

Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек

Т.Е. Руденко, И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Поликистозная болезнь почек (ПБП) – генетически обусловленный патологический процесс, связанный с образованием и ростом кист, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек. ПБП представлена двумя основными типами – аутосомно-доминантным (АДПБП) и аутосомно-рецессивным (АРПБП). Основной причиной АДПБП являются мутации в генах *PKD1* и *PKD2*, которые кодируют образование белков полицистина-1 и полицистина-2. АРПБП связана с мутацией гена *PKHD1*, приводящей к полному отсутствию или синтезу неполноценного рецепторного белка первичных ресничек (цилий) – фиброцистина. Имеется связь структурных и функциональных дефектов в цилиях с ПБП. Образованию кист и накоплению в них жидкости способствуют: а) мутации генов полицистинов, расположенных на первичных ресничках; б) повышение активности внутриклеточного цАМФ в почке; в) активация V2-рецепторов вазопрессина; г) нарушение полярности эпителия канальцев (транслокация Na,K-АТФазы с базолатеральной мембраны на апикальную); д) повышение активности mTOR в эпителиальных клетках, выстилающих почечные кисты. Наиболее перспективными направлениями терапии АДПБП на сегодняшний день являются блокада активации V2-рецепторов вазопрессина, ингибирование mTOR сигнальных путей и снижение уровня внутриклеточного цАМФ. В обзоре представлены клинические исследования по оценке эффективности лекарственных средств с указанными механизмами действия при АДПБП.

Ключевые слова: поликистозная болезнь почек, полицистин-1 и -2, фиброцистин, цАМФ, антагонисты V2-рецепторов вазопрессина, ингибиторы mTOR, аналоги соматостатина.

Для цитирования: Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В. Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (6): 116–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000299

Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease

T.E. Rudenko, I.N. Bobkova, E.V. Stavrovskaya

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Polycystic kidney disease (PKD) is a genetically determined pathological process associated with the formation and growth of cysts originating from the epithelial cells of the tubules and/or collecting tubes. PKD is represented by two main types – autosomal dominant (ADPKD) and autosomal recessive PKD (ARPKD), which are different diseases. The main causes of ADPKD are mutations of the *PKD1* and *PKD2* genes, which encode the formation of polycystin-1 and polycystin-2 proteins. ARPKD-linked mutation in the gene *PKHD1*, leads to total absence or defective synthesis of receptor protein primary cilia – fibrocystin. There are relationships between the structural and functional defects in the primary cilia and PKD. Mechanisms of cysts formation and growth include a) mutations of polycystins genes located on the cilia; b) increased activity of renal intracellular cAMP; c) vasopressin V2 receptors activation; d) violation of the tubular epithelium polarity (translocation of Na,K-ATPase from basolateral to apical membrane); e) increased mTOR activity in epithelial cells lining renal cyst. The most promising directions of ADPKD therapy are blockade of vasopressin V2 receptors activation, inhibition of mTOR signaling pathways and reduction of intracellular cAMP level. The review presents clinical studies that assessed the effectiveness of named drugs in ADPKD.

Keywords: polycystic kidney disease, polycystin 1 and 2, fibrocystin, cAMP, vasopressin receptor V2 antagonists, mTOR inhibitors, somatostatin analogues.

For citation: Rudenko T.E., Bobkova I.N., Stavrovskaya E.V. Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (6): 116–123. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000299

АМФК – АМФ-активированная протеинкиназа

АГ – артериальная гипертензия

АДПБП – аутосомно-доминантный тип поликистозной болезни почек

АМФ – аденозинмонофосфат

АРПБП – аутосомно-рецессивный тип поликистозной болезни почек

МРТ – магнитно-резонансная томография

ООП – общий объем почек

ПБП – поликистозная болезнь почек

ПЦ – полицистин

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЭФР – эпидермальный фактор роста

МАРК – митоген-активированная протеинкиназа

Распространенность, генетические варианты поликистозной болезни почек

Поликистозная болезнь почек (ПБП) – генетически обусловленный патологический процесс, связанный с образованием и ростом кист, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек. ПБП является

одной из ведущих причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) в мире, составляя 8–10% от всех пациентов, получающих заместительную почечную терапию. ПБП представлена двумя основными типами – аутосомно-доминантным (АДПБП) и аутосомно-рецессивным (АРПБП), по сути являющимися разными заболеваниями [1].

АДПБП – наиболее распространенное моногенное расстройство у людей: распространенность его в США составляет 1:400 – 1:1000, в Европе – 2,7 на 10 тыс. [2–4]. Половое и расовое распределение равномерное. АДПБП обусловлена мутациями в генах *PKD1* (80–85%), *PKD2* (15–20%), расположенных соответственно на хромосомах 16p13.3 и 4q21, кодирующих интегральные мембранные белки первичных цилий – полицистины-1 и -2 (ПЦ-1 и ПЦ-2), или в гене *GANAB (PKD3)* (0,3%), расположенном на хромосомах 11g12.3 [5, 6].

АРПБП связана с мутацией гена *PKHD1* (хромосомная локализация 6p12.3–p12.2), приводящей к полному отсутствию или синтезу неполноценного рецепторного белка первичных цилий фиброцистина, образующего комплекс с ПЦ-1 и ПЦ-2. АРПБП возникает значительно реже: 1:10 000 – 1:20 000 новорожденных, при частоте носительства мутантного гена 1:70 [1, 7]. АРПБП в большинстве случаев выявляется у плода, при рождении или вскоре после рождения, характеризуется тяжелым течением. Более четверти больных погибает в детском возрасте. Основная смертность приходится на раннее детство, включая перинатальный период (70,9%) и 1-й год жизни (18,2%) [7].

