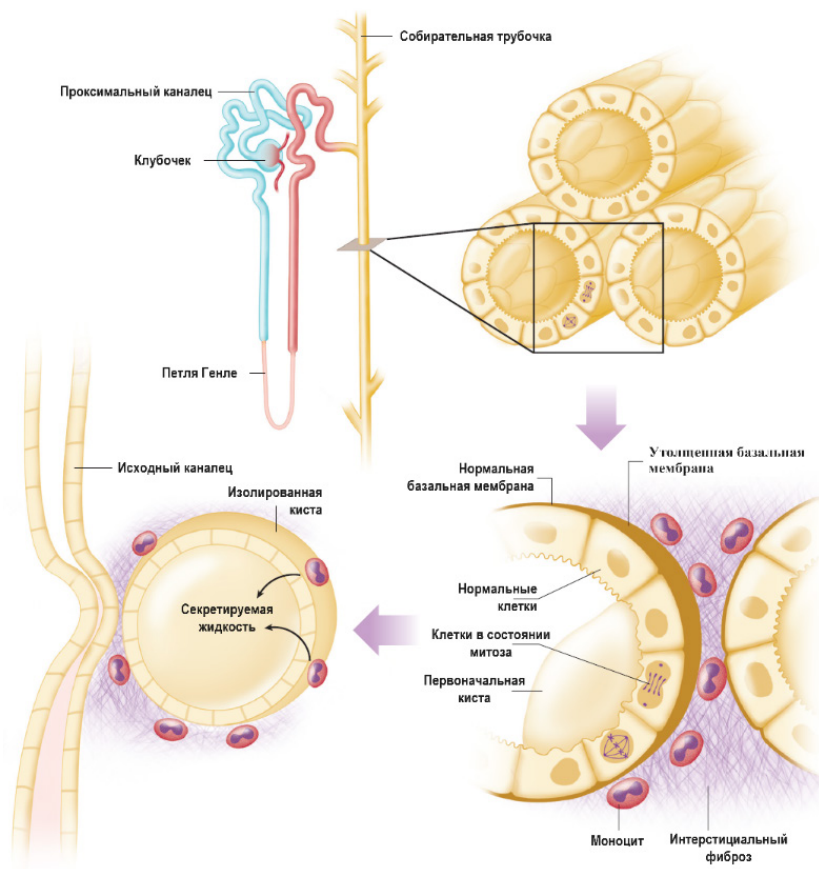


Рис. 2. Формирование кисты из почечных канальцев

ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Поликистозная болезнь почек — наследственное заболевание, характеризующееся наличием кист в обеих почках. Это состояние, в целом, разделяют на 2 формы (7 генетических вариантов): АДПБП и АРПБП.

Однако следует обратить внимание, что АДПБП ранее была известна как поликистоз почки, взрослый тип, а АРПБП — как поликистоз почки, детский тип, но эти термины не являются в полной мере точными.

Генетические варианты поликистозной болезни почек по данным базы «Менделевское наследование у человека» (Mendelian Inheritance in Man, MIM) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Генетические варианты поликистозной болезни почек

Тип	Фенотип MIM	Ген	Локализация	Ген MIM	Тип наследования
1	173900	PKD1	16p13.3	601313	АД*
2	613095	PKD2	4q22.1	173910	АД*
3	600666	GANAB	11q12.3	104160	АД*
4	263200	PKHD1	6p12.3-p12.2	606702	АР**
5	617610	DZIP1L	3q22.3	617570	АР**
6	618061	DNAJB11	3q27.3	611341	АД*
7	620056	ALG5	13q13.3	604565	АД*

* Аутосомно-доминантный.

** Аутосомно-рецессивный.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

АДПБП является наиболее частой генетической причиной ХБП у взрослых, она диагностируется у 8–10 % всех пациентов, находящихся на ПЗТ, в зависимости от региона и является четвертой по распространенности причиной развития 5-й стадии ХБП.

АДПБП является моногенно наследуемым заболеванием с частотой 1 : 400–1000, без расовых и половых различий по распространенности. У 90 % пациентов с АДПБП имеется семейный анамнез, у 10 % пациентов это заболевание возникает как следствие новых мутаций в генах. На рис. 3 представлена схема наследования доминантной формы поликистоза почек. Считается, что вероятность рождения больного ребенка в семье, где один из родителей болен, составляет 50 %.

АДПБП — это системное заболевание, но оно имеет очаговую экспрессию — менее 1 % нефронов становятся кистозными. При этом заболевании каждая клетка канальцевого эпителия зародышевой линии содержит мутацию, но лишь в небольшой части канальцев начинают формироваться и развиваться кисты почек.

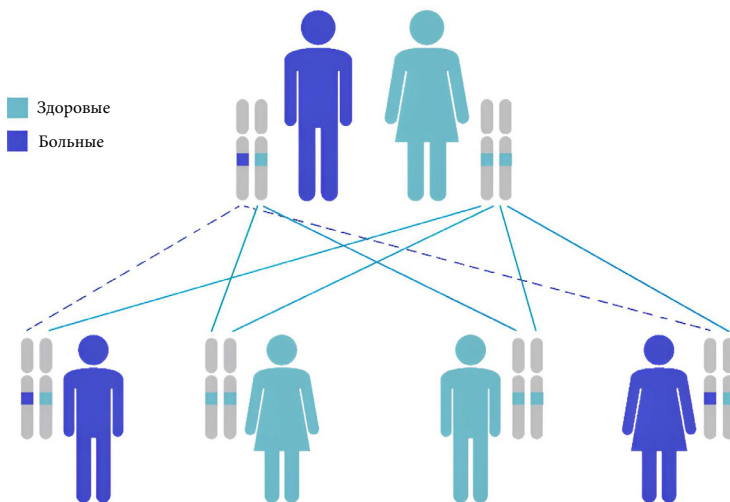


Рис. 3. Схема наследования доминантной формы поликистоза почек

В настоящее время считается, что клетки защищены аллелем, унаследованным от родителя без АДПБП. Когда этот аллель в одиночной клетке эпителия почечного канальца инактивируется (например, мутацией), эта клетка многократно делится до тех пор, пока не сформируется киста, при этом запускаемая патологическая программа вызывает их бесконтрольное увеличение и рост. Считается, что тяжесть АДПБП является прямым следствием многократного повторения в течение всей жизни пациента этого процесса образования кист, который возникает в почках. Гиперпластические клетки вызывают выпячивание стенки канальцев с образованием мешотчатой кисты, которая заполняется жидкостью, полученной из клубочкового фильтрата, поступающего из проксимальных канальцев. Прогрессирующее расширение в конечном итоге приводит к отделению большинства возникающих кист от родительских канальцев, формируя изолированную кисту, которая заполняется жидкостью за счет ее секреции эпителием (рис. 4).

Эта изолированная киста постоянно увеличивается в объеме в результате продолжающейся пролиферации пристеночного эпителия вместе с секрецией хлорида натрия и воды в просвет кисты, вызывая изменения почечного интерстиция, проявляющиеся утолщением и расслоением базальных мембран канальцев, инфильтрацией макрофагов и неоваскуляризацией.

Фиброз интерстиция начинается уже на ранних стадиях АДПБП. Пролиферация клеток и секреция жидкости может ускоряться циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и некоторыми факторами роста, такими как

эпидермальный фактор роста. Таким образом, кисты функционируют как автономные структуры и ответственны за прогрессирующее увеличение почек при АДПБП.

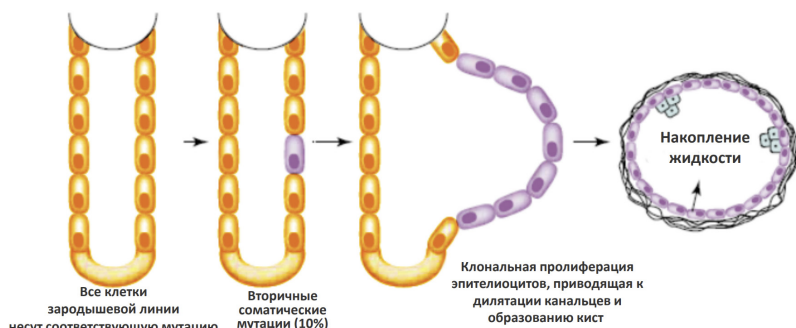


Рис. 4. Формирование кисты при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек

Примерно у 85–90 % пациентов с АДПБП выявляются мутации гена PKD1, расположенного на коротком плече 16-й хромосомы. Большая часть оставшихся 10–15 % случаев АДПБП вызвана мутациями гена PKD2, который расположен на длинном плече 4-й хромосомы. Остальные генетические варианты АДПБП (см. табл. 2) встречаются гораздо реже. На рис. 5 представлены обе хромосомы и дефектные гены, продуцирующие полицистины, играющие пусковую роль в формировании кистозных образований в почке.

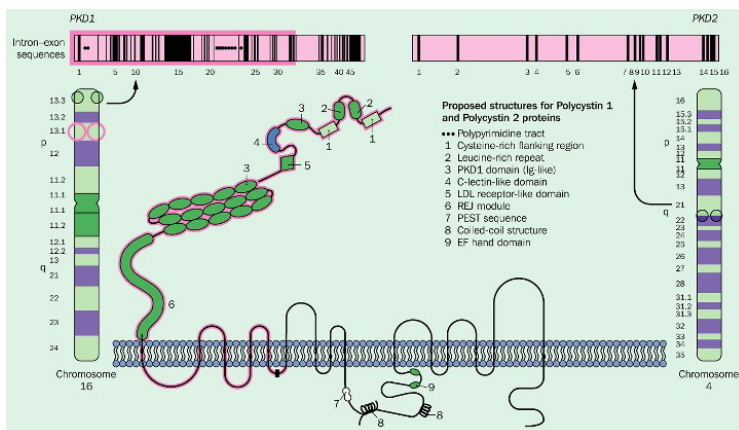


Рис. 5. Изображение 16-й и 4-й хромосом с участками дефектных генов, продуцирующих полицистины I и II, активирующие основные сигнальные пути регуляции клеточных функций

PKD1 и PKD2 экспрессируются в большинстве органов и тканей человеческого организма. PKD1 кодирует полицистин-1 (PC-1), состоящий из 4304 аминокислот, который представляет собой крупный белок с длинной внеклеточной N-концевой областью, 11 трансмембранными доменами и коротким внутриклеточным С-концевым хвостом. PC-1 локализуется в первичных ресничках почечных эпителиальных клеток (рис. 6).

