

Ocena przyrostu całkowitej objętości nerek u dzieci i młodych dorosłych z wielotorbielowatością nerek o autosomalnie dominującym typie dziedziczenia w trakcie 12-miesięcznej obserwacji – doniesienie wstępne

12-month assessment of increase in total kidney volume in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease – a pilot study

Monika Pawlak-Bratkowska¹, Susan Afshari¹, Piotr Grzelak², Michał Podgórski², Agnieszka Wosiak³, Katarzyna Młudzik⁴, Krzysztof Michalak⁴, Marta Kostrzewa⁵, Kamil Faltin⁵, Marcin Tkaczyk^{1,6}

¹Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

²Zakład Diagnostyki Obrazowej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

³Instytut Informatyki, Politechnika Łódzka, Łódź

⁴Klinika Kardiologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

⁵Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieków Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Zakład Dydaktyki Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

WSTĘP: Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD – *autosomal dominant polycystic kidney disease*) to najczęstsza z dziedzicznych monogenowo chorób nerek. Stanowi przyczynę schyłkowej niewydolności nerek u 5–10% dorosłych leczonych nerkozastępczo. Dawniej uważana była za chorobę ludzi dorosłych, lecz od czasu upowszechnienia badań ultrasonograficznych zaczęto obserwować jej występowanie także u dzieci.

MATERIAŁ I METODY: Grupę badaną stanowiło 19 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (w wieku 1,8–18,8 roku w trakcie kontroli, 12 dziewczynek, 7 chłopców) chorujących na ADPKD. Spośród pacjentów 15 spełniało ultrasonograficzne kryteria rozpoznania choroby, a 4 nie spełniało kryteriów, przy czym były to dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku ADPKD, a w USG stwierdzono minimum 2 torbiele. Całkowita objętość nerek (TKV), określona jako suma objętości obu nerek, została odniesiona do powierzchni ciała pacjenta (TKV/BSA). Dzieci badane były średnio co 12 miesięcy.

WYNIKI: W badanej grupie stwierdzono istotny statystycznie roczny przyrost całkowitej objętości nerek (w 2015 r. $296,71 \pm 178,67 \text{ cm}^3$ vs. $350,38 \pm 195,86 \text{ cm}^3$ w 2016 r.; $p = 0,019$) oraz także TKV w odniesieniu do powierzchni ciała (w 2015 r. $191,23 \pm 86,29 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ vs. $221,15 \pm 96,99 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ w 2016 r.; $p = 0,037$). Nie uwidoczniło różnic

Received: 15.02.2017

Revised: 23.02.2017

Accepted: 01.03.2017

Published online: 28.04.2017

Adres do korespondencji: Lek. med. Monika Pawlak-Bratkowska, Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 605 560 841, e-mail: monika.bratkowska@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

w tempie przyrost całkowitej objętości nerek w zależności od płci (dziewczynki $32,45 \pm 51,88 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$ vs. chłopcy $25,56 \pm 71,00 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$; $p = 0,81$) oraz ze względu na zaawansowanie choroby, ocenianej jako liczba stwierdzonych w badaniu ultrasonograficznym torbieli w obrębie nerek (< 5 torbieli $30,77 \pm 61,6 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$ vs. ≥ 5 torbieli $29,41 \pm 58,22 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$; $p = 0,96$).

WNIOSEK: U dzieci i młodych dorosłych z ADPKD można zaobserwować zwiększenie względnej całkowitej objętości nerek (w odniesieniu do BSA) już w trakcie 12-miesięcznej obserwacji.

SŁOWA KLUCZOWE

dzieci, ADPKD, całkowita objętość nerek, torbielowatość, progresja choroby

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common type of monogenic kidney disease. It is the cause of ESRD in 5–10% of adult patients who undergo renal replacement therapy. Owing to the increasing use of ultrasonography, occurrence of the disease has been observed among children.

MATERIAL AND METHODS: The research group consisted of 19 patients with normal kidney function (12 girls and 7 boys aged 1.8–18.8 at the moment of examination) who suffered from ADPKD. 15 patients met the ultrasonographic criteria of the diagnosis. Although the remaining 4 patients did not meet the criteria, they had a strong family history of ADPKD and underwent USG which revealed at least 2 cysts. For each patient, the Total Kidney Volume (TKV), defined as the sum volume of both kidneys, was juxtaposed with BSA. The children underwent the examination approximately every 12 months.