Со времени первых описаний морфологической (P. Rayet в 1841 г.) и клинической картины ПБП (F. Lejars в 1888 г.) вплоть до XX в. существовало представление о поликистозе как о «болезни без выздоровления». Установление генетической природы АДПБП и АРПБП на длительное время вселило пессимизм в отношении возможности влияния на естественное течение болезни. В качестве терапии рассматривались лишь паллиативные хирургические вмешательства (тампонирование фенестрированных кист, пунктирование, фиброзирование, иссечение наиболее крупных кист, нефрэктомия). Однако в последние годы по мере уточнения функции полицистинов как регуляторов основных процессов в эпителиальных клетках канальцев (пролиферация, апоптоз, адгезия, морфогенез, трансэпителиальная секреция жидкости) и расшифровки ведущих механизмов формирования кист, включая роль молекулярных медиаторов и сигнальных путей их реализации, появились перспективы консервативной терапии ПБП путем медикаментозного воздействия на ключевые звенья цистогенеза [8].

Ключевые механизмы цистогенеза

Первичные цилии, мембранные белки полицистины

Поликистозная болезнь является патологией, связанной с дисфункцией первичных ресничек (цилий). Цилии описаны еще в конце XIX в., однако их физиологическое значение долгое время оставалось неясным, и только сравнительно недавно установлено, что они являются важнейшим компонентом сигнальных путей, вовлеченных в ответ клеток на внешние стимулы [9, 10].

ПЦ-1 и ПЦ-2 – интегральные мембранные белки с внеклеточной и цитоплазматической частями, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. Они широко распространены в разных тканях и клеточных популяциях, включая канальцевые эпителиоциты.

ПЦ-1 обнаружен в первичных цилиях, локализуется в латеральном домене плазматической мембраны и адгезивном комплексе в эпителиальных клетках. ПЦ-1 действует как механорецептор в первичных цилиях и участвует в адгезионных межклеточных контактах, десмосомах и фокальных соединительных контактах с базальной мембраной [11, 12].

ПЦ-2 обнаружен в плазматической мембране, где он может существовать в комплексе с ПЦ-1 [11, 12]. Пулы ПЦ-2 также содержатся в большом количестве в первичных цилиях и митотическом веретене. Хотя часть ПЦ-2 локализуется совместно с ПЦ-1, основной клеточный пул ПЦ-2 находится во внутриклеточных отделах, где он может модулировать высвобождение кальция из внутриклеточного хранилища.

ПЦ-1 и ПЦ-2 колокализуются, формируя комплекс, регулирующий основные функции канальцевых эпителиальных клеток – пролиферацию, апоптоз, адгезию, морфогенез, секрецию жидкости. Мутации этих трансмембранных белков ассоциированы с изменением фенотипа канальцевых клеток: снижением их дифференциации, повышением пролиферативной активности, дезориентацией клеточного деления и нарушением полярности эпителия канальцев, усилением транsepителиальной секреции жидкости. Следствием этого является образование заполненных жидкостью кист.

Роль гомеостаза внутриклеточного кальция

Первичные цилии, находящиеся на поверхности почечных эпителиальных клеток, являются механосенсорными органеллами, которые инициируют широкий спектр передачи кальций-опосредованных регуляторных сигналов [13]. Комплекс белков ПЦ-1 и ПЦ-2, которые локализованы на поверхности первичной цилии, действует как кальциевый канал. Ток жидкости по почечным канальцам вызывает наклон ресничек с повышением концентрации внутриклеточного кальция, что запускает каскад сигналов, регулирующих пролиферацию клеток.

Нарушение функционирования полицистинов в ресничках или полная потеря первичной реснички, сопровождающиеся нарушением восприимчивости почечного эпителия к току мочи и нарушением гомеостаза кальция, способствует расстройству регуляции клеточного цикла, что ведет к пролиферации клеток и формированию кист [14].

Роль циклического аденозинмонофосфата

Полицистины участвуют в регуляции уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), осуществляющего функцию вторичного внутриклеточного посредника в действии ряда гормонов, а также участвующего в регуляции генной транскрипции.

При мутации белков полицистинов наблюдается повышение внутриклеточного цАМФ, индуцирующего каскад молекулярных реакций, в том числе активацию митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), которая, в свою очередь, активирует факторы транскрипции, белковые субстраты и другие протеинкиназы, вовлеченные в механизмы деления, дифференциации, пролиферации эпителиальных клеток. Измененный ядерный сигналинг влияет на клеточный цикл эпителия кист, переводя его из G-фазы (фаза покоя) в интерфазу с ускорением деления или с переходом в фазу S-репликации ДНК. Бесконтрольная пролиферация эпителия способствует росту кист.

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Ставровская Екатерина Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Контактная информация:

Руденко Татьяна Евгеньевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; тел.: +7(499)246-61-76; e-mail: atatianer@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1296-4494

Одновременно с пролиферацией эпителия цАМФ стимулирует секрецию жидкости в полость кист. Внутриклеточный цАМФ активирует Na-K-2Cl котранспортер, локализованный на базальной мембране эпителиоцитов и участвующий в переносе ионов через биологическую мембрану [15]. Повышение цАМФ способствует дополнительному поступлению ионов натрия и хлора в полость кисты и осмотическому движению воды, что вызывает рост кист в объеме [16].

В увеличении объема кист важную роль играют изменения полярности кистозных клеток. При мутациях ПЦ-1 и ПЦ-2 ряд основных ионных транспортеров, в норме присутствующих на базолатеральной мембране эпителиальных клеток, в частности, Na,K-АТФаза, транслоцируются на апикальную [17]. Такое нарушение полярности свойственно фетальному тубулярному эпителию и свидетельствует о нарушении процессов созревания. Нарушение структуры Na-помпы приводит к тому, что она начинает секретировать натрий и соответственно воду в кисты, увеличивая их объем.