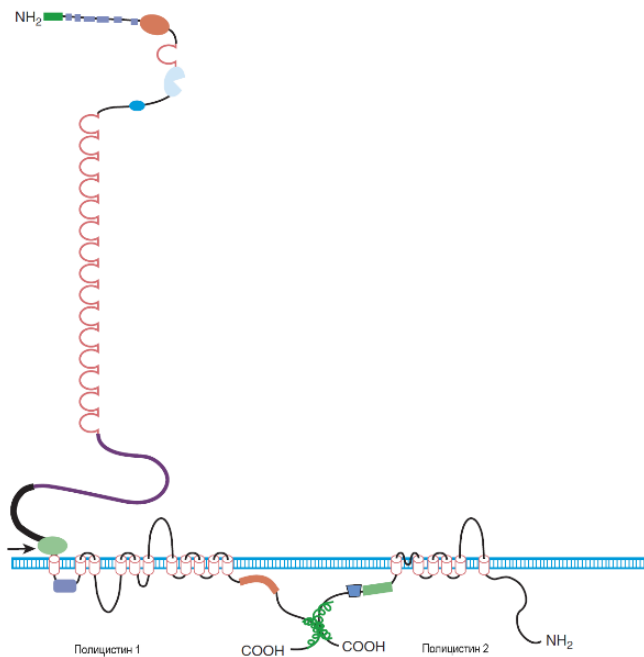


Рис. 6. Строение полицистинов

PKD2 кодирует белок полицистин-2 (PC-2), состоящий из 968 аминокислот, который взаимодействует с PC-1. PC-2, будучи структурно связанным с каналами транзитного рецепторного потенциала (Transient receptor potential — TRP), функционирует как неселективный катионный канал, проницаемый для Ca^{2+} , тем самым участвуя во внутриклеточном транспорте кальция.

PC-1 и PC-2 — это повсеместно распространенные трансмембранные белки, которые экспрессируются в процессе развития зародыша уже на стадии бластоцисты. В почках они образуют гетеромерные комплексы, локализующиеся в эпителиальных клетках почечных канальцев, в частности в первичных ресничках, которые выступают в просвет канальцев.

Первичная ресничка представляет собой длинную неподвижную трубчатую структуру, расположенную на апикальной поверхности эпителиальных клеток почечных канальцев, выполняя функцию механорецептора, который воспринимает изменения в апикальном потоке жидкости и преобразует их во внутриклеточный сигнальный ответ ионами Ca^{2+} . Следовательно, РС-1 выступает в роли механического сенсора степени изгиба первичных ресничек, вызванного потоком жидкости в просвете канальца. Изгиб реснички может вызвать конформационные изменения в РС-1, которые, в свою очередь, активируют связанный с РС-2 Ca^{2+} -канал, увеличивая внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} и запуская внутриклеточные сигнальные пути, обеспечивающие развитие нормальной структуры почки. Таким образом, РС-1 и РС-2 регулируют морфологическую конфигурацию эпителиальных клеток.

В целом у пациентов с мутациями PKD1 заболевание протекает более тяжело, чем у пациентов с мутациями PKD2. Средний возраст, требующий ПЗТ, составляет 53 года у пациентов с вариантом PKD1 и 74 года у пациентов с вариантом PKD2. Генетическая гетерогенность АДПБП и возможный вклад генов-модификаторов могут объяснить широкую клиническую вариабельность этого заболевания как внутри одной семьи, так и между разными семьями.

Диагностика

Для подтверждения АДПБП требуется визуализация почек и подтверждение наличия в них множества кист. Одним из распространенных методов визуализации является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое широко доступно и дает максимальный процент диагностики поликистоза почек. Кроме сканирования почек, УЗИ позволяет оценить абдоминальные экстраренальные проявления (например, кисты печени, поджелудочной железы).

Установление диагноза АДПБП может быть затруднительным у пациентов с кистами, выявляемыми в молодом возрасте, при отсутствии наследственного анамнеза. Поэтому диагностику АДПБП в зависимости от анамнеза можно разделить:

- на диагностику АДПБП у пациентов с семейным анамнезом;
- диагностику АДПБП у пациентов без семейного анамнеза.

Чувствительность УЗИ для выявления фенотипа PKD1 составляет 99 % для пациентов из группы риска старше 20 лет, при этом ложноотрицательные результаты чаще встречаются у более молодых пациентов. Чувствительность же УЗИ к фенотипу PKD2 ниже.

Ультразвуковые диагностические критерии АДПБП у пациентов с мутациями PKD1 были предложены Ravine с соавторами в 1994 году, но они были менее чувствительны для лиц с мутациями PKD2.

В 2009 году Pei и соавторы предложили критерии ультразвуковой диагностики АДПБП для скрининга пациентов с семейным анамнезом и мутациями PKD1, PKD2 или неизвестным генотипом (табл. 3).

Таблица 3

Ультразвуковые критерии АДПБП у пациентов с семейным анамнезом АДПБП

Возраст, годы	Количество кист	Локализация кист
15–39	≥ 3	Односторонние или двусторонние
40–59	≥ 2	Двусторонняя
≥ 60	≥ 4	Двусторонняя

С другой стороны, у пациентов без семейного анамнеза отсутствуют верифицированные диагностические критерии АДПБП, основанные на визуализации. Рекомендуется устанавливать АДПБП у этих пациентов, если у них имеется 10 или более кист (≥ 5 мм) в каждой почке, особенно если почки увеличены в размерах или отмечаются кисты в печени, а очевидные признаки другого кистозного заболевания отсутствуют.

Пациентам с сомнительными результатами УЗИ рекомендуется выполнение МРТ, особенно лицам моложе 40 лет. В затруднительных ситуациях рекомендуется проведение генетического исследования для выявления мутаций соответствующих генов.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Главным проявлением АДПБП является двустороннее прогрессивное увеличение размеров и количества кист в почках, которое обычно начинается на 3–4-м десятилетии жизни, однако кисты могут быть обнаружены в детстве и даже внутриутробно. До 50 % пациентов с АДПБП к 60 годам нуждаются в проведении ПЗТ.

Кроме наличия почечных кист, клиническая картина АДПБП включает и другие проявления.

Артериальная гипертензия. Обнаруживается примерно у 50 % пациентов с АДПБП в возрасте 20–35 лет с нормальной функцией почек и присутствует почти у 100 % пациентов с 5-й стадией ХБП. Развитие артериальной гипертензии связано со снижением почечного кровотока, увеличением фильтрационной фракции, задержкой натрия почками и избыточным ремоделированием сосудов почек.

Причинно-следственная связь между размерами почек и распространенностью артериальной гипертензии подтверждается тем, что растяжение и сдавление почечных сосудов увеличивающимися в размерах кистами приводит к ишемии и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Экспрессия РС-1 и РС-2 в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, наряду с повышенной сократимостью гладких мышц сосудов и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, вызывает первичное нарушение функции полицистина в сосудистой стенке и играет важную роль в раннем развитии артериальной гипертензии.

Влияние циркулирующего ангиотензина на возникновение артериальной гипертензии является противоречивым. В большинстве исследований активность ренина и альдостерона плазмы была в нормальных пределах, но поскольку артериальное давление у пациентов с АДПБП выше, чем у пациентов контрольной группы, то можно утверждать, что уровни ренина и альдостерона не супрессированы должным образом. С другой стороны, имеется достаточно доказательств активации локальной внутривисцеральной РААС, которая приводит:

- к частичному устранению сниженного почечного кровотока, повышению сосудистого сопротивления почек и фильтрационной фракции при кратковременном или длительном приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ);
- перемещению ренина из юкстагломерулярного аппарата к стенкам артериол и мелких артерий;
- эктопическому синтезу ренина в эпителии расширенных канальцев и кист;
- АПФ-независимой генерации ангиотензина II химазоподобными ферментами.

Кроме активации РААС, развитию артериальной гипертензии при АДПБП способствуют:

- нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, связанной с оксидом азота, которая выявляется у пациентов с нормальной функцией почек еще до возникновения артериальной гипертензии;
- увеличение активности симпатической нервной системы;
- увеличение активности эндотелина-1 в плазме;
- повышение резистентности к инсулину.

Как правило, диагноз артериальной гипертензии при АДПБП устанавливается поздно. Проведение суточного мониторинга артериального давления у молодых лиц с АДПБП без диагностированной артериальной гипертензии часто позволяет выявить повышение артериального давления, нарушение снижения ночного артериального давления и/или избыточное повышение артериального давления во время физической нагрузки, которые могут быть связаны с гипертрофией левого желудочка и диастолической дисфункцией миокарда.

Неконтролируемое артериальное давление увеличивает заболеваемость и смертность пациентов с АДПБП от пороков сердца и сосудистых аневризм, а также повышает риск протеинурии, гематурии и ускоренного снижения

функции почек. Наличие артериальной гипертензии увеличивает риск осложнений у плода и матери во время беременности, но у нормотензивных женщин с АДПБП беременность обычно протекает без осложнений.

Раннее выявление и лечение артериальной гипертензии у пациентов с АДПБП является важным клиническим подходом для сохранения почечной функции почек и профилактики сердечно-сосудистой смертности.

Боль. Является наиболее частым симптомом АДПБП (60 %) у взрослых пациентов. Острая боль может быть связана с разрывом кисты в полостную систему с последующей макрогематурией, отхождением камней, а также инфицированием мочевыводящих путей и развитием пиелонефрита. У некоторых пациентов отмечаются хроническая боль в поясничной области, которая не объясняется другими причинами, кроме как крупными кистами почек.