RESULTS: The members of the research group manifested a statistically significant annual increase in TKV (in 2015, $296.71 \pm 178.67 \text{ cm}^3$ versus $350.38 \pm 195.86 \text{ cm}^3$ in 2016, $p = 0.019$), as well as TKV in relation to body surface (in 2015, $191.23 \pm 86.29 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ versus $221.15 \pm 96.99 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ in 2016, $p = 0.037$). There were no apparent differences in the rate of total TKV increase which would depend either on the patient's gender (girls $32.45 \pm 51.88 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{year}$ versus boys $25.56 \pm 71.00 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{year}$, $p = 0.81$), or on the number of renal cysts revealed by USG (< 5 cysts $30.77 \pm 61.6 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{year}$ versus ≥ 5 cysts $29.41 \pm 58.22 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{year}$, $p = 0.96$).

CONCLUSION: In children and young adults with ADPKD, the increase in total kidney volume (in relation to BSA) can be observed after a 12-month observation.

KEY WORDS

children, ADPKD, total kidney volume, polycystic, disease progression

WSTĘP

Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ADPKD – *autosomal dominant polycystic kidney disease*) to najczęstsza z dziedzicznych monogenowo chorób nerek. Częstość jej występowania szacuje się na 1 : 400–1 : 1000 urodzeń. Stanowi przyczynę schyłkowej niewydolności nerek u 5–10% dorosłych leczonych nerkozastępczo [1,2,3]. Dawniej rozpoznawanie stawiano zazwyczaj około 30 r.ż. Często pierwszym objawem choroby było nadciśnienie tętnicze. Obecnie, ze względu na powszechną diagnostykę radiologiczną, wiek ten ulega obniżeniu [4,5].

ADPKD spowodowana jest mutacją w genie PKD1 (16p13.3) lub PKD2 (4q21) [6]. Produktami tych genów są odpowiednio policystyna 1 i 2 – białka transbłonowe, będące częścią błonowych kanałów biorących udział w transporcie jonów wapnia [7,8]. Zaburzenia

budowy tych białek prowadzą do tworzenia się wypełnionych płynem torbieli, które stale się powiększają, uszkadzając na skutek ucisku i niedokrwienia otaczający mięsz nerek [9]. Na podstawie badań autopsyjnych udowodniono, że w okolicy torbieli dochodzi również do pobudzenia odpowiedzi zapalnej, jako reakcji na mediatory zapalne uwalniane przez komórki nabłonka wyściełającego ściany torbieli [10]. Oba te mechanizmy prowadzą do niedokrwienia i włóknienia czynnego mięszu nerki otaczającego torbiele. W zmienionych chorobowo nerkach dochodzi do powstania hiperfiltracji w nefronach nieobjętych procesem, która przez dłuższy czas stanowi mechanizm kompensujący utratę czynnych nefronów [11,12]. Dodatkowym objawem, który może się pojawiać w wyniku kompresji i uszkodzenia nefronów, jest białkomocz [11]. U chorych późno dochodzi do spadku filtracji kłębuszkowej, dlatego nie jest ona dobrym markerem oceny przebiegu i ryzyka szybkiej

progresji choroby we wczesnych jej stadiach. Jednocześnie udowodniono, że parametrem dobrze korelującym z tempem obniżania się filtracji kłębuszkowej jest ocena całkowitej objętości nerek, obliczanej jako suma objętości obu nerek [13,14]. U dzieci, ze względu na stały wzrost całego ciała, także nerek, parametr ten odnosi się do powierzchni ciała lub wzrostu [15]. Wielotorbielowatość nerek o autosomalnym typie dziedziczenia uważana była dawniej za chorobę ludzi dorosłych. Od czasu upowszechnienia badań ultrasonograficznych badacze zaczęli obserwować jej występowanie także u dzieci. Wiemy też, że wiele z procesów patologicznych, skutkujących powikłaniami nerkowymi, ale głównie pozanerkowymi, rozpoczyna się w dzieciństwie. Wskazane jest poszukiwanie markerów, które pozwolą na wyodrębnienie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem przyspieszonej progresji choroby nerek i powikłań. Ze względu na zróżnicowany przebieg kliniczny w konkretnych rodzinach, a także u poszczególnych pacjentów, wiedza na temat rozwoju ADPKD w populacji pediatrycznej wydaje się niewystarczająca.