Роль эпидермального фактора роста

В норме пролиферация тубулярного эпителия прекращается вскоре после рождения, но эпителий проксимальных канальцев сохраняет способность восстанавливаться после какого-либо повреждения под воздействием эпидермального фактора роста (ЭФР), продуцируемого в толстом восходящем колоне петли Генле. Поскольку рецепторы к ЭФР расположены на базолатеральной мембране клеток, они остаются недоступными для ЭФР и в нормальных условиях клетки не размножаются.

При ПБП кистозная жидкость содержит митогенные концентрации ЭФР, а рецепторы ЭФР локализованы на апикальной мембране, что способствует их взаимодействию с ЭФР. Через сигнальный комплекс «митоген-активируемая киназа – внеклеточно регулируемая протеинкиназа» происходит индукция пролиферации эпителия, способствующей образованию и росту кист [17].

Роль вазопрессина

В эксперименте на модели ПБП у мышей показано, что при данной патологии наблюдается увеличение уровня циркулирующего вазопрессина, а кисты, полученные из собирающих протоков, экспрессируют рецепторы вазопрессина V2. Вазопрессин, соединяясь с V2-рецепторами на базолатеральной мембране клеток эпителия почечного канальца, активирует аденилатциклазу, образующую цАМФ из АТФ. Повышение уровня цАМФ активирует фактор транскрипции аквапорина 2, увеличивающего проницаемость эпителиоцитов канальцев и собирательных трубочек, секрецию жидкости внутрь кисты [16].

Возможной причиной избытка вазопрессина при ПБП считают дефект концентрирования мочи, представленный селективным снижением соотношения мочевины мочи/плазмы, возникающий достаточно рано, еще до развития почечной недостаточности, и, вероятно, связанный с нарушением архитектоники мозгового вещества почки из-за кистообразования [18]. В исследовании CRISP высокая осмоляльность мочи – маркера активности вазопрессина, наряду с усиленной экскрецией натрия, были ассоциированы с более быстрым прогрессированием АДПБП [19]. В качестве суррогатного маркера вазопрессина рассматривают уровень копептина сыворотки крови, доказана его тесная связь с тяжестью ПБП и темпом прогрессирования заболевания [20–22]. Прямое влияние избытка вазопрессина на рост кист было продемонстрировано в экспериментальной модели АДПБП на грызунах. У крыс линии Brattleboro, являющихся «естественными» нокаутами по вазопрессину, отмечался более низкий уровень цАМФ и полностью

прекращалось образование кист, а назначение агонистов V2-рецепторов вазопрессина приводило к восстановлению кистозного фенотипа [23].

Роль mTOR сигнальных путей

mTOR – один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, отвечающий за рост, пролиферацию клеток, защиту их от апоптоза. Повышение активности mTOR выявлено в клетках, выстилающих почечные кисты. ПЦ-1 в норме через белок туберин супрессирует активность mTOR. Мутация ПЦ-1, устраняя эту супрессию, приводит к усиленному росту, пролиферации и дифференциации клеток тубулярного эпителия, способствуя цистогенезу.

Стратификация риска прогрессирования ПБП

С внедрением в клиническую практику визуализирующих методов исследования появились надежные инструменты, позволяющие точно оценивать структуру пораженного органа, динамику роста кист, стратифицировать риск прогрессирования болезни, мониторировать ответ на терапию. По современным представлениям, таким универсальным показателем является общий объем почек (ООП), определяемый с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [24, 25]. В исследовании CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease; n=202; срок наблюдения 11 лет) обнаружена связь между увеличением ООП и клиническими проявлениями ПБП: артериальной гипертензией (АГ), гематурией и болевым синдромом [26]. Поскольку у пациентов с ПБП, несмотря на прогрессирование заболевания, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на протяжении многих лет обычно остается в пределах нормальных значений вследствие гиперфильтрации, точная оценка почечной функции у них может быть затруднена. В связи с этим увеличение ренального объема, тесно ассоциированного со снижением СКФ и быстрым прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), позволяет считать ООП чувствительным маркером прогрессирования ПБП. Пациентов с ежегодным приростом ООП >5% относят к группе максимального риска прогрессирования заболевания [27–29].

Терапевтические стратегии торможения ПБП

Благодаря достигнутому прогрессу в понимании клеточных сигнальных путей, ответственных за патогенез ПБП, определены перспективные направления таргетной терапии для замедления или остановки прогрессирования заболевания. К ним относятся снижение уровня цАМФ, блокада mTOR сигнальных путей, ингибция циклин-зависимых киназ, воздействие на ось ЭФР – рецептор ЭФР и др. [30]. Еще не все выявленные в эксперименте эффекты получили подтверждение в клинической практике. Остановимся на ведущих направлениях таргетной терапии, проявивших себя в клинических условиях.

Снижение уровня цАМФ:

подавление активности вазопрессина

Снижение уровня вазопрессина рассматривают в качестве таргетной терапии ПБП. Достижение этого эффекта возможно либо при блокаде V2-рецепторов вазопрессина, расположенных в собирательных трубочках и толстом восходящем сегменте петли Генле, либо при модификации обмена жизни за счет увеличения объема потребляемой жидкости. В эксперименте у грызунов с нефронофтизом и АДПБП применение антагониста к V2-рецептору вазо-

прессина приводило к снижению в почках уровня цАМФ, уменьшению объема кист, замедляя, таким образом, прогрессирование болезни [31].

