



Морозов С.Л.^{1,2} ✉, Пирозиева О.Р.¹, Подгорный А.Н.^{1,2}, Григорян Л.Д.¹,
Шумихина М.В.³, Подвойская И.В.³, Курсова Т.С.¹, Дорофеева М.Ю.¹, Длин В.В.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

Хирургические методы лечения заболевания почек при туберозном склерозе у детей: серия клинических случаев

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Морозов С.Л.; анализ и подготовка данных, написание текста – Морозов С.Л., Пирозиева О.Р., Подгорный А.Н., Григорян Л.Д., Шумихина М.В., Подвойская И.В., Курсова Т.С.; научное редактирование – Морозов С.Л., Длин В.В., Дорофеева М.Ю.

Информированное согласие. Авторы имеют информированные согласия законных представителей включенных в исследование пациентов.

Подана: 02.11.2023

Принята: 20.11.2023

Контакты: mser@list.ru

Резюме

Туберозный склероз – это полисистемное, генетически детерминированное, аутосомно-доминантное орфанное заболевание, которым страдает примерно 1 из 10 000 человек во всем мире. Поражение почек при туберозном склерозе является основной причиной смертности, которая обусловлена серьезными осложнениями, самым частым из которых является кровотечение из ангиомиолипом. Особенностью ангиомиолипом почек является то, что они начинают прогрессировать и увеличиваться в объеме с раннего возраста, приводя к прогрессированию хронической болезни почек, при этом риску кровотечения подвергаются ангиомиолипомы более 30 мм в диаметре. Также наиболее значимым поражением почек при туберозном склерозе является наличие поликистоза почек. Большие кисты почек могут также приводить к серьезным осложнениям, таким как сдавление паренхимы почек, выраженное нарушение уродинамики, разрыв кисты. Как правило, для лечения осложнений кист и ангиомиолипом почек используют хирургические методы лечения, о чем будет говориться в статье на примере клинических случаев.

Ключевые слова: дети, туберозный склероз, поликистоз почек, ангиомиолипомы, аневризма сосудов почек, склерозирование

Sergey L. Morozov^{1,2}✉, Oksana R. Piruzieva¹, Andrey N. Podgorny^{1,2}, Lilit D. Grigoryan¹, Maria V. Shumikhina³, Irina V. Podvoyskaya³, Tatiana S. Kursova¹, Marina Yu. Dorofeeva¹, Vladimir V. Dlin¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov, Moscow, Russia

Surgical Methods of Treating Kidneys for Tuberous Sclerosis in Children: A Series of Clinical Cases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Sergey L. Morozov; data analysis and preparation, text writing – Sergey L. Morozov, Oksana R. Piruzieva, Andrey N. Podgorny, Lilit D. Grigoryan, Maria V. Shumikhina, Irina V. Podvoyskaya, Tatiana S. Kursova; scientific editing – Sergey L. Morozov, Vladimir V. Dlin, Marina Yu. Dorofeeva.

Informed consent. The authors have informed consent from the legal representatives of the patients included in the study.

Submitted: 02.11.2023

Accepted: 20.11.2023

Contacts: mser@list.ru

Abstract

Tuberous sclerosis is a multisystem, genetically determined, autosomal dominant orphan disease that affects approximately 1 in 10,000 people worldwide. Kidney damage in tuberous sclerosis is the main cause of mortality, which is caused by serious complications, the most common of which is bleeding from angiomyolipomas. A feature of renal angiomyolipomas is that they begin to progress and increase in volume from an early age, leading to the progression of chronic kidney disease, while angiomyolipomas more than 30 mm in diameter are at risk of bleeding. Also, the most significant kidney damage in tuberous sclerosis is the presence of polycystic kidney disease. Large kidney cysts can also lead to serious complications, such as compression of the kidney parenchyma, severe disturbances in urodynamics, and rupture of the cyst. As a rule, surgical methods of treatment are used to treat complications of cysts and angiomyoliposis of the kidneys, which will be discussed in the article using the example of clinical cases.

Keywords: children, tuberous sclerosis, polycystic kidney disease, angiomyolipomas, renal vascular aneurysm, sclerosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется поражением многих органов и систем организма. В настоящее время распространенность ТС оценивается как 1 на 7000–20 000 населения, а если оценивать заболеваемость в мире, то туберозным склерозом страдает примерно около 2 миллионов человек [1–3].