Фактор роста эндотелия сосудов, продуцируемый эпителием кист, способствует ангиогенезу, кровоизлияниям в кисты и микро-/макрогематурии. Частота болевого синдрома, связанного с разрывом кисты, не всегда коррелирует с частотой всех диагностируемых кровоизлияний в кисты, поскольку более чем у 90 % пациентов с АДПБП имеются гипертензивные кисты (при КТ) или кисты с высоким сигналом (при МРТ), показывающие кровь или высокое содержание белка в этих полостях. Большинство кровоизлияний разрешаются в течение 2–7 дней. Если симптомы кровоизлияния в кисту продолжают более одной недели или впервые кровоизлияние в кисту выявляется в возрасте 50 лет и старше, необходимо исключить малигнизацию кисты или формирование солитарной опухоли.

Примерно у 20 % пациентов с АДПБП наблюдается камнеобразование. В основном камни состоят из мочевой кислоты и оксалата кальция. К факторам, способствующим формированию камней при АДПБП, относятся:

- снижение экскреции аммиака;
- низкий pH мочи;
- низкая концентрация цитрата в моче;
- нарушение уродинамики вследствие изменения нормального строения почек и компрессии кистами верхних мочевых путей.

Выполнение нативной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с последующим контрастным усилением является лучшим методом для выявления небольших камней и позволяет дифференцировать камни от уплотненных стенок кисты и паренхиматозных кальцинатов. Выполнение КТ только с контрастированием снижает вероятность выявления мелких конкрементов. Двухэнергетическая КТ может применяться не только для диагностики мочекаменной болезни, но и для определения состава камней.

Как и в общей популяции, инфекции мочевыводящих путей при АДПБП чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. КТ и МРТ позволяют диагностировать осложненные кисты и их анатомическую структуру, но эти выявленные изменения не специфичны для инфекционных процессов. В этом случае

применение радионуклидных методов диагностики с использованием ^{67}Ga или лейкоцитов, меченных ^{111}In -оксином может быть полезно для верификации воспаления, однако возможны ложноотрицательные и ложноположительные результаты. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) является многообещающим диагностическим методом для обнаружения инфицированных кист, но его использование для диагностики инфекций почек может быть затруднено, поскольку ^{18}F -ФДГ фильтруется почками и не реабсорбируется в канальцах.

Аспирация кисты может выполняться, когда клиническая картина и данные визуализирующих методов диагностики показывают признаки воспалительных изменений, а посевы крови и мочи стерильны.

Почечно-клеточный рак является редкой причиной боли у пациентов с АДПБП. Он развивается не чаще, чем при других почечных заболеваниях, но его манифестация у пациентов с АДПБП может отмечаться в более раннем возрасте и с частыми проявлениями конституциональных симптомов. Почечно-клеточный рак у пациентов с АДПБП имеет более высокую частоту двустороннего многоузлового поражения с саркоматоидной трансформацией и метастазами. Плотные массы при УЗИ почек, кальцинаты и усиление контрастом при КТ, а также регионарная лимфаденопатия позволяют заподозрить почечно-клеточный рак.

ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ

Кроме почечных проявлений могут быть и экстраренальные проявления АДПБП:

- кисты печени;
- сосудистые аномалии;
- дивертикулярная болезнь кишечника;
- кисты других органов;
- сердечные аномалии;
- бронхоэктазы.

Кисты печени. Как проявление поликистозной болезни кисты печени являются наиболее частым внепочечным признаком АДПБП. Они выявляются у пациентов как с PKD1-генотипом, так и с другими генотипами. И если кисты печени у детей выявляются редко, то с возрастом их частота увеличивается. Распространенность кист печени, по данным МРТ в исследовании CRISP (2006 год), составила 58 % в возрасте от 15 до 24 лет, 85 % в возрасте от 25 до 34 лет и 94 % в возрасте от 35 до 46 лет. Кисты печени, так же как и печеночные кисты большего размера, чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Поликистозная болезнь печени протекает более тяжело у женщин, имеющих многоплодную беременность, и у тех, которые использовали

пероральные контрацептивы или получали заместительную терапию эстрогенами, что указывает на стимуляцию роста кист печени эстрогенами. Рецепторы эстрогенов экспрессируются в эпителии, выстилающем кисты, поэтому эстрогены стимулируют пролиферацию клеток, образующих кисты печени.

Поликистозная болезнь печени, как правило, протекает бессимптомно, но поскольку продолжительность жизни пациентов с АДПБП увеличивается благодаря ПЗТ, то и кисты печени начинают чаще проявляться клинически. Клинические симптомы развиваются вследствие значительного общего увеличения печени или в результате развития осложнений со стороны кист.

Клинические проявления, связанные со значительным увеличением печени или отдельных кист, включают:

- одышку;
 - симптом раннего насыщения желудка;
 - гастроэзофагеальный рефлюкс;
 - боль в нижней половине спины;
 - обструкцию венозного печеночного оттока,
 - компрессию нижней полой вены;
 - компрессию воротной вены;
 - сдавление желчных протоков с развитием механической желтухи.
- Развитие осложнений со стороны кист клинически проявляется:
- кровотечением в полость кисты;
 - инфекцией содержимого кисты;
 - разрывом кисты, которое наблюдается редко.

Типичными признаками воспаления кист печени являются локальная боль, лихорадка, лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов и, часто, повышение уровня щелочной фосфатазы. МРТ позволяет дифференцировать осложненную кисту с неосложненной. Инфицированная киста, по данным КТ, может быть гетерогенной или повышенной плотности с уровнем жидкости или детрита внутри самой кисты, отмечается утолщение ее стенок, а также внутрикистозные пузырьки газа. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с ^{18}F -ФДГ также позволяет диагностировать инфицированную кисту печени.

У 40 % пациентов с поликистозной болезнью печени, по данным КТ, отмечается небольшое расширение общего желчного протока, которое может быть связано в некоторых случаях с эпизодами холангита.

Изредка поликистозная болезнь печени может быть ассоциирована с хронической сердечной недостаточностью, аденомой фатерова сосочка и холангиокарциномой.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь печени является генетически детерминированным заболеванием, которое протекает с отсутствием или небольшим количеством кист в почках. Подобно АДПБП,

аутосомно-доминантная поликистозная болезнь печени генетически гетерогенна. Изначально было идентифицировано 2 гена — PRKCSH (19-я хромосома) и SEC63 (6-я хромосома), на каждый из которых приходится примерно треть изолированных случаев аутосомно-доминантной поликистозной болезни печени. В последующем было показано, что мутации LRP5 (11-я хромосома) связаны с формированием кист в печени, а мутации в GANAB, ALG8, SEC61B и PKHD1 могут быть ответственны за образование кист не только в почках, но и в печени с развитием аутосомно-доминантной поликистозной болезни печени с отсутствием или наличием кист в почках.

Сосудистые аномалии. Включают внутричерепные аневризмы (рис. 7) и долихоэктазии, расслоение грудной аорты и позвоночной артерии, а также аневризмы коронарных артерий. Они вызваны изменениями в сосудах, напрямую связанными с мутациями PKD1 или PKD2. При их дефектах отмечается повышенная скорость пролиферации и апоптоза гладкомышечных клеток сосудистой стенки, большая восприимчивость к сосудистым травмам, кроме того, они способствуют преждевременной смерти при развившейся артериальной гипертензии.

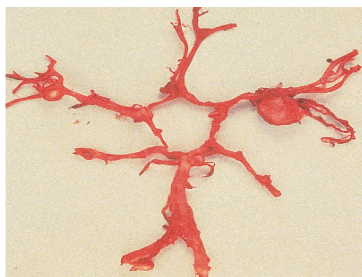


Рис. 7. Множественные аневризмы сосудов головного мозга

Внутричерепные аневризмы возникают примерно у 6 % пациентов с АДПБП и отсутствием семейного анамнеза аневризм и у 16 % пациентов при его наличии. Аневризмы чаще всего протекают бессимптомно. Клинические проявления — паралич черепных нервов и судороги — являются результатом компрессии соответствующих локальных структур. Риск разрыва внутричерепной аневризмы зависит от многих факторов. При этом разрыв аневризмы является причиной 35–55 % случаев тяжелой заболеваемости или смертности этих пациентов. Средний возраст пациента с потенциальным разрывом внутричерепной аневризмы ниже, чем в общей популяции (39 лет против 51 года соответственно). На момент разрыва внутричерепной аневризмы у большинства пациентов отмечается нормальная функция почек, и до 29 % из них при этом имеют нормальное артериальное давление.

Дивертикулярная болезнь кишечника. Чаще всего проявляется дивертикулезом толстой кишки и дивертикулитом. Распространенность этих состояний при АДПБП выше, чем у пациентов с другими почечными заболеваниями. В некоторых случаях отмечался дивертикулез тонкой кишки.

Кисты других органов. При АДПБП обнаруживаются кисты: в поджелудочной железе — примерно у 5 % пациентов; в паутинной мозговой оболочке — примерно у 8 % пациентов; в семенных пузырьках — примерно у 40 % пациентов. Кисты в семенных пузырьках редко приводят к бесплодию, а вот сниженная подвижность сперматозоидов может являться причиной мужского бесплодия при АДПБП. Кисты поджелудочной железы почти всегда протекают бессимптомно, очень редко наблюдаются случаи развития рецидивирующего панкреатита, при этом частота развития рака поджелудочной железы при панкреатитах не превышает общепопуляционную. Кисты паутинной мозговой оболочки обычно протекают бессимптомно, но могут увеличивать риск субдуральных гематом. У пациентов с АДПБП могут формироваться дивертикулы спинномозговых оболочек чаще, чем в общей популяции, изредка они сопровождаются проявлениями в виде внутричерепной гипотонии. Кисты яичников не связаны с АДПБП.