Толваптан является антагонистом вазопрессина и имеет повышенную аффинность и селективность к V2-рецептору. Антагонизм к V2-рецептору проявляется снижением активности аденилатциклазы и внутриклеточной концентрации цАМФ, что приводит к уменьшению аквапорина 2 в собирательных трубчатках, снижению реабсорбции воды, приросту выделения свободной воды (акварезис) и увеличению концентрации натрия в сыворотке. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes) оценивали эффективность и безопасность Толваптана у 1445 пациентов с АДПБП в возрасте от 18 до 50 лет с сохраненной функцией почек (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) и быстрым прогрессированием заболевания (ООП ≥ 750 мл) [32]. Первичной конечной точкой являлась динамика ежегодного изменения объема почек, вторичной – время до развития признаков прогрессирования нефропатии (болевой синдром, АГ, альбуминурия, нарушение функции почек) и темп утраты почечной функции. После 3 лет терапии в группе пациентов, леченных Толваптаном, по сравнению с группой, получающей плацебо, отмечено значительное замедление ежегодного прироста ООП (2,8 и 5,5%, соответственно; $p<0,001$) и торможения темпа снижения СКФ (–2,72 и –3,70 мл/мин/1,73 м², соответственно; $p<0,001$). Кроме того, обнаружено положительное достоверное влияние Толваптана на болевой синдром, что частично можно объяснить снижением частоты развития инфекции мочевыводящих путей, камнеобразования и гематурии. В отношении АГ и альбуминурии эффекта препарата не отмечено. Среди 961 больного, получающего Толваптан, основными побочными эффектами препарата, в том числе заставившими некоторых больных досрочно прекратить исследование, были: в 8,3% случаев – нарушения диуреза (полиурия, ноктурия, полидиспсия) и в 1,2% – нарушение функции печени (повышение уровней печеночных ферментов) [32]. Для их предупреждения рекомендуется тщательно титровать дозу препарата и добиваться осмольности утренней мочи менее 250 мОсм/кг, а также регулярно мониторировать функцию печени [30]. На основании результатов этого крупного исследования Толваптан одобрен у пациентов с быстропрогрессирующим течением АДПБП в Японии, Канаде, странах Евросоюза, Швейцарии, Норвегии, Южной Корее и Австралии [8]. В исследовании TEMPO 3:4 исходно высокий уровень копептина в плазме крови был предиктором более выраженного положительного эффекта в отношении изменения ООП в группе, получающей Толваптан, и предиктором быстрого прогрессирования АДПБП в группе плацебо [33].

Возможность Толваптана эффективно тормозить прогрессирование АДПБП подтверждена в другом крупном рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REPRIS (Replicating Evidence of Preserved Renal function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy) у больных с выраженным нарушением функции почек ($n=1370$; 18–55 лет с СКФ 25–65 мл/мин/1,73 м² и 56–65 лет с СКФ 25–44 мл/мин/1,73 м²) [34]. Рандомизация больных проводилась в соотношении 1:1 (683 пациента получали Толваптан и 687 – плацебо). Через год лечения у больных, получающих Толваптан, по сравнению с больными из группы плацебо, темп снижения СКФ был значительно ниже (2,34 и 3,61 мл/мин/1,73 м², соответственно; $p<0,001$).

Повышение уровней печеночных трансаминаз при приеме Толваптана и плацебо обнаруживали в 5,6 и 1,2% случаев [34].

В открытом дополнительном проспективном исследовании TEMPO 4:4 ($n=871$) оценивали эффективность и безопасность применения Толваптана у пациентов, ранее входивших в группу плацебо в исследовании TEMPO 3:4 («группа отсроченного лечения») [35]. Группой сравнения стали пациенты из того же исследования, продолжающие прием препарата, назначенного на «ранней стадии лечения». После 2-летнего периода наблюдения увеличение ООП было сопоставимым в обеих группах (29 и 31%, соответственно), однако по сравнению с исходными данными в группе с «ранним лечением» ежегодное прогрессирование ООП значительно замедлялось (6,16 и 4,96% в год; $p=0,05$). Темп ежегодного снижения СКФ, достигнутый у больных в группе «раннего лечения» к концу исследования TEMPO 3:4, сохранялся таким же в исследовании TEMPO 4:4. В группах «раннего» и «позднего» лечения Толваптаном различий по темпам снижения СКФ не отмечалось. Спектр побочных явлений сопоставим в обоих исследованиях [35]. Обобщая результаты TEMPO 3:4 и TEMPO 4:4, исследователи пришли к заключению, что Толваптан эффективен и безопасен при длительном применении (>5 лет), его назначение оправдано у больных с различной длительностью АДПБП. Учитывая наличие побочных эффектов и высокую стоимость лечения, в настоящее время в разных странах разрабатываются алгоритмы лечения Толваптаном при АДПБП, прежде всего, у пациентов с прогрессирующим ростом кист [36–38].

Еще одним из путей, снижающим уровень антидиуретического гормона, считают увеличение потребления жидкости. В эксперименте на модели мышей с ПБП, ортологически (генетически) сходной с человеческой АДПБП, при увеличении приема воды отмечено снижение экскреции вазопрессина с мочой, экспрессии в почках V2-рецепторов вазопрессина, уровня почечного цАМФ, концентрации мочевины в плазме крови и, как следствие, торможение кистообразования [39, 40]. Однако у пациентов с АДПБП результаты приема большего количества жидкости неоднозначны. В ряде работ, включающих небольшое число больных АДПБП, расширение питьевого режима наряду со снижением осмольности мочи, уровнем вазопрессина и копептина сыворотки крови демонстрировало тенденцию к более быстрому снижению СКФ и росту ООП [41, 42]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние водной нагрузки на прогрессирование АДПБП.