Туберозный склероз относят к прогрессирующим орфанным заболеваниям, приводящим к развитию серьезных осложнений со стороны внутренних органов. Кроме того, отмечено, что в большинстве своем педиатры и другие специалисты

в недостаточной степени осведомлены о проблеме ТС, зачастую трактуя типичную клиническую симптоматику ошибочно [1, 4–6].

Патогенез туберозного склероза достаточно сложен. Развитие ТС связывают с гетерозиготными мутациями в генах TSC1 или TSC2, в связи с чем в мировой литературе условно выделяют 2 типа туберозного склероза: туберозный склероз 1-го типа (OMIM #191100) и туберозный склероз 2-го типа (OMIM #613254). Представленные гены кодируют белок гамартрин (ген TSC1) и туберин (ген TSC2), участвующие в образовании гетеродимерного комплекса с белком TBC1D7, который через малую ГТФазу Rheb регулирует активность комплекса mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1) [1, 3, 5].

Мутации в генах туберозного склероза полностью приводят к утрате функции белков, вызывая повышение активности mTORC1, что, в свою очередь, приводит к активации целого каскада реакций, приводящих к повышению трансляции белка, ускорению роста клеток, усилению синтеза нуклеотидов и снижению аутофагии, неконтролируемой пролиферации сосудов, активному росту сосудистых опухолей [3]. Кроме того, сигнальный каскад mTOR играет важную роль в обеспечении возбудимости нейронов и процессах синаптогенеза, поэтому его избыточная активация повышает риск эпилепсии, умственной отсталости и симптомов аутистического спектра [7].

Одной из самых серьезных проблем у пациентов с туберозным склерозом является поражение почек, которое в структуре патологии встречается более чем в 80% случаев. Заболевание почек в виде множественных кист и ангиомиолипом имеет прогрессирующий характер течения с формированием хронической почечной недостаточности, развитием таких осложнений, как артериальная гипертензия, нефросклероз, рецидивирующие инфекции мочевой системы, обструктивные уропатии, кровотечения [8].

■ ПРОБЛЕМА КИСТОЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТС

Особое место в поражении почек при туберозном склерозе занимает развитие множественных кист, как изолированных, так и в сочетании с ангиомиолипомами, которые вносят существенный вклад в тяжесть течения заболевания. Если рассматривать патогенез туберозного склероза, реализуемый посредством активности mTORC1, то можно сказать, что предпосылок для образования кист в почках нет, однако отмечена непосредственная связь генов туберозного склероза с генами, определяющими развитие аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП), поскольку гены PKD1 и TSC2 тесно расположены (48 пар оснований друг от друга) на хромосоме 16. В том случае, если мутация затрагивает оба гена, формируется сочетание клинической картины ТС и АДПБП (OMIM #600273) [1, 5, 7].

Далее представлена структура поражения почек при туберозном склерозе по данным центра факоматозов (руководитель Дорофеева М.Ю.) и научного отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова (табл. 1).

Таблица 1
Структура поражения почек при туберозном склерозе
Table 1

Structure of kidney damage in tuberous sclerosis

Тип поражения	Пациенты, n=223
Ангиомиолипомы + кисты	36 (61%)
Ангиомиолипомы	34 (15%)
Единичные кисты	9 (4%)
Поликистоз	14 (7%)
Прочие поражения почек	7 (3%)
Отсутствие поражения почек	21 (10%)

Как видно из табл. 1, кисты при туберозном склерозе встречаются более чем в 70% случаев, что не может не отражаться на особенностях течения заболевания в виде формирования вторичных осложнений и темпов прогрессирования хронической болезни почек. При анализе ассоциаций развития кист почек с генотипом заболевания установлено, что наличие кист почек при туберозном склерозе типично для 2-го типа заболевания (OMIM #613254) (табл. 2).

Кистозное поражение почек отличается значительной вариабельностью и может определяться как в виде микрокистоза, который не выявляется при стандартных ультразвуковых методах обследования, так и в виде гигантских кист, которые определяются уже при внешнем осмотре пациента.