Сердечные аномалии. При АДПБП чаще всего проявляется пролапс митрального клапана, который, по данным эхокардиографии, встречается у 25 % пациентов. Может наблюдаться недостаточность аортального клапана в сочетании с расширением восходящей части дуги аорты. Поражение клапанов сердца постепенно прогрессирует, но, как правило, оно не требует оперативного вмешательства. Скрининговая эхокардиография пациентам с АДПБП не показана до выявления сердечного шума при обычном физикальном осмотре. Кроме поражения клапанов сердца, часто встречаются гемодинамически незначимый выпот в полость перикарда и более распространенные при АДПБП кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, обструктивная) и фибрилляции предсердий.

Бронхоэктазы. По данным КТ, у пациентов с АДПБП бронхоэктазы выявляются почти в 3 раза чаще, чем у лиц контрольной группы (37 % против 13 % соответственно). Образование бронхоэктазов связано с РС-1, который экспрессируется в подвижных ресничках эпителиальных клеток дыхательных путей.

Функциональные особенности почек

Снижение концентрационной способности почек является ранним проявлением АДПБП. Около 60 % детей не могут максимально концентрировать мочу, и у них отмечается повышение уровня вазопрессина плазмы.

Повышенный уровень вазопрессина отражает попытку организма компенсировать сниженную концентрационную способность почек и способствует развитию кист почек, гипертензии и почечной недостаточности.

Нарушение концентрационной способности почек, обусловленной резистентностью к вазопрессину, не может быть объяснено снижением цАМФ или экспрессией соответствующих генов, как это отмечается в моделях на животных. Также это не может быть объяснено и повреждением мозгового слоя почек из-за кист или непосредственно клеточным дефектом, связанным с нарушением функции полицистина. Последние исследования показали, что нарушение концентрационной функции почек и повышение уровня вазопрессина связаны с самим процессом образования кист. Этот процесс также способствует развитию клубочковой гиперfiltrации, наблюдаемой у детей и молодых лиц, и артериальной гипертензии, а также прогрессированию ХБП. Нарушение транспорта веществ в мозговом слое почек, связанного с дефектом концентрирования мочи, может способствовать низким значениям рН мочи, гипоцитратной ацидурии и склонности к камнеобразованию.

Снижение почечного кровотока является еще одним ранним проявлением АДПБП. Оно может быть вызвано изменениями внутривисцеральной гемодинамики и давления, нейрогуморальными или местными медиаторами и/или внутренними сосудистыми аномалиями.

Легкая или умеренная персистирующая протеинурия (150–1500 мг/сут) часто выявляется у пациентов с ХБП 2–4-й стадии и является индикатором прогрессирования заболевания.

ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинические проявления АДПБП и развитие почечной недостаточности у пациентов определяется количеством и размерами кист в почках. Скорость роста почек уникальна и различается среди пациентов, а увеличение почек предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Степень увеличения почек по мере прогрессирования АДПБП коррелирует с артериальной гипертензией, снижением СКФ, протеинурией. В исследовании CRISP было показано, что общий объем почек (TKV), определяемый по результатам КТ/МРТ, позволяет предсказывать будущее снижение СКФ и риск развития почечной недостаточности у пациентов с АДПБП. Таким образом, TKV может рассматриваться как прогностический маркер развития почечной недостаточности у пациентов с АДПБП.

Оценка TKV с поправкой на рост (htTKV) в сочетании с возрастом лежит в основе классификации клиники Мейо (Mayo Clinic ADPKD classification). Согласно этой классификации АДПБП, по данным визуализации, делится на 2 класса (табл. 4, рис. 8).

Классификация АДПБП клиники Мейо

Класс, подкласс, определение			Описание
Класс 1 — типичная АДПБП			Двустороннее и диффузное распространение кист с легким (рис. 8, а), умеренным или выраженным (рис. 8, б) замещением почечной ткани кистами, при этом все кисты одинаково способствуют формированию ТКВ
Класс 2 — атипичная АДПБП	Подкласс А	Односторонняя (рис. 8, в)	Диффузное кистозное поражение одной почки, вызывающее ее выраженное увеличение при второй почке нормально-го объема (< 275 мл у мужчин, < 244 мл у женщин) без кист или имеющей только 1–2 кисты
		Сегментарная (рис. 8, з)	Кистозная болезнь поражает только один полюс одной или обеих почек, при этом оставшаяся почечная ткань не изменена
		Асимметричная (рис. 8, д)	Диффузное кистозное поражение одной почки, вызывающее выраженное ее увеличение, с легким сегментарным или минимальным диффузным вовлечением второй почки, в которой определяется небольшое количество кист (> 2 , но < 10) с объемом, составляющим $< 30\%$ ТКВ
		Однобокая (рис. 8, е)	Двустороннее распределение кист почек с легким замещением ткани почки атипичными кистами, при этом менее 5 кист составляют $\geq 50\%$ ТКВ (диаметр наибольшей кисты применяется для оценки объема отдельной кисты)
	Подкласс В	Двусторонняя с приобретенной односторонней атрофией (рис. 8, ж)	Диффузное кистозное поражение одной почки, вызывающее умеренное или выраженное ее увеличение с приобретенной атрофией второй почки
		Двусторонняя с двусторонней атрофией почек (рис. 8, з)	Нарушение функции почек (сывороточный креатинин ≥ 133 мкмоль/л) без значительного их увеличения, определяемого средней длиной $< 14,5$ см, с замещением почечной ткани кистами и с атрофией паренхимы



Рис. 8. Пациенты с аутомно-доминантной поликистозной болезнью почек

Большинство пациентов с АДПБП имеют типично протекающее заболевание с диффузным кистозным поражением (класс 1). У пациентов с атипичной АДПБП (класс 2) htTKV не может предсказать степень снижения СКФ.

Пациенты с классом 1, отражающим двустороннее и диффузное распространение кист, на основе темпов роста подразделяются на 5 подклассов (от А до Е), оцениваемых по некоторым данным пациента, возрасту и теоретическому начальному значению $htTKV$ (150 мл/м):

- 1) А — менее 1,5 % в год;
- 2) В — от 1,5 до 3 % в год;
- 3) С — от 3 до 4,5 % в год;
- 4) D — от 4,5 до 6 % в год;
- 5) Е — от 6 % и более в год.

Для расчета прогноза наступления терминальной стадии почечной недостаточности можно использовать онлайн-калькулятор (<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754>).

Для использования онлайн-калькулятора необходимо измерить длину, ширину и толщину поликистозных почек (рис. 9), возраст и рост пациента, уровень креатинина крови.

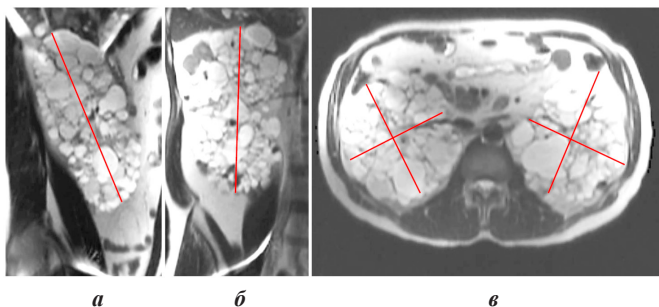


Рис. 9. Измерение поликистозных почек по изображениям

Длина оценивается на продольных изображениях при максимальном продольном диаметре как в сагиттальной (рис. 9, а), так и в корональной (фронтальной) (рис. 9, б) плоскости. Ширина и глубина оцениваются на поперечных изображениях при максимальном поперечном диаметре, полученных в плоскости, перпендикулярной продольной плоскости (рис. 9, в).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У пациентов с кистами почек, у которых отсутствует семейный анамнез поликистоза, необходимо исключить другие заболевания, тоже протекающие с образованием кист в паренхиме. Учет возраста пациента, семейной истории и других генетических признаков, а также наличие сопутствующих клинико-лабораторных проявлений помогают в дифференциальной диагностике.

Приобретенные состояния. При отсутствии семейного анамнеза поликистоза у взрослых необходимо учитывать следующие приобретенные состояния:

1. Множественные доброкачественные простые кисты в обеих почках. Они могут встретиться у взрослых людей, а их частота увеличивается с возрастом. Простые двусторонние кисты бывает трудно отличить от легкой формы или ранних стадий АДПБП.

2. Локализованная кистозная болезнь почек. Она представляет собой редкое доброкачественное состояние неопухоловой пролиферации простых кист, формирующейся обычно в нормально функционирующей почке, которое можно спутать с АДПБП. Визуализирующие исследования показывают наличие простых кист, разделенных нормальной почечной тканью, не имеющих плотной капсулы. В патологический процесс вовлечена только часть почки (редко вся почка). В другой почке в отдельных случаях могут присутствовать несколько кист. В отличие от АДПБП локализованная кистозная болезнь не является ни двусторонней, ни прогрессирующей.

3. Приобретенная кистозная болезнь почек. Она наблюдается у пациентов с ХБП на поздних стадиях (особенно у тех, кто находится на ПЗТ) и часто проявляется развитием мелких множественных двусторонних кист. Эти кисты обычно имеют диаметр менее 0,5 см, но могут достигать нескольких сантиметров. Для постановки диагноза приобретенной кистозной болезни почек требуется наличие 4 или более кист с вовлечением обеих почек. Почки при этом состоянии нормального или уменьшенного размера, с гладким контуром, в отличие от обычно сильно увеличенных почек с кистозным контуром при АДПБП. Однако в редких случаях почки у пациентов с приобретенной кистозной болезнью почек могут увеличиваться и напоминать почки при АДПБП. В таких случаях приобретенную кистозную болезнь почек можно отличить по отсутствию экстраренальных проявлений АДПБП.

4. Медуллярная губчатая почка. Она характеризуется трубчатым расширением собирательных трубочек, ограниченными пирамидами. По данным экскреторной урографии, изображение почек при этом заболевании может быть похожим на проявления АДПБП, но при КТ или МРТ корковое вещество почки выглядит неповрежденным.

5. Двусторонние парапелъвикальные кисты. Они могут деформировать почечную лоханку и чашечки, и их можно спутать с АДПБП при экскреторной урографии. Отсутствие кист в корковом слое позволяет отличить их от АДПБП.