Celem pracy była ocena całkowitej objętości nerek w grupie dzieci z wielotorbielowatością nerek o autosomalnie dominującym typie dziedziczenia oraz ocena rocznego przyrostu tego wskaźnika.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 19 dzieci (w wieku 1,8–18,8 roku w trakcie kontroli, 12 dziewczynek i 7 chłopców) chorujących na ADPKD. U wszystkich dzieci stwierdzono prawidłową czynność nerek (eGFR wg. Schwartz > 90 ml/min/1,73 m²). Spośród wszystkich pacjentów 15 (grupa A) spełniało ultrasonograficzne kryteria rozpoznania choroby (obustronne torbiele w nerkach, w tym minimum 3, o średnicy powyżej 1 cm) [16], natomiast 4 dzieci (grupa B) nie spełniało tych kryteriów, ale stwierdzono w ich przypadku dodatni wywiad rodzinny w kierunku ADPKD. W badaniu ultrasonograficznym w grupie B uwidoczniono minimum 2 torbiele, jedno- lub obustronnie. Podany sposób kwalifikacji do badania zastosowano, kierując się dostępnymi piśmiennictwem. W dostępnych badaniach populacyjnych chorych na ADPKD brały udział wszystkie dzieci z rodzin o dodatnim wywiadzie, które posiadały więcej niż jedną torbiel, niezależnie od jej wielkości.

Objętość nerek została wyliczona ze wzoru:

$$KV = 0,52 \times D \times S \times G$$

gdzie: KV – objętość nerki; D – długość nerki [cm]; S – szerokość nerki [cm]; G – grubość nerki [cm].

Całkowita objętość nerek (TKV – *total kidney volume* [cm³]) określona została jako suma objętości obu nerek i odniesiona do powierzchni ciała pacjenta (TKV/BSA [cm³/m²]) [12,15].

W grupie badanych dzieci pomiaru objętości nerek dokonano dwukrotnie w odstępie średnio 12 miesięcy. Dzieci badane były w pozycji leżącej, przy użyciu aparatów RS80A Samsung Healthcare (głowica convex CA1-7A) i ProSound Alpha 7 Aloka, Hitachi Medical Systems (głowica convex). Zarówno badania wstępne, jak i kontrolne przeprowadził ten sam doświadczony radiolog.

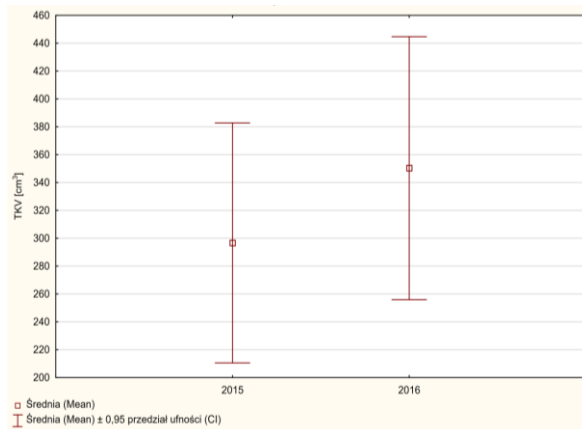
Pacjenci zostali ocenieni pod kątem braku cech infekcji w badaniu przedmiotowym. Próbkę krwi i moczu zostały pobrane na czczo. Zebrany materiał zawierający wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wszystkie analizowane parametry były oceniane pod względem zgodności z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ich charakterystyka została przedstawiona jako podstawowe miary opisu struktury – średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe. Do oceny istotności różnic zastosowany został parametryczny test t-Studenta z dwiema próbami dla średnich, a dla porównania większej liczby grup użyto jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA. Za próg istotności statystycznej przyjęta została wartość $p < 0,05$.

Na badanie wyraziła zgodę Komisja Etyki Badań Naukowych ICZMP (nr 67/2015 „Badanie powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego u dzieci chorujących na wielotorbielowatość nerek”). Badanie prowadzone było zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Opiekunowie i pacjenci (≥ 16 r.ż.) wyrazili świadomą pisemną zgodę na uczestnictwo.