Снижение уровня цАМФ: аналоги соматостатина

Среди других возможных целевых препаратов в лечении АДПБП рассматривают аналоги соматостатина. Соматостатин, связываясь со своими рецепторами, расположенными на эпителиоцитах желчных протоков и почечных канальцев, ингибирует стимулированное антидиуретическим гормоном (АДГ) образование цАМФ и проницаемость клеточных мембран для воды. В нескольких небольших клинических исследованиях показано благоприятное влияние его синтетических аналогов (октреотида и ланреотида) у пациентов с множественными кистами печени, особенно у женщин в перименопаузе [43]. В исследовании ALADIN (Long-Acting Somatostatin on Disease Progression in Nephropathy due to ADPKD), включившем 38 пациентов с СКФ >40 мл/мин/1,73 м², при сравнении групп больных АДПБП, которым вводили октреотид пролонгированного действия, через 12 мес наблюдения отмечалось значительное снижение ООП по сравнению с группой плацебо (46,2 и 143,7 мл; $p=0,032$). Однако через 3 года терапии этот показатель в обеих

группах не различался (220,1 и 454,3 мл; $p=0,25$). Наиболее частыми побочными эффектами октреотида были холестаз и холелитиаз. В настоящее время продолжают несколько крупных исследований (Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD; Somatostatin in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Moderate to Severe Renal Insufficiency; Lanreotide in Polycystic Kidney Disease Study), оценивающих эффективность аналогов соматостатина при поликистозе, после их завершения можно будет обсуждать место этих препаратов в лечении ПБП [8]. В экспериментальной работе на животных моделях с поликистозом почек использование комбинации толваптана и аналога соматостатина – пасиреотида оказывало аддитивный эффект (снижение объема кист и уровня цАМФ) по сравнению с монотерапией этими препаратами, а также нивелировало диуретический эффект Толваптана [44].

Блокада mTOR сигнальных путей

Ожидаемое торможение роста кист, после наблюдаемых в эксперименте антипролиферативного и проапоптотического эффектов ингибиторов mTOR на эпителий кист, пока не нашло убедительного подтверждения в клинических исследованиях [30, 45, 46].

Так, цель 18-месячного открытого рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного A. Serra и соавт., заключалась в определении влияния ингибиторов mTOR сиролимуса на рост ООП у пациентов с АДПКП в возрасте от 18 до 40 лет [47]. Пациенты рандомизированы для получения сиролимуса (целевая доза 2 мг/сут) или стандартного лечения. В результате данного исследования показано отсутствие различий между сиролимусом и стандартным лечением при исследовании ООП в течение 18 мес (первичная точка) и отсутствие различий в СКФ [47].

В другом 2-летнем двойном слепом испытании оценен эффект терапии эверолимусом у пациентов с АДПКП [48]. ООП через 12 мес увеличился на 102 мл в группе эверолимуса и на 157 мл в группе плацебо. Однако через 2 года статистических значимых различий не обнаружилось. Среднее значение расчетной СКФ через 2 года составило 8,9 мл/мин/1,73 м² в группе эверолимуса и 7,7 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Частота серьезных побочных эффектов составила 37,4% при использовании эверолимуса и 23,5% – плацебо [48].

Сообщалось, что в некоторых моделях ПБП, но не во всех, снижена АМФ-активированная протеинкиназа (АМФК) – метаболический сенсор, отрицательно регулирующий mTOR и влияющий на многие другие пути; в то же время коррекция уровня АМФК при ПБП может сыграть положительную роль [49]. Так, широко используемый при лечении сахарного диабета метформин, являясь известным активатором АМФК, тормозил прогрессирование заболевания у мышей [50], а настоящее время тестируется в клинической фазе II у пациентов с АДПКП [51].

Другие направления терапии ПБП

Лечение АГ, блокада РААС

Наряду с ростом кист, фактором, влияющим на прогноз у пациентов с поликистозом почек, является АГ. Ее частота в возрасте 20–34 лет у больных с сохранной функцией почек составляет 50%, достигая почти 100% при наступлении терминальной стадии почечной недостаточности [52]. Наличие АГ ассоциировано с большим ООП, числом и объемом кист, быстрым прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми осложнениями. Ведущей причиной повышения АД при ПБП является активация системной и локально-почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) вследствие

ишемии почечной ткани и изменения сосудистой архитектуры органа. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HALT-PKD (Halt Progression of Polycystic Kidney Disease) оценивали влияние препаратов, блокирующих РААС, у больных АДПКП на разных стадиях ХБП [53, 54]. В группе А ($n=558$) сравнивали разные режимы снижения АД (95–110/60–75 и 120–130/70–80 мм рт. ст.) при приеме комбинации лизиноприла и телмисартана или лизиноприла и плацебо у молодых пациентов (15–49 лет) с сохранной функцией почек (СКФ >60 мл/мин/1,73 м²). В группе В ($n=486$; возраст 18–64 года; СКФ 25–60 мл/мин/1,73 м²) использовали такие же комбинации препаратов с индивидуальным подбором дозы для достижения АД в пределах 110–130/70–80 мм рт. ст. В группе А первичной конечной точкой считалось ежегодное увеличение ООП по данным МРТ, в группе В выбрана комбинированная точка – время достижения терминальной стадии почечной недостаточности, смерти или снижения СКФ на 50%. В обеих подгруппах длительность лечения составила от 5 до 8 лет. У пациентов с АДПКП с начальными стадиями ХБП (группа А) в подгруппе больных с более интенсивным снижением АД выявлено достоверное замедление процента ежегодного увеличения общего объема почек (на 14,2%; $p=0,006$), снижение индекса массы миокарда левого желудочка и альбуминурии. В начальный период лечения отмечалось быстрое снижение СКФ в группе с более низкими цифрами АД, замедлявшееся к 4-му месяцу лечения. В целом степень снижения СКФ за период наблюдения в обеих подгруппах не различалась (–2,9 и –3,0 мл/мин/1,73 м²; $p=0,55$). По мнению исследователей, «двойная блокада» РААС не имела преимуществ в отношении прогрессирования нефропатии. Режим интенсивного снижения АД безопасен у молодых пациентов АДПКП с сохранной функцией почек и ассоциирован с торможением прироста ренального объема. У другой части обследуемых (группа В) с продвинутыми стадиями ХБП эффективности контроля АД и экскреции альдостерона не различалась при монотерапии иАПФ или двойной блокаде РААС. Также не выявлено различий в достижении конечной комбинированной точки и в частоте побочных осложнений между подгруппами [53, 54]. При *post hoc* анализе исследования HALT-PKD с использованием визуализирующей классификации АДПКП по данным МРТ (Mayo Clinic imaging classification) обнаружено, что в группе А у больных с высоким риском прогрессирования нефропатии (класс 1D–1E) «жесткое» снижение АД наряду со снижением прироста ООП достоверно замедляло скорость падения СКФ после 4-го месяца терапии [55].