К сожалению, таргетной терапии лечения кист почек в настоящее время у детей не разработано, а влияние препарата эверолимус, который применяется для лечения ТС, на динамику развития кист противоречиво [9]. Формирование больших кист, более 5 см в диаметре, представляет серьезную угрозу для почек ребенка. Гигантские кисты приводят к сдавлению здоровой паренхимы почек и к вторичным нарушениям уродинамики, а также существует риск их разрыва как спонтанного, так и при травматических повреждениях. В подобных случаях всегда решается вопрос о хирургическом лечении ребенка, которое направлено на предотвращение нежелательных влияний больших кист почек [10]. В этом случае оптимальным методом хирургической коррекции является дренирование и склерозирование кист [1, 6]. Ниже приводим клиническое наблюдение ребенка одного года с гигантскими кистами почек при туберозном склерозе.

Таблица 2
Сравнительная характеристика кистозного поражения почек при туберозном склерозе в зависимости от генотипа заболевания
Table 2

Comparative characteristics of cystic kidney damage in tuberous sclerosis depending on the genotype of the disease

Тип поражения	Мутация гена TSC1 (n=36)	Мутация гена TSC2 (n=75)
1 киста	66,7%	0
2–3 кисты	0	8,7%
4 кисты и более	16,7%	66,7%
Сочетание кист почек с ангиомиолипомами	5,6%	66,7%
Двустороннее поражение	16,7%	52,2%

Настоящее исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека» и одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Информированное согласие было получено от законного представителя ребенка.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Ребенок Ч., 1 год, поступил в НИКИ педиатрии и детской хирургии с диагнозом: туберозный склероз, структурная эпилепсия, поликистоз почек, большая киста в воротах левой почки. В анамнезе множественные рабдомиомы сердца были выявлены на 34-й неделе беременности. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) почек от декабря 2021 г. диагностирован поликистоз почек. При проведении ДНК-диагностики определена делеция гена *TSC2* и дистальной части гена *PKD1*. При первичном обследовании на УЗИ почек выявлено выраженное их увеличение в объеме, соотношение объема почек и массы тела – 1,69%, норма 0,4–0,6%. В паренхиме правой почки множественные кисты, простые и многокамерные, максимальным размером 1,5×1,0 см. Левая почка: паренхима повышенной эхогенности, плохо дифференцирована, истончена до 0,6 см, в паренхиме множественные кисты крупных размеров. В воротах почки крупные кисты размерами 4,1×4,9×6,1 см (рис. 1А). Крупная киста, расположенная в воротах почки, по-видимому, сдавливает лоханку, что обуславливает расширение всех групп чашечек до 1,5 см и сдавливает почечную паренхиму.

Для уточнения объемов и локализации крупной кисты левой почки проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), по результатам которой в верхнем и среднем отделах почки выявляется киста с однородным содержимым, тонкой неровной стенкой размерами 40×54×57 мм, объем кисты – 69 см³ (рис. 1В). В верхнем и заднем отделах почки выявляются жидкостные образования различных размеров (до 20 мм), частично сообщающиеся между собой, вероятно, расширенные чашечки (рис. 1С). Лоханка отчетливо не прослеживается. Мочеточник не расширен.

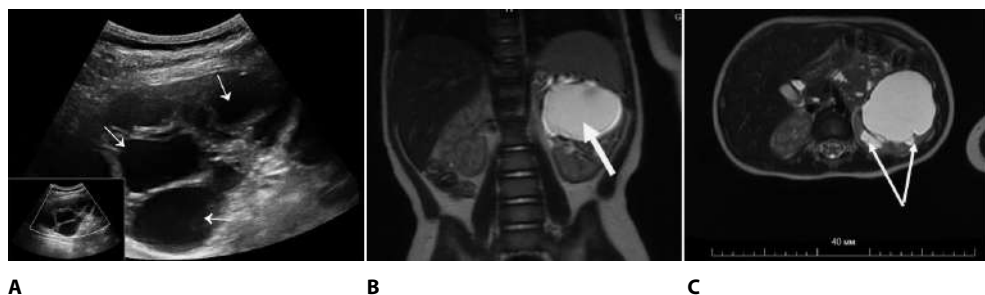


Рис. 1. Данные УЗИ и МРТ почек ребенка Ч.: А – множественные кисты крупных размеров, расположенные в воротах левой почки; В – гигантская киста левой почки; С – жидкостные образования, частично сообщающиеся между собой, вероятно, расширенные чашечки
Fig. 1. Ultrasound and MRI data of child Ch.'s kidneys: А – multiple large cysts located in the hilum of the left kidney; В – giant cyst of the left kidney; С – liquid formations, partially communicating with each other, probably expanded calyces

С целью оценки выделительной функции левой почки ребенку проведена экскреторная урография. После внутривенного введения юнигексола функция почек по визуальной оценке не нарушена. Положение почек без особенностей. Кортикальный слой слева выражено истончен. Контуры неровные, нечеткие. Слева в проекции почки определяется округлое, вероятно, кистозное образование с достаточно четкими контурами диаметром 6,3 см, компримирующее собирательную систему левой почки – симптом «львиной пасти» (рис. 2А).