Генетические расстройства. У взрослых при отсутствии семейного анамнеза поликистоза следует учитывать возможные генетические расстройства:

1. Туберозный склероз. При этом заболевании у 20–30 % пациентов также могут наблюдаться множественные кисты почек. Для подтверждения диагноза туберозный склероз необходимо оценить другие проявления этого

заболевания — ангиомиолипомы почек, ангиофибромы лица, гипомеланотичные пятна и узловые гамартомы сетчатки.

2. Синдром Гиппеля–Линдау. Помимо кист почек, частота которых составляет около 20 %, у пациентов с этим заболеванием могут наблюдаться гемангиомы сетчатки, светлоклеточный рак почки или надпочечника (рис. 10 и 11, *а*), гемангиобластомы мозжечка (рис. 11, *б*) и спинного мозга, феохромоцитомы, эндокринные опухоли поджелудочной железы. Нечасто пациентам с кистами почек, но без других проявлений заболевания, может быть ошибочно поставлен диагноз АДПБП. Правильный диагноз в конечном итоге устанавливается при таком патогномоничном для синдрома Гиппеля–Линдау осложнении, как гемангиобластома.

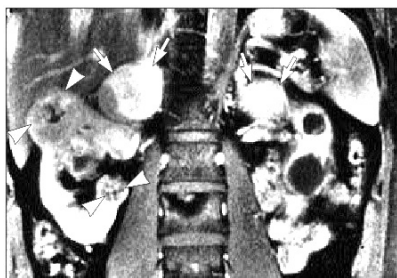


Рис. 10. Поражение обоих надпочечников, в почках множественные кисты с малигнизацией



Рис. 11. Диагностические отличительные признаки синдрома Гиппеля–Линдау: *а* — кисты почек с признаками малигнизации; *б* — гемангиобластома мозжечка с формированием кисты из ее стенки

3. Аутосомно-доминантное тубулоинтерстициальное заболевание почек. В отличие от пациентов с АДПБП, при этом заболевании могут наблюдаться кисты почек в кортико-медуллярной зоне; почки могут быть уменьшенного или нормального размера, отмечается гиперурикемия и подагра.

4. Нефропатия, связанная с ядерным фактором гепатоцитов-1 β (нефропатия, связанная с мутацией HNF1B). Это заболевание характеризуется высокой фенотипической гетерогенностью, которая включает: структурные изменения почек (кисты почек у 60–80 % пациентов, мультикистозная дисплазия, односторонняя или двусторонняя агенезия); нарушения канальцевого транспорта (гипомагниемия, гипокалиемия, гиперурикемия); хроническую тубулоинтерстициальную нефропатию; аномалии развития половой системы; сахарный диабет, экзокринную дисфункцию поджелудочной железы и изменение функции печени в виде асимптоматического повышения печеночных ферментов.

5. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь печени. Это заболевание отличается от АДПБП небольшим количеством кист в почках или их полным отсутствием. Тем не менее, в некоторых случаях трудно отличить легкую форму АДПБП с кистами печени от легкой аутосомно-доминантной поликистозной болезни печени с кистами почек. Семейный анамнез может быть полезным, но для постановки окончательного диагноза потребуются генетическое тестирование.

6. Х-сцепленный доминантный орофациодигитальный синдром I типа. У женщин с этим редким заболеванием (у мужчин — пренатальная летальность) почки могут быть неотличимы от АДПБП. Для постановки диагноза необходимо оценивать внепочечные проявления, которые включают оральные (гиперпластическая уздечка, расщелина языка, расщелина неба или губы и неправильное расположение зубов), лицевые (широкий корень носа с гипоплазией носовых крыльев и скуловой кости) и пальцевые (брахи-, син-, клино-, кампто-, полидактилии) аномалии.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основные подходы к лечению АДПБП направлены на снижение заболеваемости и смертности от осложнений, вызванных прогрессированием поликистозной болезни и наступлением ее терминальной стадии. В последнее время появилась возможность патогенетической терапии антагонистами вазопрессина, действие которых направлено на уменьшение количества и размеров кист и сохранение функции почек. Для назначения терапии антагонистами вазопрессина необходимо вначале оценить риски быстрого прогрессирования поликистоза.

Всем пациентам с АДПБП необходимо обеспечить:

- контроль артериального давления;
- ограничение потребления натрия;
- увеличение потребления жидкости.

Контроль артериального давления. Большой выбор антигипертензивных препаратов и, прежде всего, увеличение частоты использования

ингибиторов РААС позволяет нередко отсрочить наступление терминальной стадии почечной недостаточности на 4–5 лет у лиц, получающих иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

При отсутствии противопоказаний в качестве препаратов первой линии необходимо рассматривать иАПФ, а при неэффективности их применения — назначать блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Целевое артериальное давление для большинства пациентов с АДППП рекомендуется поддерживать в пределах 125–130/< 85 мм рт. ст. Для молодых лиц в возрасте от 18 до 50 лет с расчетной СКФ (рСКФ) > 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуются более низкие цифры целевого артериального давления, что позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Достижение целевого артериального давления позволяет снизить темпы роста кист почек, а у пациентов высокого риска (класс 1Е по классификации клиники Мейо) даже замедлить скорость снижения рСКФ.

При невозможности достижения целевого артериального давления при применении иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II рекомендуется последовательно назначать:

- бета-блокаторы или комбинацию бета-блокаторов и альфа-блокаторов;
- антагонисты кальциевых каналов, при этом предпочтение следует отдавать более мягким по действию недигидропиридиновым блокаторам Са⁺⁺ (дилтиазем, верапамил и др.), а не дигидропиридиновым (нифедипин, амлодипин и др.).

Диуретики в качестве препаратов первой линии назначать не рекомендуется из-за их влияния на вазопрессин.

Ограничение потребления соли. Пациентам с поликистозом рекомендуется ограничить потребление натрия до 2 г в день и меньше (что приблизительно соответствует 5 г соли). Для соблюдения этого режима рекомендуется ориентироваться на уровень натрия в суточной моче. Было показано, что более высокая экскреция натрия с мочой связывается с повышенным риском роста кист и увеличения в объеме почек, а также снижения рСКФ. Помимо положительного воздействия на фильтрационную функцию, снижение потребления натрия поможет улучшить контроль артериального давления.

Увеличение потребления жидкости. Пациентам с поликистозом при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, риска развития гипонатриемии рекомендуется выпивать до 3 л жидкости в день. Увеличение потребления жидкости ведет к снижению осмоляльности мочи ≤ 280 мОсм/кг. Такое высокое потребление жидкости помогает снизить повышенный риск нефролитиаза, а также способствует замедлению роста кист за счет подавления уровня вазопрессина в плазме. Увеличение потребления жидкости ингибирует активность вазопрессина в плазме и предлагается как возможный терапевтический механизм подавления роста кист при АДППП.

Кроме вышеуказанных мероприятий, необходимо выявлять группы высокого риска прогрессирования ХБП для возможного назначения терапии другими антагонистами вазопрессина.

Выявление групп риска. Наиболее предпочтительным методом выявления пациентов с высоким риском прогрессирования АДПБП является классификация клиники Мейо. Классы 1С, 1D и 1Е определяются как высокий риск прогрессирования вплоть до 5-й стадии ХБП. Необходимость начала ПЗТ в течение 10 лет у пациентов с классом 1Е составляет 22,3 % для молодых лиц и 66,9 % для возрастных лиц.

Альтернативными критериями высокого риска прогрессирования являются:

- взрослые пациенты в возрасте до 55 лет включительно с рСКФ < 65 мл/мин/1,73 м²;
- средняя длина почки (по данным УЗИ, МРТ или КТ) > 16,5 см у пациентов в возрасте до 50 лет, что предсказывает развитие ХБП 3-й стадии;
- оценка по шкале PROPKD > 6.

Шкала PROPKD (Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease) позволяет оценивать вероятность наступления 5-й стадии ХБП у тех пациентов, у которых имеются результаты генетического анализа. Оценка варьируется от 0 до 9 и включает в себя следующие параметры: пол, возникновение гипертензии до 35 лет, развитие первого урологического события до 35 лет, мутацию PKD1 по сравнению с PKD2, а также «укорачивающие» или «не укорачивающее» мутации PKD1. По шкале PROPKD пациенты подразделяются на группы с низким (от 0 до 3 баллов), промежуточным (от 4 до 6 баллов) и высоким (от 7 до 9 баллов) риском прогрессирования ХБП со средним возрастом начала ПЗТ 70,6, 56,9 и 49 лет соответственно.

Антагонист вазопрессина. Один из представителей этой группы препаратов — толваптан (код АТХ — C03XA01).

Толваптан является селективным антагонистом V2-рецептора вазопрессина (V2R) короткого действия с доказанными положительными результатами лечения пациентов с АДПБП. Вазопрессин воздействует на V2R, которые расположены в собирательных трубочках, и способствует пролиферации эпителия и секреции жидкости, стимулирующим формирование кист. Толваптан блокирует действие вазопрессина, тем самым препятствуя образованию и росту кист. Этот препарат показан для лечения поликистоза почек у пациентов старше 18 лет.

На рис. 12 показана схема начала и продолжения приема толваптана в зависимости от СКФ и объема кистозных образований в почках, вызывающих появление симптомов (боли в пояснице, рост артериального давления и др.).

Показаниями для назначения толваптана у взрослых пациентов с АДПБП является рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м² и имеющийся высокий риск быстрого прогрессирования ХБП.

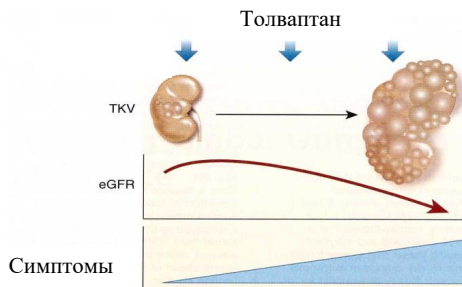


Рис. 12. Рекомендации по началу приема толваптана при поликистозе почек

Было проведено 2 рандомизированных контролируемых исследования толваптана на избранной популяции пациентов с АДПБП: TEMPO и REPRISЕ.