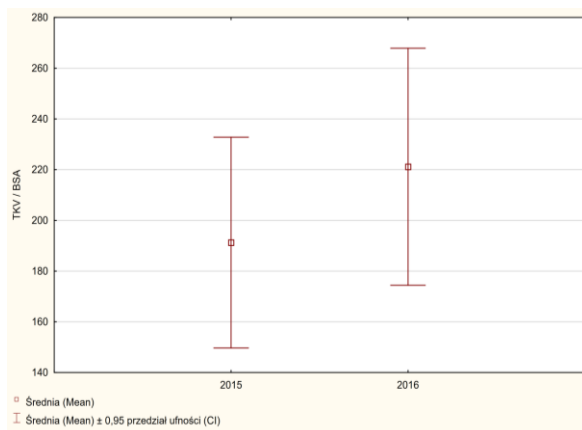
WYNIKI

W badanej grupie stwierdzono istotny statystycznie roczny przyrost całkowitej objętości nerek (w 2015 r. $296,71 \pm 178,67 \text{ cm}^3$ vs. $350,38 \pm 195,86 \text{ cm}^3$ w 2016 r.; $p = 0,019$) (ryc. 1), także TKV w odniesieniu do powierzchni ciała (w 2015 r. $191,23 \pm 86,29 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ vs. $221,15 \pm 96,99 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ w 2016 r.; $p = 0,037$) (ryc. 2).

Nie uwidoczniono różnic w tempie przyrostu całkowitej objętości nerek w zależności od płci (dziewczynki $32,45 \pm 51,88 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$ vs. chłopcy $25,56 \pm 71,00 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$; $p = 0,81$) (tab. I) oraz ze względu na zaawansowanie choroby ocenianej jako liczba stwierdzonych w badaniu ultrasonograficznym torbieli w obrębie nerek (< 5 torbieli $30,77 \pm 61,6 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$ vs. ≥ 5 torbieli $29,41 \pm 58,22 \text{ cm}^3/\text{m}^2/\text{rok}$; $p = 0,96$) (tab. II).



Ryc. 1. Średnie wartości całkowitej objętości nerek w latach 2015 i 2016.
Fig. 1. Mean total kidney volumes in 2015 and 2016.



Ryc. 2. Średni stosunek wartości całkowitej objętości nerek do powierzchni ciała.
Fig. 2. Average ratio of total kidney volumes to body surface areas.

Obserwowano hiperfiltrację określoną jako eGFR obliczony według metody Schwartz (w 2015 r. $149,77 \pm 33,33$ ml/min/1,73 m² vs. $159,15 \pm 34,97$ ml/min/1,73 m² w 2016 r.; $p = 0,25$) (tab. III).

DYSKUSJA

Progresja choroby nerek i utrata ich funkcji w ADPKD jest procesem powolnym. Biochemiczne wykładniki niewydolności nerek pojawiają się przy uszkodzeniu ponad 50% czynnego mięszu nerki [11]. Optymalnym postępowaniem w tej chorobie jest działanie mające na celu spowolnienie jej postępu jeszcze przed wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy. Wskazane jest wprowadzenie interwencji terapeutycznych mających na celu spowolnienie choroby, zanim dojdzie do całkowitego zniszczenia czynnego mięszu nerek przez powiększające się torbiele [12]. Trwają prace nad określeniem bardziej czułych markerów progresji tej choroby, tak aby łatwiej było wychwycić pacjentów ze zwiększonym ryzykiem szybkiego postępu niewydolności nerek lub innych powikłań [13,17,18, 19]. Wśród markerów progresji choroby wymienia się wiek, płeć (większe ryzyko u mężczyzn), występowanie albuminurii i/lub białkomoczu, epizody krwimoczu oraz wspomniane wcześniej nadciśnienie tętnicze [2,20]. Według wielu badań ocena całkowitej objętości nerek jest najlepszym markerem prognozującym postęp wielotorbielowości nerek o autosomalnym dominującym typie dziedziczenia [21,22,23,24]. Średni przyrost całkowitej objętości nerek we wczesnej fazie choroby u pacjentów dorosłych wynosi 46 ± 55 cm³ [25], czyli ok. 4–5% [2,26,27].