На отсроченном снимке (40 мин., 2,5 часа) дилатация чашечно-лоханочной системы нарастает, через 5 часов справа контраст не определяется, слева уродинамика медленно восстанавливается, контрастирование чашечек слева сохраняется, но менее интенсивное.

Также для визуализации кисты и для оценки вероятности сообщения кисты с чашечно-лоханочной системой проведены пункция и контрастирование кисты юнигексомом. На рентгенограмме определяется киста и отсутствие сообщения с чашечно-лоханочной системой (рис. 2В).

В связи с выраженным нарушением уродинамики мочевыводящих путей слева, выраженным сдавлением паренхимы левой почки было принято решение о пункционном дренировании и склерозировании кисты левой почки. Под интраоперационным ультразвуковым контролем левой почки выполнено дренирование кисты левой почки с использованием стента-нефростомы 8Fr, получено 68 мл содержимого желтого цвета (рис. 3А, В).

Содержимое кисты взято на посев и цитологическое исследование. Игла извлечена из стента, последний затянут нитью до формирования «поросычьего хвостика» в полости кисты. Далее стент-нефростома полностью перекрыт и подшит к коже. После чего выполнено склерозирование полости кисты неразведенным контрастным раствором – юнигексол 7 мл (рис. 3С, D).

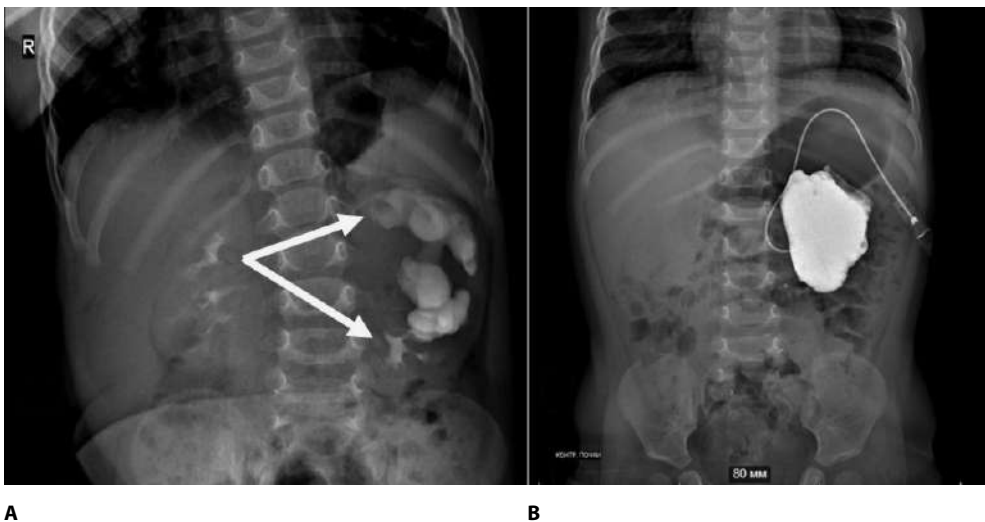


Рис. 2. А – данные экскреторной урографии ребенка Ч.; В – контрастирование кисты при дренировании
Fig. 2. А – intravenous urography data of child Ch.; В – opacification of the cyst during drainage