В исследование TEMPO (эффективность и безопасность толваптана при АДПБП) было включено 1157 пациентов с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и ТКВ > 750 мл. Было показано, что ежегодное увеличение ТКВ было меньше среди пациентов, получавших толваптан, по сравнению с плацебо (2,8 % против 5,5 % соответственно). Ежегодное снижение рСКФ также было медленнее среди пациентов, получавших толваптан, по сравнению с контролем (−2,72 против −3,70 мл/мин/1,73 м² в год). Толваптан уменьшил скорость падения функции почек через 3 года (отношение рисков 0,39; 95% ДИ 0,26–0,57) и частоту клинически значимых болей в почках (отношение рисков 0,64; 95% ДИ 0,47–0,89). Кроме того, толваптан через 3 года приема привел даже к умеренному снижению систолического и диастолического артериального давления (среднее абсолютное изменение −3/−1,4 против +1/+0,2 мм рт. ст.).

В многоцентровом рандомизированном исследовании REPRISЕ (воспроизведение доказательств сохраненной функции почек: исследование безопасности и эффективности толваптана при АДПБП) изучался эффект толваптана у пациентов с поликистозом со сниженной СКФ; такие пациенты, как правило, не включались в исследование TEMPO. В наблюдение были включены пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с рСКФ от 25 до 65 мл/мин/1,73 м² и лица в возрасте от 56 до 65 лет с рСКФ от 25 до 44 мл/мин/1,73 м² с признаками снижения рСКФ не менее 2 мл/мин/1,73 м². REPRISЕ включал восьминедельный период предварительной рандомизации, в течение которого пациентам последовательно вводили плацебо и толваптан для оценки их способности переносить этот препарат. Пациенты, которые не переносили толваптан в дозе 60 мг утром и 30 мг вечером, не были рандомизированы, в результате чего окончательный размер выборки составил 1370 пациентов. Через 12 месяцев изменение СКФ по сравнению с исходным уровнем было ниже

среди тех, кому назначался толваптан, по сравнению с плацебо (–2,34 против –3,61 мл/мин/1,73 м²); групповая разница составила 1,27 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 0,86–1,68).

Эти данные показывают, что среди лиц, которые могут переносить препарат, толваптан замедляет снижение функции почек, даже если исходная рСКФ значительно снижена. Хотя долгосрочные риски и преимущества толваптана не оценивались в рамках этих клинических исследований, экстраполяция данных исследований REPRIS и TEMPO показала, что толваптан может продлить время до развития 5-й стадии ХБП от 6 до 9 лет среди пациентов, которые начинают толваптан с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², и даже дольше среди тех, кто начинает прием толваптана раньше.

Существуют противопоказания для назначения толваптана. Его не следует применять у пациентов с нарушением или повреждением печени: острым гепатитом любой этиологии, повышением уровня печеночных ферментов, превышающим в 3 раза верхнюю границу нормы. Толваптан не назначается пациентам с гипернатриемией, неспособностью чувствовать жажду (адипсия), гиповолемией, нарушением уродинамики обструктивного генеза и с одновременным приемом диуретиков.

Предпочтительная начальная доза составляет 45 мг утром и 15 мг через 8 ч и до наступления 16:00, чтобы уменьшить риск тяжелой никтурии. Обычно доза увеличивается каждые 1–4 недели, в зависимости от переносимости, до максимальной — 90 мг утром и 30 мг во второй половине дня (до 16:00).

Степень снижения осмоляльности мочи, достигаемая при применении толваптана, коррелирует со скоростью замедления роста кист, однако она уменьшается у пациентов с нарушенной функцией почек.

Титрование дозы следует прекратить, если у пациента развивается выраженная полиурия/полидипсия, гипернатриемия или отмечается повышение уровня печеночных ферментов и/или рост концентрации креатинина в сыворотке на 30 %.

Побочные эффекты при приеме толваптана:

- 1) жажда — от 4 до 55 %;
- 2) полиурия — от 5 до 38 %;
- 3) никтурия — от 5 до 29 %;
- 4) полидипсия — от 2 до 10 %;
- 5) гипернатриемия — от 1 до 4 %;
- 6) повышение уровня ферментов печени — от 1 до 6 %.

Для обеспечения безопасности пациентов, принимающих толваптан, необходимо оценивать уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ) и билирубина перед началом лечения, через 2 и 4 недели после начала приема толваптана, а затем ежемесячно в течение 18 месяцев, в дальнейшем — ежеквартально во время приема лекарственного препарата.

Такой мониторинг связан с тем, что повышение АЛТ и АСТ, связанное с терапией толваптаном в вышеуказанных исследованиях (более чем в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы), чаще всего возникало в течение 18 месяцев после начала лечения и возвращалось к норме после прерывания или прекращения курса терапии. При появлении признаков или симптомов, свидетельствующих о повреждении печени, повышении АЛТ, АСТ или билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, прием толваптана следует немедленно прекратить и повторить анализы через 48–72 ч. Если лабораторные отклонения стабилизируются или исчезнут, прием толваптана можно возобновить с увеличением частоты мониторинга.

Пациентам, принимающим толваптан, следует временно прекратить его прием в ситуациях, когда потребление воды пациентом может быть недостаточным (например, тяжелое заболевание, гастроэнтерит, общая анестезия, другая причина отсутствия доступа к воде и т. д.). Прием толваптана не следует возобновлять до тех пор, пока потребление жидкости не нормализуется.

Другие варианты лечения АДПБП. Соматостатин — препарат длительного действия (октреотид), аналоги соматостатина (ланреотид и пасиреотид) могут снижать накопление жидкости в кистах почек и печени у пациентов с поликистозной болезнью. Соматостатин и его аналоги являются ингибиторами роста, и они могут снизить рост кист, блокируя секрецию хлоридов в кисты и тем самым снижая объем жидкости в кистах почек и печени. Однако прием этих препаратов не замедляет прогрессирование снижения функции почек, и при этом они могут вызвать ряд нежелательных побочных эффектов (например, инфицирование кисты печени при применении ланреотида, гипергликемия и диабет при применении пасиреотида).

Наилучшие результаты применения этой группы препаратов были получены в исследовании DIPAK 1, в котором 309 пациентов с PKD и рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² были случайным образом распределены на 2 группы: 1-я группа — ланреотид по 120 мг подкожно 1 раз в 4 недели в течение 2,5 лет; 2-я группа — стандартная консервативная терапия. Хотя ланреотид уменьшал годовой прирост ТКВ (4,1 % против 5,6 % в год), он не смог замедлить ежегодное снижение рСКФ (3,6 против 3,5 мл/мин/1,73 м²), не уменьшил частоту 30-процентного снижения рСКФ (14 % против 19 %) и не препятствовал развитию 5-й стадии ХБП. Препарат также приводил к более серьезным нежелательным явлениям, включая инфекцию кист печени (5 % против 0 %). Другое долгосрочное исследование с участием 75 пациентов сравнивало одно- и трехлетнее влияние октреотида по сравнению с плацебо на изменение общего объема почек и кист, а также на СКФ, но не выявило существенных различий между группами.

На основании имеющихся данных, соматостатин и его аналоги не рекомендуются для рутинного клинического применения.

Ингибиторы мишени сигнального пути рапамицина у млекопитающих (mTOR-ингибиторы) — рапамицин (сиролимус), эверолимус — угнетают клеточную пролиферацию, рост клеток и формирование кист и усиливают апоптоз эпителиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кист. Рандомизированное перекрестное исследование SIRENA подтвердило, что через 6 месяцев рапамицин стабилизирует (останавливает) рост кист. Однако более крупные рандомизированные исследования не выявили положительного влияния на функцию почек, несмотря на замедление роста кист. В двухлетнем двойном слепом исследовании (Walz, 2009), в котором участвовало 433 пациента с АДПБП и средней исходной рСКФ 55 мл/мин/1,73 м², было сформировано 2 группы: 1-я группа получала эверолимус, 2-я — плацебо. Увеличение ТКВ, измеренное с помощью MPT, было меньшим в группе эверолимуса по сравнению с плацебо через 1 год (102 и 157 мл соответственно) и через 2 года (230 и 301 мл соответственно). Однако в группах не было различий в среднем снижении рСКФ, при этом среднее соотношение белка к креатинину в моче оставалось стабильным в группе плацебо, но увеличивалось в группе эверолимуса. Побочные эффекты, связанные с эверолимусом, включая лейкопению, тромбоцитопению и гиперлипидемию, приводили к высокой частоте прекращения лечения (приблизительно у 35 %).

На основании имеющихся данных, mTOR-ингибиторы не рекомендуются для рутинного клинического применения.

Применение амилорида и ограничение кофеина может ингибировать увеличение кист, что было показано на животных моделях кистозной болезни, но не было установлено, что они эффективны среди пациентов с АДПБП.

В клиническом исследовании II фазы изучалась безопасность и эффективность перорального ингибитора тирозинкиназы — бозутиниба. Среди пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и ТКВ 750 мл по сравнению с плацебо бозутиниб снижал скорость роста почек, но не влиял на годовое снижение рСКФ.

В настоящее время ведется поиск других лекарственных препаратов и методов лечения (например, применение метформина), которые изучаются на экспериментальных моделях АДПБП и в клинических исследованиях фазы II и III.

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек является редкой наследственной кистозной болезнью почек, возникающей с частотой 1 : 6000–40 000 жителей. Встречается в 20–40 раз реже, чем АДПБП. АРПБП обычно

характеризуется относительно быстрым симметричным двусторонним увеличением почек у детей раннего возраста вследствие образования кист из собирательных трубочек, а также нарушениями функции печени различной степени, включая дисгенезию желчевыводящих путей и перипортальный фиброз. В небольшом проценте случаев АРПБП может проявиться у детей старшего возраста, подростков или молодых людей клиникой портальной гипертензии или холангита. Изредка АРПБП может проявиться у пожилых людей, в большинстве случаев — клиникой заболеваний печени и их осложнений, но иногда и почечными проявлениями, такими как протеинурия, нефролитиаз и почечная недостаточность.