Tabela I. Różnice w przyroście TKV w podziale na płeć

Table I. Difference between TKV broken down by gender

Parametr	Dziewczynki (N = 12)		Chłopcy (N = 7)		Istotność różnic między grupami
	średnia	odchylenie	średnia	odchylenie	
Przyrost TKV	48,4296	60,8558	62,6474	132,6794	0,751239
Przyrost TKV/BSA	32,4529	51,8789	25,5616	71,0019	0,810000

Tabela II. Różnice w przyroście TKV w podziale na stopień zaawansowania

Table II. Difference between TKV broken down by stage of disease

Parametr	< 5 torbieli (N = 7)		≥ 5 torbieli (N = 12)		Istotność różnic między grupami
	średnia	odchylenie	średnia	odchylenie	
Przyrost TKV	38,5099	62,9981	62,5097	104,8355	0,591520
Przyrost TKV/BSA	30,7733	61,5976	29,4128	58,2233	0,962172

Tabela III. Ocena eGFR metodą Schwartza w latach 2015 i 2016
Table III. eGFR (Schwartz formula) for years 2015 and 2016

Parametr	2015		2016		Przyrost		Istotność różnic
	średnia	odchylenie	średnia	odchylenie	średnia	odchylenie	
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	149,7684	33,33267	159,1526	34,96971	9,38421	34,60566	0,252575

W naszym badaniu zaobserwowaliśmy wzrost całkowitej objętości nerek w odniesieniu do powierzchni ciała już po 12 miesiącach. U naszych pacjentów stwierdzono hiperfiltrację kłębuszkową. Podobne wyniki uzyskali naukowcy amerykańscy, którzy zbadali 108 dzieci z ADPKD w wieku 4–18 lat. Udowodnili oni zależność pomiędzy obecnością hiperfiltracji a tempem progresji choroby, definiowanej jako powiększanie się nerek i zmniejszanie się filtracji kłębuszkowej w trakcie pięcioletniej obserwacji [12]. Fick-Brosnahan i wsp., badając grupę 312 dzieci ze 131 rodzin z ADPKD, stwierdzili przyrost całkowitej objętości nerek już w 2-letnim okresie obserwacji [13], podobnie jak Chen D. i wsp., którzy poddali analizie 541 chińskich pacjentów z ADPKD w wieku 4–77 lat, udowadniając wzrost całkowitej objętości nerek po średnio 14 miesiącach obserwacji [28].

Obecnie, w czasach dobrze rozwiniętej terapii nerkozastępczej, główną przyczyną zgonów w populacji chorych na wielotorbielowatość nerek o autosomalnie dominującym typie dziedziczenia są choroby układu krążenia [29]. Na podstawie wielośrodkowych badań udowodniono, że do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych dochodzi we wczesnym stadium tej choroby [3,15,30]. Jednym z najbardziej obciążających czynników ryzyka u tych pacjentów jest nadciśnienie tętnicze [13]. Wykazano, że u pacjentów chorujących na ADPKD, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze, zwiększa się tempo obniżania się eGFR bardziej, niż u chorych z prawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego [5,31,32]. Dodatkowo udowodniono większy niż w populacji ogólnej wpływ ciśnienia tętniczego u pacjentów z ADPKD na częstość występowania i wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. U dzieci z ADPKD stwierdzono przerost lewej komory serca przy ciśnieniu powyżej 75 pc dla wieku i wzrostu [17]. U osób dorosłych z ADPKD również z nadciśnieniem tętniczym wykazano wzrost LVMI (index masy lewej komory) oraz obniżanie się tego parametru, a nawet jego normalizację po wprowadzeniu ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 120/80 mmHg) [33].

Udowodniono, że całkowita objętość nerek (TKV) koreluje z ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkur-

czowym [17]. U pacjentów dorosłych z ADPKD i nadciśnieniem tętniczym zanotowano szybszy wzrost objętości nerek niż u tych z prawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego (6,4%/rok versus 4,3%/rok).

Liczba i wielkość torbieli w nerkach oraz całkowita objętość nerek zwiększają się wraz z wiekiem i postępem choroby [34]. Największy przyrost TKV obserwuje się u dzieci w okresie dojrzewania [12,13].

Prezentowana analiza jest jedną z niewielu, które przeprowadzono na populacji pediatrycznej w badaniach kohortowych. Inne badania oparte były na grupach 85–312 osób [12,13,17,18,34].

Wybór badania ultrasonograficznego, jako metody określenia całkowitej objętości nerek, był podyktowany brakiem konieczności specjalnego przygotowania pacjenta. Stosowany w badaniach w populacji dorosłych rezonans magnetyczny [3], u młodszych dzieci jest związany z koniecznością sedacji z powodu niedostatecznej współpracy z pacjentem. Dodatkowo badacze CRISP (The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) podczas jednocześnie przeprowadzanych badań rezonansu magnetycznego i ultrasonografii wykazali, że USG jest wystarczającą metodą pozwalającą na wiarygodną ocenę ryzyka progresji ADPKD [35].