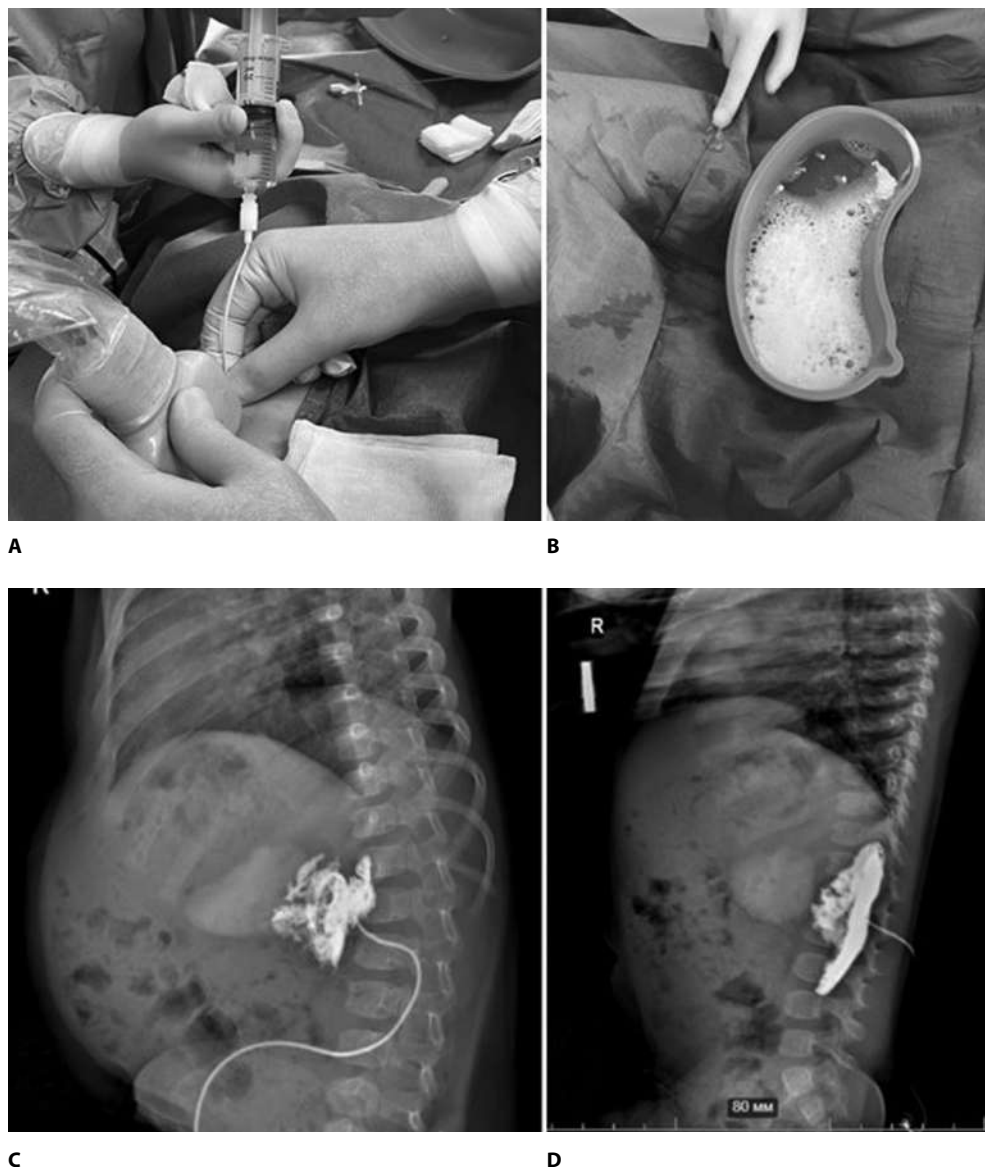


Рис. 3. А – дренирование кисты левой почки с использованием стента-нефростомы; В – содержимое кисты – 68 мл; С, D – склерозирование полости кисты неразведенным контрастным раствором юнигексол
Fig. 3. A – drainage of a left kidney cyst using a nephrostomy stent; B – cyst contents – 68 ml; C, D – sclerotherapy of the cyst cavity with undiluted unihexol contrast solution

После склерозирования выполнено контрольное ультразвуковое исследование: киста в воротах левой почки размерами 4,4×2,4 см, неправильной формы, с неоднородным содержимым и сгустками максимальным размером 1,6×0,8 см, в просвете кисты стент. Левая лоханка 0,5 см, чашечки верхней группы расширены до 1,0 см.

По результатам цитогаммы атипичные клетки не выявлены, определяются элементы крови, бесструктурное вещество, единичные лимфоциты, клетки мезотелия. Характер выпота расценен как реактивный.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Таким образом, склерозирование кисты левой почки привело как к уменьшению ее размеров, так и к сокращению ЧЛС, что улучшит функциональное состояние левой почки.