АРПБП может возникнуть у братьев и сестер, но не у родителей. АРПБП наблюдается у четверти потомков носителя гена (рис. 13). Все случаи типичной АРПБП вызваны мутациями в гене PKHD1 на хромосоме 6p21.1–p12. Также было показано, что мутации PKHD1 ответственны за развитие болезни Кароли. Кроме повреждения PKHD1, мутации еще одного гена — DZIP1L — связаны развитием с АРПБП.

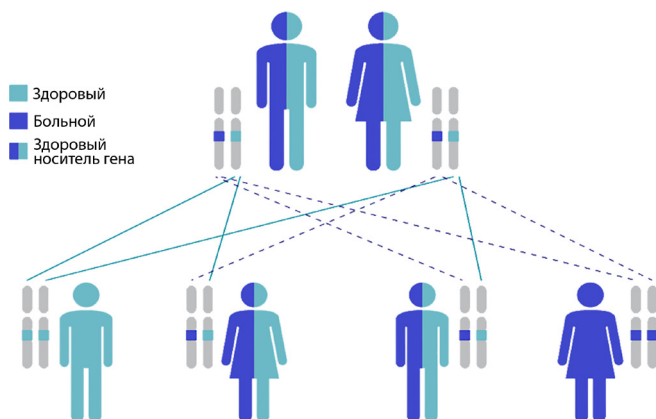


Рис. 13. Особенности рецессивного наследования поликистоза

Фиброцистин (460 кДа) — белок, кодируемый PKHD1, как и полицистины, локализуется в первичных ресничках. АРПБП поражает как почки, так и печень в обратной пропорции. То есть, это заболевание проявляется, с одной стороны, как тяжелое поражение почек с легким поражением печени, а с другой стороны, как легкое поражение почек с тяжелым поражением печени. Форма с тяжелым поражением почек — это более распространенный тип повреждения, который проявляется внутриутробно или при рождении. Болезнь с менее выраженным поражением почек и более тяжелым заболеванием

печени встречается реже и обычно проявляется в младенчестве, детстве или более позднем возрасте.

Почки при перинатальной и неонатальной формах АРПБП увеличены симметрично и двусторонне более чем в 20 раз от нормы, и их увеличение может быть причиной дистопии (рис. 14). Средний вес обеих почек может составлять около 300 г (от 240 до 563 г) при норме около 25 г. Увеличение почек обусловлено веретенообразным расширением собирательных трубочек до 1–2 мм в корковом и мозговом веществе. В наиболее тяжелых случаях поражаются почти 100 % собирательных трубочек. Расширение собирательных трубочек развивается во внутриутробном периоде, а клубочки и проксимальные элементы нефрона выглядят, как правило, нормальными. Расширенные собирательные трубочки выстланы типичными кубическим эпителием. У новорожденных с этим заболеванием часто встречается кальцификация ткани почек.



Рис. 14. Органы младенца с аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек: *а* — большие белые почки с выраженной дольчатостью, множество мелких кист придают им губчатый вид, граница между корковым и мозговым слоем сглажена; *б* — печень и почки: хорошо заметно, что почки большие

Более поздними клиническими проявлениями АРПБП являются поражения печени, связанные с портальной гипертензией или эпизодами холангита, вызванного болезнью Кароли, при этом поражение почек может быть гораздо менее выраженным, включающим эктазию медуллярных собирательных трубочек с минимальным увеличением почек или без него. Картина напоминает медуллярную губчатую почку, что требует проведение дифференциального диагноза.

Ультразвуковая картина почек АРПБП может не отличаться от картины АДПБП. Внепочечные (печеночные, поджелудочные) кисты также будут свидетельствовать о наличии аутосомно-доминантного заболевания, тогда как портальный фиброз или признаки портальной гипертензии, холангита или дисгенезии желчевыводящих путей будут свидетельствовать в пользу аутосомно-рецессивного заболевания. Требуется тщательный сбор семейного

анамнеза и анализ состояния родителей. УЗИ родителей детей с АРПБП не обнаруживает кисты, тогда как аутосомно-доминантное заболевание часто впервые обнаруживается у родителя во время постановки диагноза у ребенка. Однако у родителей с АДПБП в возрасте от 25 до 30 лет кисты могут еще не обнаруживаться при УЗИ, и для установления диагноза может потребоваться обследование бабушек и дедушек. В некоторых случаях может быть полезно генетическое тестирование.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИКИСТОЗА ПОЧЕК В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК МЕТОДАМИ ДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

Гемодиализ

Учитывая высокую распространенность поликистоза почек, в основном за счет доминантной формы, можно понять, почему это заболевание занимает 3–4-е место среди пациентов, получающих один из вариантов заместительной почечной терапии, включая трансплантацию почки.

Есть некоторые особенности применения методов диализотерапии при поликистозной болезни почек, которые создают ряд сложностей в обеспечении адекватности и эффективности искусственного очищения крови техническими средствами. Остановимся на некоторых из них.

Сосудистый доступ. У многих пациентов с поликистозом почек, достигших 5-й стадии ХБП, встречается рассыпной тип строения венозной сети на предплечье, что делает невозможным создание полноценной артериовенозной фистулы, особенно в зоне запястья. В этой связи при планировании начала хронического гемодиализа у лиц с поликистозом рекомендуется предварительное проведение визуализации вен на предплечье с помощью доплер-УЗИ или прямой флебографии. При отсутствии достаточного для высокого потока крови диаметра головной и базилярной вен (не менее 5 мм) создание типичной лучезапястной фистулы нецелесообразно.

В таких случаях рассматривается вариант создания «высокой», так называемой кубитальной фистулы или применения сосудистых протезов из политетрафторэтилена. В настоящее время для этой цели в нашей стране стали использовать консервированные аллогенные вены, полученные у умерших доноров.

Кроме того, при неудаче описанных выше доступов еще остается большая группа лиц с поликистозом почек, получающих хронический гемодиализ или его модальности с использованием двухпросветных манжетных катетеров, несмотря на все риски развития осложнений (тромбозов, инфекций, низкого потока крови и пр.).

Избыточная масса тела. Среди пациентов с АДПБП, начинающих программный гемодиализ, особого внимания заслуживают лица, имеющие все признаки ожирения и избыточной массы тела, что создает сложности достижения адекватной дозы диализотерапии. Это особенно актуально в связи с плохим дебитом крови через неполноценные артериовенозные фистулы на предплечье или кубитальные фистулы (высокий процент рециркуляции). Дополнительными неблагоприятными факторами у таких пациентов служат ограничение скорости кровотока через двухпросветные катетеры, наличие сердечно-сосудистой патологии с падением инотропной функции сердца и др.

Решение этих проблем требует индивидуализации режимов диализотерапии, которые могут включать: снижение скорости потока крови через диализатор до 200–250 мл/мин с увеличением времени каждого сеанса с 4 до 6 ч 3 раза в неделю; переход на более частые сеансы гемодиализа по 3–4 ч до 4–6 раз в неделю с низкими потоками крови; полный или частичный переход с гемодиализа на прерывистую гемодиализацию. Варианты:

- 1) гемодиализация 3 раза в неделю по 3–4 ч;
- 2) 3 сеанса низкотоочного гемодиализа по 4 ч и 1 сеанс стандартной гемодиализации в течение 4 ч в неделю.

Высокое артериальное давление. Около половины пациентов с поликистозом почек накануне диализотерапии имеют стойко повышенное артериальное давление, рефрактерное к медикаментозной терапии. Адекватные режимы ПЗТ обеспечивают снижение (нормализацию) артериального давления за счет оптимальной дегидратации и снижения концентрации вазопрессорных уремических токсинов. Но у части таких больных, несмотря на применение технических приемов и лекарственных средств, артериальная гипертензия сохраняется и вызывает ускоренную декомпенсацию деятельности сердца. Нельзя не учитывать и угрозу спонтанного разрыва аневризм сосудов головного мозга во время сеанса гемодиализа или сразу после него в моменты подъема артериального давления.

Таким пациентам, с высоким риском сердечно-сосудистых событий, показан перевод на более щадящий режим перитонеального диализа, не создающего дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Нагноение кист и гнойный паранефрит. Инфекционные осложнения у всех пациентов, независимо от причины терминальной стадии ХБП, представляют серьезную проблему из-за опасности генерализации очаговой инфекции. Это в большей степени относится к группе пациентов с поликистозом почек в пожилом возрасте, с симультанным нарушением функции других жизненно важных органов на фоне длительно протекавшей уремической интоксикации. Ослабление иммунореактивности организма, воспалительные и дистрофические нарушения создают благоприятные условия для обострения латентных очагов инфекции и распространения бактериальных

возбудителей, попадающих и в кистозные полости. С другой стороны, нарушение кровообращения в почках, снижение там микроциркуляторного русла не позволяют даже современным, высокоэффективным антибактериальным средствам попадать непосредственно в очаги воспаления, в связи с чем их назначение эффекта не дает или он не столь выражен.

Многие диализные пациенты с поликистозом и нагноением крупных почечных кист, особенно с разрывом стенок и выходом гнойного содержимого в забрюшинное пространство, нуждаются в срочном хирургическом лечении и удалении пораженной гнойным процессом почки. Паллиативные операции, ограничивающиеся рассечением и опорожнением поверхностных гнойных кист, представляются необоснованными и опасными. При двустороннем гнойном процессе рассматривается вопрос о билатеральной нефрэктомии как лечении опасной инфекции и подготовке пациента к последующей трансплантации почки.

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Перитонеальный диализ для длительного лечения пациентов с ХБП начал широко применяться лишь в последние десятилетия, но уже показал себя (при соблюдении жестких правил использования) как надежный и эффективный метод заместительной почечной терапии. Его преимущества связывают со следующими, хорошо понятными и объяснимыми составляющими:

1. Простота самой методики лечения, не требующей эксплуатации сложного и дорогостоящего комплекса аппаратуры и подготовленного персонала специализированных отделений.