В другом проспективном 7-летнем наблюдении у больных АДПКП ($n=75$; возраст 20–69 лет, СКФ >30 мл/мин/1,73 м²) снижение АД <120/80 мм рт. ст. по сравнению с уровнем АД 135–140/85–90 мм рт. ст. приводило к снижению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, но не оказывало влияния на функцию почек, оцениваемую по СКФ [56]. Результаты исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), среди участников которого было 200 больных АДПКП, подтверждают роль эффективного снижения АД в торможении ХБП [57]. Учитывая полученные данные, предлагается индивидуализировать подходы к антигипертензивной терапии при АДПКП. Так, «жесткое» снижение АД (<110/70 мм рт. ст.) при переносимости оправдано у молодых пациентов АДПКП с АГ и СКФ >60 мл/мин/1,73 м², у лиц с высоким риском прогрессирования заболевания (классы С–Е по данным МРТ) и сопутствующими сердечно-сосудистыми экстраренальными проявлениями (внутричерепные аневризмы,

изменения сердечных клапанов). Для остальных пациентов целевым значением предлагают считать уровень АД $\leq 130/85$ мм рт. ст. [8]. Препаратами первой линии несомненно остаются блокаторы РААС (иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II), учитывая их влияние не только на системную и почечную гемодинамику, но и на клеточную пролиферацию, ангио- и фиброгенез – известные факторы прогрессирования АДПБП. Среди препаратов второй линии обсуждаются $\alpha\beta$ -адреноблокаторы в связи с их хорошим гемодинамическим и метаболическим профилем, а при наличии коморбидности (ишемическая болезнь сердца, аденома предстательной железы) – селективные β -блокаторы или $\alpha 1$ -адреноблокаторы.

Изменение диеты, образа жизни

Среди возможных методов торможения АДПБП обсуждают роль диетических изменений, модификацию образа жизни, контроль уровня липидов. Сообщается, что увеличение ООП и CRISP Study связано с неограниченным употреблением поваренной соли [58]. По данным *post hoc* анализа HALT-PKD исследования, величина экскреции натрия с мочой ассоциирована с прогрессированием АДПБП: в группе А – с темпом ежегодного увеличения ООП, в группе В – с темпом снижения СКФ и достижением комбинированной конечной точки (время наступления снижения СКФ на 50%, терминальной стадии почечной недостаточности или смерть пациента) [53–55]. В связи с этим исследователи рекомендуют ограничивать прием соли до 5 г или 87 ммоль в сутки [30]. Сообщается, что у больных с сохранной функцией почек соблюдение низкоосмолярной диеты (содержание NaCl 1500 мг/с, животного белка 0,8 г/кг/сут) в сочетании с приемом жидкости в объеме, обеспечивающем осмолярность мочи <280 мОсм/кг, приводило к достоверному снижению уровня копептина плазмы и снижению концентрации вазопрессина, по сравнению с пациентами контрольной группы [59].

Высокобелковая диета усугубляет цистогенез почек у мышиных моделей. Диета с высоким содержанием

белка связана с высоким уровнем внутриклеточного pH и неорганического фосфата, более высоким потреблением кислорода, образованием свободных радикалов кислорода, снижением уровня глутатиона. Показано, что при уменьшении в диете белка изменяется активность почечной системы РААС. Не получено отрицательных данных о влиянии потребления кофе на размеры почек или их функцию у больных с АДПБП [60]. Курение при поликистозе повышало риск быстрого прогрессирования заболевания и было тесно связано с развитием протеинурии [61]. У участников проспективного исследования Halt Progression of Polycystic Kidney Disease Study ($n=441$; СКФ >60 мл/мин/1,73 м²) по мере увеличения степени ожирения отмечались увеличение ежегодного прироста ООП и более быстрый темп снижения СКФ, что подчеркивает важность коррекции массы тела начиная с ранних стадий АДПБП [62].

Коррекция дислипидемии

Данные исследований CRISP и MDRD свидетельствуют о вкладе дислипидемии в прогрессирование нефропатии и ее связи с сердечно-сосудистой смертностью у больных с АДПБП [57, 58]. У подростков с АДПБП с сохранной функцией почек прием в течение 3 лет ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы – правастатина способствовал достоверному замедлению прироста ООП [63].