WNIOSKI

W badanej grupie pacjentów z autosomalnie dominującą postacią wielotorbielowatości nerek obserwowano wzrost względnej objętości nerek (w odniesieniu do BSA) w trakcie 12-miesięcznej obserwacji. Nie wykazano wpływu płci i zaawansowania choroby na tempo przyrostu całkowitej objętości nerek. Pacjentów z grupy badanej charakteryzowała hiperfiltracja kłębuszkowa już podczas pierwszego badania.

Badanie realizowano z funduszy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki na działalność statutową (nr tematu: 2012/IV/46).

Author's contribution

Study design – M. Pawlak-Bratkowska, M. Tkaczyk

Data collection – M. Pawlak-Bratkowska, S. Afshari, P. Grzelak, M. Podgórski, K. Mludzik, K. Michalak, M. Kostrzewa, K. Faltin, M. Tkaczyk

Data interpretation – M. Pawlak-Bratkowska, M. Tkaczyk

Statistical analysis – A. Wosiak

Manuscript preparation – M. Pawlak-Bratkowska, A. Wosiak

Literature research – M. Pawlak-Bratkowska

PIŚMIENNICTWO

1. Grams M.E., Sang Y., Ballew S.H., Gansevoort R.T., Kimm H., Kovesdy C.P., Naimark D., Oien C., Smith D.H., Coresh J., Sarnak M.J., Stengel B., Tonelli M.A. Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66(4): 591–601.
2. Chapman A.B., Torres V.E., Perrone R.D., Steinman T.I., Bae K.T., Miller J.P., Miskulin D.C., Rahbari Oskoui F., Masoumi A., Hogan M.C., Winkhofer F.T., Braun W., Thompson P.A., Meyers C.M., Kelleher C., Schrier R.W. The HALT polycystic kidney disease trials: Design and implementation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 102–109.
3. Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., Grantham J.J., Torres V.E., Bae K.T., Baumgarten D.A., Kenney P.J., King B.F. Jr, Glockner J.F., Wetzel L.H., Brummer M.E., O'Neill W.C., Robbin M.L., Bennett W.M., Klahr S., Hirschman G.H., Kimmel P.L., Thompson P.A., Miller J.P. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int.* 2003; 64(3): 1035–1045.
4. Fick G.M., Johnson A.M., Strain J.D., Kimberling W.J., Kumar S., Manco-Johnson M.L., Duley I.T., Gabow P.A. Characteristic of very early onset autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 3: 1863–1870.
5. MacDermot K.D., Saggat-Malik A.K., Economides D.L., Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J. Med. Genet.* 1998; 35(1): 13–16.
6. Al-Bhalal L., Akhtar M. Molecular basis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv. Anat. Pathol.* 2005; 12(3): 126–133.
7. Pei Y., Hwang Y.H., Conklin J., Sundsbak J.L., Heyer C.M., Chan W., Wang K., He N., Rattansingh A., Atri M., Harris P.C., Haider M.A. Imaging-Based Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 746–753.
8. Pei Y., Obaji J., Dupuis A., Paterson A.D., Magistroni R., Dicks E., Parfrey P., Cramer B., Coto E., Torra R., San Millan J.L., Gibson R., Breuning M., Peters D., Ravine D. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 205–212.
9. Ettinger A., Kahn P.C., Wise H.M. Jr. The importance of selective renal angiography in the diagnosis of polycystic disease. *J. Urol.* 1969; 102(2): 156–161.
10. Chebib F.T., Torres V.E. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Core curriculum 2016. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67(5): 792–810.
11. Helal I., Reed B., Schrier R.W. Emergent Early Markers of Renal Progression in Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Patients: Implications for Prevention and Treatment. *Am. J. Nephrol.* 2012; 36: 162–167.
12. Helal I., Reed B., McFann K., Yan X.D., Fick-Brosnahan G.M., Cadnapaphornchai M., Schrier R.W. Glomerular Hyperfiltration and Renal Progression in Children with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2439–2443.
13. Fick-Brosnahan G.M., Tran Z.V., Johnson A.M., Strain J.D., Gabow P.A. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2001; 39: 1654–1662.
14. Chapman A.B., Devuyst O., Eckardt K.U., Gansevoort R.T., Harris T., Horie S., Kasiske B.L., Odland D., Pei Y., Perrone R.D., Pirson Y., Schrier R.W., Torra R., Torres V.E., Watnick T., Wheeler D.C. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015; 88(1): 17–27. doi: 10.1038/ki.2015.59.