2. Удаление токсинов и жидкости проходит практически постоянно, что приближает его к работе здоровых собственных почек и является более физиологичным процессом по сравнению с прерывистым коротким гемодиализом. Это обеспечивает стабильность осмотического и онкотического давления крови и, следовательно, поддержание гемодинамических параметров на одном уровне без резких колебаний.

3. Кроме того, брюшина как биологическая полупроницаемая мембрана обладает высокой проницаемостью для широкого спектра уремических токсинов, в том числе со среднемолекулярной массой, чего лишена стандартная синтетическая мембрана гемодиализаторов. Это обеспечивает более эффективное очищение организма от токсических метаболитов и ксенобиотиков.

4. Для проведения перитонеального диализа в любом его варианте не требуется создания искусственного сосудистого доступа в виде артериовенозной фистулы, следовательно, нет дополнительной нагрузки на сердце, что позволяет принимать на лечение лиц с сопутствующей кардиологической патологией.

5. Наконец, немаловажен психологический компонент проведения перитонеального диализа: пациент лечится самостоятельно или с помощью близких родственников, то есть живет дома и нет необходимости в частых посещениях диализного центра, что дает ему возможность ведения более активного и полноценного образа жизни.

Однако есть и существенные недостатки, препятствующие более широкому внедрению методики в практику, в том числе для лечения большинства пациентов с поликистозной болезнью почек. К таким недостаткам относится следующее:

1. Площадь париетальной брюшины как полупроницаемой мембраны ограничена и соответствует примерно площади тела человека. У пациентов с поликистозом из-за значительного объема почек в забрюшинном пространстве краевые зоны брюшины при переходе их в висцеральную часть сдавлены и не участвуют в процессе диффузии токсинов и фильтрации жидкости. Таким образом, эффективность лечения резко снижена, и в этой связи методика для длительного лечения применима лишь у людей с относительно небольшими кистами и размерами самих почек.

2. Аналогичным образом можно объяснить малую эффективность метода для снижения уремии у лиц с большой массой тела, превышающей 80–90 кг, которая свойственна многим лицам мужского пола с поликистозной болезнью почек. Попытки увеличить у них диализную дозу путем увеличения объема раствора в брюшной полости до 2,5 л и/или частоты смены раствора с 4 до 5–6 раз в сутки малоэффективны. Предпочтительней переводить таких пациентов на постоянный автоматический перитонеальный диализ, обладающий более высокими характеристиками детоксикации.

3. Одним из серьезных препятствий для расширения перитонеального диализа во всем мире является высокая частота перитонита, причины которого достаточно многообразны. Прежде всего, это нарушение правил асептики и антисептики во время смены раствора. В этой связи метод противопоказан лицам, нарушающим жесткие правила этого процесса, неспособным сознательно выполнять требования медицинского персонала по неукоснительному следованию инструкций по лечению. Вторым фактором риска развития перитонитов является так называемая инфекция места выхода катетера на поверхность кожи живота, которая может инфицировать подкожный туннель и достичь брюшной полости. Она чаще встречается у пожилых пациентов с избыточной массой тела и поликистозной болезнью почек. Ее первые признаки требуют немедленного проведения бактериологических анализов выделений из раны, а выявление наиболее патогенной микрофлоры (*St. aureus*, *Candida* и др.) требует удаления катетера, антибактериального лечения перитонита и перевода пациента на гемодиализ.

Следует отметить, что наличие самой поликистозной болезни почек не служит препятствием для начала ПЗТ, включая и перитонеальный диализ.

Каждый случай наступления терминальной стадии ХБП у пациента с поликистозом почек обоих типов требует выбора индивидуального и наиболее эффективного метода ПЗТ с учетом коморбидности, наличия осложнений, требующих предварительного лечения или ликвидации в процессе диализной терапии.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Трансплантация почки, полученной от живых или умерших доноров, — это самый радикальный и эффективный метод длительного сохранения жизни пациентов с 5-й стадией ХБП. Хирургическое лечение обеспечивает не только значительный рост выживаемости по сравнению с гемодиализом, но и достижение высокого качества жизни пациентов, а также возможность продолжения трудовой деятельности в различном направлении, что является серьезным аргументом для расширения этого метода лечения у пациентов с различными почечными заболеваниями.

Это в полной мере относится и к группам пациентов с поликистозной болезнью. С другой стороны, именно у них существуют некоторые состояния, препятствующие включению этих пациентов в так называемый лист ожидания для выполнения пересадки донорской почки, совместимой по многим клиническим и иммунологическим параметрам.

К таким состояниям относятся:

- декомпенсация деятельности органов сердечно-сосудистой системы;
- злокачественный характер артериальной гипертензии, рефрактерной к интенсивным диализным режимам и комбинированной медикаментозной терапии;
- наличие гнойных кист, гнойного интерстициального нефрита и/или паранефрита;
- выраженное увеличение почек в размерах, препятствующее доступу к подвздошным сосудам при выполнении сосудистых анастомозов;
- возраст пациента свыше 65 лет;
- нежелание пациента и членов его семьи подвергаться органной трансплантации.

Часть из этих противопоказаний носит условный характер и может быть устранена предварительной подготовкой к трансплантации. Так, например, наличие гнойного процесса в почках или забрюшинном пространстве, без сомнения, требует ликвидации такого опасного инфекционного очага путем нефрэктомии с одной или даже двух сторон. Такой же радикальный подход требуется в отношении «гигантских» поликистозных почек, занимающих все забрюшинное пространство, что препятствует размещению там донорского органа.

Вопросы обеспечения и ведения как раннего, так и отдаленного пост-трансплантационного периода у поликистозных реципиентов, как правило,

не имеют специфики и не отличаются от стандартных подходов к реципиентам с другими заболеваниями нативных почек. Применяются те же иммунодепрессивные препараты и симптоматические средства для коррекции изменений (осложнений) со стороны других органов и систем организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Визуализация почек при помощи УЗИ, КТ, МРТ и некоторых других методов обследования позволяет быстро диагностировать простые солитарные и множественные кисты почек. Обнаружение кист в почках во всех случаях требует проведения дифференциального диагноза для установления причин их появления с учетом этиологии, патогенеза, клинической картины этой патологии.

Выявление же множественных кист в почках требует подтверждения или исключения наследственной поликистозной болезни почек. АДПБП является доминирующей среди генетически детерминированных заболеваний во взрослой практике, но и АРПБП, которая является патологией, характерной для новорожденных и детского возраста, может наблюдаться и у взрослых пациентов. В некоторых случаях для верификации диагноза поликистозной болезни почек может потребоваться генетическое исследование.

Основные подходы к лечению пациентов с поликистозной болезнью почек заключаются в проведении курсов нефропротективной терапии, направленной на замедление темпов снижения СКФ, коррекцию осложнений, связанных с ростом кист в почках и увеличением почек в размерах, а также осложнений, тяжело протекающих на фоне развивающейся хронической болезни с уремическим синдромом.

Перспективной группой препаратов для лечения пациентов с АДПБП являются антагонисты рецепторов вазопрессина, в частности толваптан. Его назначение особенно оправдано в группе пациентов с высоким риском прогрессирования ХБП.

Наступление 5-й стадии ХБП с развитием тяжелого уремического синдрома требует прекращения или снижения активности малоэффективной консервативной терапии и начала применения методов ПЗТ во всем их многообразии (различные варианты экстракорпорального очищения крови с помощью аппарата «искусственная почка», перитонеального диализа и, наконец, трансплантации донорской почки).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort* / K. T. Bae, F. Zhu, A. B. Chapman [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – № 1. – P. 64–69.
2. *Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019. An Update Proposal and Needs Assessment* / S. G. Silverman, I. Pedrosa, J. H. Ellis [et al.] // *Radiology*. – 2019. – № 292. – P. 475–488.
3. *Brenner & Rector's, The Kidney*, 11th edition, 2020.
4. *Bosniak classification version 2019: updated algorithms for the diagnosis of cystic renal masses* / A. B. Golbits, E. V. Kryaneva, N. A. Rubtsova [et al.] // *Cancer Urology*. – 2021. – № 17 (4). – P. 165–175.
5. *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials* / M. V. Irazabal, L. J. Rangel, E. J. Bergstralh [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2015. – № 26. – P. 160–172.
6. *Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD* / Y. Pei, J. Obaji, A. Dupuis [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – № 20 (1). – P. 205–212.
7. *Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1* / D. Ravine, R. N. Gibson, R.G. Walker [et al.] // *Lancet*. – 1994. – № 343 (8901). – P. 824–827.
8. *Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment* / S. G. Silverman, I. Pedrosa, J. H. Ellis [et al.] // *Radiology*. – 2019. – № 292 (2). – P. 475–488.
9. *Вассерман, Н. Н. Разнообразие мутаций при поликистозной болезни почек, выявленных методом МПС* / Н. Н. Вассерман, А. В. Поляков // *Медицинская генетика*. – 2020. – № 19 (12). – С. 25–37.
10. *Дюк, К. А. Кистозная болезнь почек : руководство по нефрологии* / К. А. Дюк, В. М. Беннет ; пер. с англ. под ред. Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренса. – М. : Медицина, 2000. – С. 277–289.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Кистозные заболевания почек	4
Определение, классификация.....	4
Классификация кист по Босняку	7
Механизмы формирования кист	10
Поликистозная болезнь почек.....	11
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек.....	12
Определение, этиология, патогенез.....	12
Диагностика	16
Клиническая картина	17
Экстраренальные проявления болезни.....	20
Функциональные особенности почек.....	23
Оценка прогрессирования заболевания	24
Дифференциальная диагностика	27
Консервативное лечение.....	30
Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек.....	36
Лечение поликистоза почек в терминальной стадии хронической болезни почек методами диализной терапии	39
Гемодиализ	39
Перитонеальный диализ	41
Трансплантация почки	43
Заключение	44
Список использованной литературы.....	45

Учебное издание

Громыко Виктор Николаевич
Пилотович Валерий Станиславович

ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Д. М. Ниткин
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная вёрстка М. Г. Миранович

Подписано в печать 18.03.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,50. Тираж 100 экз. Заказ 182.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.