Недавно проведенный Кохрейновский метаанализ 30 исследований ($n=2039$) по лечению ПБП продемонстрировал пока еще ограниченные возможности воздействия на долгосрочный прогноз у данных больных [64]. Это диктует необходимость дальнейшего изучения различных патогенетических механизмов ПБП и разработки новых методов воздействия на них, в том числе развитие генной терапии, которая позволит рассчитывать на существенное замедление прогрессирования поликистоза и предупреждение или отсрочивание развития ТХПН.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 720 с. [*Nephrologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National guideline]. Mukhin NA, ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 720 p. (In Russ.)].
2. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St. Peter W, Ding S, Guo H, Kats A, Lamb K, Li S, Li S, Roberts T, Skeans M, Snyder J, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1 suppl 1):e1-e480. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.11.031
3. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): A meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190430. doi: 10.1371/journal.pone.0190430
4. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa H, Makin A, Czerwiec F. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1356-63. doi: 10.1093/ndt/gfw240
5. Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet*. 2015;385 (9981):1993-2002. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60907-2
6. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II alpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Human Genet*. 2016;98(6):1193-207. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004
7. Bergmann C, Senderek J, Ellenwindelen F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int*. 2005;67:829-48.
8. Chebib F, Torres V. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney. *CJASN*. 2018;13(11):1765-76. doi: 10.2215/CJN.03960318
9. Singla V, Reiter J. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science*. 2006;313:629-33. doi: 10.1126/science.1124534
10. Pan J, Seeger-Nukpezah T, Golemis EA. The role of the cilium in normal and abnormal cell cycles: Emphasis on renal cystic pathologies. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:1849-74. doi: 10.1007/s00018-012-1052-z
11. Kottgen M, Walz G. Subcellular localization and trafficking of polycystins. *Iflugers Arch*. 2005;451(1):286-93. doi: 10.1007/s00424-005-1417-3
12. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, Elia AE, Lu W, Brown EM, Quinn SJ, Ingber DE, Zhou J. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet*. 2003;33(2):129-37. doi: 10.1038/ng1076
13. Nauli SM, Pala R, Kleene SJ. Calcium channels in primary cilia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(5):452-8. doi: 10.1097/MNH.0000000000000251
14. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(11):880-93. doi: 10.1038/nrm2278
15. Montesano R, Ghzili H, Carrozzino F, Rossier BC, Feraille E. cAMP-dependent chloride secretion mediates tubule enlargement and cyst formation by cultured mammalian collecting duct cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F446-57. doi: 10.1152/ajprenal.90415.2008
16. Devuyst O, Torres VE. Osmoregulation, vasopressin, and cAMP signaling in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(4):459-70. doi: 10.1097/MNH.0b013e3283621510

17. Terryn S, Ho TA, Beauwens RC, Devuyst O. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:1314-21. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.01.011
18. Bankir L, Bichet DG. Polycystic kidney disease: An early urea-selective urine-concentrating defect in ADPKD. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:437-9. doi: 10.1038/nrneph.2012.139
19. Torres V, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF, et al. Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:640-7. doi: 10.2215/CJN.03250410
20. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:361-8. doi: 10.2215/cjn.04560510
21. Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4131-7. doi: 10.1093/ndt/gfs070
22. Boertien WE, Meijer E, Li J, et al. Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:420-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.038
23. Wang X, Wu Y, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Vasopressin directly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:102-8. doi: 10.1681/asn.2007060688
24. Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:667-77. doi: 10.1038/nrneph.2016.135
25. McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM, Orskov B, Sandford R, et al. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the ADPKD Outcomes Model. *BMC Nephrol*. 2018;19:37. doi: 10.1186/s12882-017-0804-2
26. Rahbari-Oskoui FF, Landsittel D, Torres VE. Relationship between renal complications and total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease from the Consortium for Radiologic Imaging of Polycystic Kidney Disease Cohort. Presented at: Kidney Week 2013; November 5–10, 2013; Atlanta, GA [abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:687A.
27. Alam A, Dahl N, Lipschutz J, Rossetti S, Smith P, Sapir D, Weinstein J, McFarlane P, Bichet D. Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):564-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.030
28. Soroka S, Alam A, Bevilacqua M, Girard LP, Komenda P, Loertscher R, McFarlane P, Pandeya S, Tam P, Bichet DG. Updated Canadian Expert Consensus on Assessing Risk of Disease Progression and Pharmacological Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:1-15. doi: 10.1177/2054358118801589
29. Ars E, Bernis C, Fraga G, Martínez V, Martins J, Ortiz A, Rodríguez-Pérez JC, Sans L, Torra R. Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(Suppl 4):iv95-105. doi: 10.1093/ndt/gfu186
30. Weimbs T, Shillingford JM, Torres J, Kruger SL, Bourgeois BC. Emerging targeted strategies for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2018 Dec;11(Suppl 1):i27-i38. doi: 10.1093/ckj/sfy089
31. Bichet DG. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions. *Clin Kidney J*. 2014;7:242-7. doi: 10.1093/ckj/sfu050
32. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, Perrone RD, Ouyang J, Blais JD, Czerwiec FS. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(5):803-11. doi: 10.2215/CJN.06300615
33. Gansevoort RT, van Gastel MD, Chapman AB. Copeptin, a surrogate for vasopressin, predicts disease progression and tolvaptan treatment efficacy in ADPKD. Results of the TEMPO 3:4 trial. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:34A.
34. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czerwiec FS, Sergeyeva O. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.; REPRIS Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2017;377:1930-42. doi: 10.1056/NEJMoa1710030
35. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Dandurand A, Ouyang J, Czerwiec FS, Blais JD. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(3):477-89. doi: 10.1093/ndt/gfx043
36. Baur BP, Meaney CJ. Review of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):605-16. doi: 10.1002/phar.1421
37. Blair HA, Keating GM. Tolvaptan: A Review in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs*. 2015;75(15):1797-806. doi: 10.1007/s40265-015-0475-x
38. Poch E, Rodas L, Blasco M, Molina A, Quintana L. An update on tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(9):519-33. doi: 10.1358/dot.2018.54.9.2776624
39. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al. Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2220-7. doi: 10.1681/asn.2006030251
40. Hopp K, Wang X, Ye H, Irazabal MV, Harris PC, Torres VE. Effects of hydration in rats and mice with polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F261-F266. doi: 10.1152/ajprenal.00345.2014
41. Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, Skolnik EY. A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:693-97. doi: 10.2215/cjn.04180609
42. Higashihara E, Nutahara K, Tanbo M, Kurahashi T, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP. Does increased water intake prevent disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1710-9. doi: 10.1093/ndt/gfu093
43. Neijenhuis MK, Gevers TJ, Nevens F, Hogan MC, Torres VE, Kievit W, Drenth JP. Somatostatin analogues improve health-related quality of life in polycystic liver disease: a pooled analysis of two randomised, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):591-8. doi: 10.1111/apt.13301
44. Hopp K, Hommerding CJ, Wang X, Ye H, Harris PC, Torres VE. Tolvaptan plus pasireotide shows enhanced efficacy in a PKD1 model. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:39-47. doi: 10.1681/ASN.2013121312
45. Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, Molle KD, Hall MN, Wuthrich RP. Inhibition of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han. SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar;21(3):598-604. doi:10.1093/ndt/gfl181
46. Tao Y, Kim J, Schrier R, Edelstein CL. Rapamycin markedly slows disease progression in rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):46-51. doi: 10.1681/ASN.2004080660
47. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):820-9. doi: 10.1056/NEJMoa0907419
48. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, Kunzendorf U, Banas B, Hörl WH, Obermüller N, Arns W, Pavenstädt H, Gaedeke J, Büchert M, May C, Gscheidmeier H, Kramer S, Eckardt KU. Everolimus in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2010;363(9):830-40. doi: 10.1056/nejmoa1003491
49. Rajani R, Pastor-Soler NM, Hallows KR. Role of AMP activated protein kinase in kidney tubular transport, metabolism, and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:375-83. doi: 10.1097/mnh.0000000000000349
50. Takiar V, Nishio S, Seo-Mayer P, King JD Jr, Li H, Zhang L, Karihaloo A, Hallows KR, Somlo S, Caplan MJ. Activating AMP activated protein kinase (AMPK) slows renal cystogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:2462-7. doi: 10.1073/pnas.1011498108
51. Seliger S, Abebe K, Hallows K, Miskulin D, Perrone R, Watnick T, Bae K. A randomized clinical trial of metformin to treat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2018;47:352-60. doi: 10.1159/000488807
52. Grantham J, Torres V, Chapman A, Guay-Woodford L, Bae K, King B, Wetzel L, Baumgarten D, Kenney P, Harris P, Klahr S, Bennett W, Hirschman G, Meyers C, Zhang X, Zhu F, Miller J. Volume Progression in

- Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2122-30. doi: 10.1056/nejmoa054341
53. Torres VE, Abebe KZ, Chapman AB, Schrier RW, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Moore CG, Perrone RD; HALT-PKD Trial Investigators. Angiotensin blockade in late autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2267-76. doi: 10.1056/NEJMoa1402686
 54. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, Winklhofer FT, Brosnahan G, Czarnecki PG, Hogan MC, Miskulin DC, Rahbari-Oskoui FF, Grantham JJ, Harris PC, Flessner MF, Bae KT, Moore CG, Chapman AB; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2255-66. doi: 10.1056/NEJMoa1402685
 55. Irazabal M, Abebe K, Bae K, Perrone R, Chapman A, Schrier R, Yu A, Braun W, Steinman T, Harris P, Flessner M, Torres V. Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1857-65. doi: 10.1093/ndt/gfw294
 56. Schrier R, McFann K, Jonson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Ecker T, Tison T. Cardiac and Renal Effects of Standard Versus Rigorous Blood Pressure Control in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease: Results of a Seven-Year Prospective Randomized Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1733-9. doi: 10.1097/01.asn.0000018407.60002.b9
 57. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ, Dennis VW, Hartman JA, Roth D, Steinman T, Wang SR, Yamamoto ME. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(12):2037-47.
 58. Torres VE, Grantham JJ, Chapman AB, Mrug M, Bae KT, King BF Jr, Wetzel LH, Martin D, Lockhart ME, Bennett WM, Moxey-Mims M, Abebe KZ, Lin Y, Bost JE; Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP). Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):640-7. doi: 10.2215/CJN.03250410
 59. Amro OW, Paulus JK, Noubary F, Perrone RD. Low-Osmolar Diet and Adjusted Water Intake for Vasopressin Reduction in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016 Dec;68(6):882-91. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.023
 60. Girardat-Rotar L, Puhon MA, Braun J, Serra AL. Long-term effect of coffee consumption on autosomal dominant polycystic kidneys disease progression: results from the Suisse ADPKD, a Prospective Longitudinal Cohort Study. *J Nephrol*. 2018;31(1):87-94. doi: 10.1007/s40620-017-0396-8
 61. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int*. 1998;54:926-31. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00067.x
 62. Nowak KL, You Z, Gitomer B, Brosnahan G, Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, Steinman TI, Abebe KZ, Rahbari-Oskoui FF, Yu ASL, Harris PC, Bae KT, Hogan M, Miskulin D, Chonchol M. Overweight and Obesity Are Predictors of Progression in Early Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):571-8. doi: 10.1681/ASN.2017070819
 63. Cadnapaphornchai MA, George DM, McFann K, Wang W, Gitomer B, Strain JD, Schrier RW. Effect of pravastatin on total kidney volume, left ventricular mass index, and microalbuminuria in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(5):889-96. doi: 10.2215/CJN.08350813
 64. Bolignano D, Palmer SC, Ruospo M, Zoccali C, Craig JC, Strippoli GF. Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;14(7):CD010294. doi: 10.1002/14651858.CD010294.pub2

Поступила 20.03.2019