15. Helal I., McFann K., Reed B., Yan X.D., Schrier R.W., Fick-Brosnahan G.M. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 380–385.
16. Ravine D., Gibson R.N., Walker R.G., Sheffield L.J., Kincaid-Smith P., Danks D.M. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease I. *Lancet.* 1994; 343(8901): 824–827.
17. Cadnapaphornchai M.A., McFann K., Strain J.D., Masoumi A., Schrier R.W. Increased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int.* 2008; 74(9): s. 1192–1196.
18. Shamshirsaz A., Bekheirnia R.M., Kamgar M., Johnson A.M., McFann K., Cadnapaphornchai M., Nobakhtghighi N., Schrier R.W. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: Progression and outcome. *Kidney Int.* 2003; 68: 2218–2224.
19. Schrier R.W., Brosnahan G., Cadnapaphornchai M.A., Chonchol M., Friend K., Gitomer B., Rossetti S. Predictors of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 2399–2418.
20. Gabow P.A., Johnson A.M., Kaehny W.D., Kimberling W.J., Lezotte D.C., Duley I.T., Jones R.H. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1992; 41: 1311–1319.
21. Chapman A.B., Guay-Woodford. Renal volume in children with ADPKD: Size matters. *Clin. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 698–699.
22. Alam A., Dahl N.K., Lipschutz J.H., Rossetti S., Smith P., Sapir D., Weinstein J., McFarlane P., Bichet D.G. Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 66(4): 564–576.
23. Corradi V., Gastaldon F., Virzi G.M., Caprara C., Martino F., Ronco C. Clinical and laboratory markers of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) progression: an overview. *Minerva Med.* 2015; 106(1): 53–64.
24. Higashihara E., Nutahara K., Okegawa T., Shishido T., Tanbo M., Kobayashi K., Nitadori T. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2014; 18(1): 157–165.
25. Fick-Brosnahan G.M., Belz M.M., McFann K.K., Johnson A.M., Schrier R.W. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39(6): 1127–1134.
26. Grantham J.J., Torres V.E., Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., Bae K.T., King B.F. Jr, Wetzel L.H., Baumgarten D.A., Kenney P.J., Harris P.C., Klahr S., Bennett W.M., Hirschman G.N., Meyers C.M., Zhang X., Zhu F., Miller J.P. Volume progression in polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2122–2130.
27. Masoumi A., Elhassan E., Schrier R.W. Interpretation of renal volume in autosomal dominant polycystic kidney disease and relevant clinical implications. *Iran J. Kidney Dis.* 2011; 5(1): 1–8.
28. Chen D., Ma Y., Wang X., Yu S., Li L., Dai B., Mao Z., Sun L., Xu C., Rong S., Tang M., Zhao H., Liu H., Serra A.L., Graf N., Liu S., Wüthrich R.P., Mei C. Clinical characteristics and disease predictors of a large Chinese cohort of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92232.
29. Fick G.M., Johnson A.M., Hammond W.S., Gabow P.A. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 5(12): 2048–2056.
30. Schrier. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 1888–1893.
31. Gabow P.A., Chapman A.B., Johnson A.M., Tangel D.J., Duley I.T., Kaehny W.D., Manco-Johnson M., Schrier R.W. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 1177–1180.
32. Kelleher C.L., McFann K.K., Johnson A.M., Schrier R. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with age-matched controls. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 1029–1034.
33. Schrier R., McFann K., Johnson A., Chapman A., Edelstein C., Brosnahan G., Ecker T., Tison L. 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): 1733–1739.

34. Fick G.M., Duley I.T., Johnson A.M., Strain J.D., Manco-Johnson M.L., Gabow P.A. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994; 4(9): 1654–1660.

35. Bhutani H., Smith V., Rahbari-Oskoui F., Mittal A., Grantham J.J., Torres V.E., Mrug M., Bae K.T., Wu Z., Ge Y., Landslittel D., Gibbs P., O'Neill W.C., Chapman A.B. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging shows that kidney length predicts chronic kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(1): 146–151.