■ ПРОБЛЕМА АНГИОМИОЛИПОМ ПОЧЕК ПРИ ТС

Одну из самых больших проблем, с точки зрения поражения почек, представляют ангиомиолипомы (АМЛ), которые являются наиболее частым проявлением туберозного склероза с предполагаемой распространенностью в популяции от 55 до 80% [5, 11]. Отличительной особенностью ангиомиолипом почек при туберозном склерозе, по сравнению со спорадическими (единичными), является множественное поражение почек, как правило, двустороннее, их прогрессирующий рост [12]. Помимо прогрессирующего роста сосудистой опухоли, поражающей паренхиму почек, что приводит к снижению функции органа, основной опасностью АМЛ является высокий риск кровотечений при достижении размера более 3 сантиметров в диаметре [13].

Наиболее часто АМЛ выявляются в возрасте после 10 лет и представляют собой периваскулярные эпителиальные опухоли, состоящие из эпителиоидных и гладкомышечных клеток, аномальных сосудов и жировой ткани. Дифференцировка клеток может варьировать, в каждом отдельном случае один из типов клеток может доминировать [14]. Различают эпителиоидные АМЛ и АМЛ с эпителиальными кистами. Эпителиоидная ангиомиолипома является чрезвычайно редким типом опухоли, впервые описана Eble J.N. в 1997 году, состоит из многочисленных атипичных эпителиоидных клеток, как правило, имеет большие размеры – 7 см и более [15]. Эпителиоидный вариант почечных АМЛ часто имеет агрессивное течение, характеризуется наличием атипичных клеточных ядер, малым содержанием жировой ткани и может малигнизироваться [16].

Как и при любом орфанном заболевании, лечение туберозного склероза имеет свои особенности, особенно если патологический процесс распространяется на жизненно важные органы. До появления таргетной терапии лечение ангиомиолипом почек проводилось посредством хирургических технологий, среди которых на первом месте была чрескожная эмболизация АМЛ [5, 17]. Между тем, несмотря на перспективность оперативного лечения, оставался огромный риск инфаркта почки и вторичных послеоперационных осложнений в виде острого почечного повреждения, постэмболизационного синдрома, к тому же эмболизация одного очага не предотвращает прогрессирование других очагов [18]. Несмотря на то, что в рамках современной фармакологической стратегии в терапии туберозного склероза были разработаны ингибиторы mTOR, которые показали высокую эффективность также и при лечении ангиомиолипом. Нерегулярный прием препарата, отсутствие должного контроля за течением заболевания у детей приводит к жизне- и органоугрожающим осложнениям в виде кровотечений из ангиомиолипом, формирования сосудистых мальформаций и аневризм, что требует хирургического лечения. Далее приводим клиническое наблюдение ребенка с осложненной ангиомиолипомой левой почки.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Ребенок М., 12 лет, наблюдается в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева с диагнозом «ангиомиолипомы почек при туберозном склерозе». Особенностью течения заболевания является наличие крупной ангиомиолипомы в нижнем полюсе левой почки, размерами по данным УЗИ 87×70×75 мм. Из анамнеза известно, что при регулярном приеме эверолимуса размеры АМЛ уменьшались до 40 мм в диаметре, однако при самостоятельной отмене препарата в течение 12 месяцев размеры АМЛ стали увеличиваться вновь. По месту жительства зафиксировано внезапное ухудшение состояния ребенка в связи с развитием кровотечения из ангиомиолипомы. Ребенку проведена консервативная гемостатическая терапия, после чего ребенок госпитализирован в отделение нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии.

При обследовании на УЗИ почек в нижнем полюсе левой почки – изоэхогенное образование округлой формы с четким неровным контуром, размерами 5,2×4,8 см, неоднородное, с кровотоком средней интенсивности при цветном доплеровском картировании; образование деформирует контур почки. В образовании определяется сосуд с извитым ходом, диаметром до 0,5 см, с артериальным кровотоком 30–40 см/сек.

По данным магнитно-резонансной томографии почек в нижней трети левой почки выявляется патологическая зона сложной структуры: имеется организуемая гематома диаметром 40 мм с наличием метгемоглобина в капсуле и в центральных отделах. К нижним латеральным отделам организуемой гематомы прилежит мягкотканное образование с четкими неровными контурами размерами 51×41×46 мм. Образование умеренно гиперинтенсивно на T2ВИ, изоинтенсивно на T1ВИ. По периферии патологической зоны отмечается гипоинтенсивный на T2ВИ, T1ВИ участок (рис. 4).

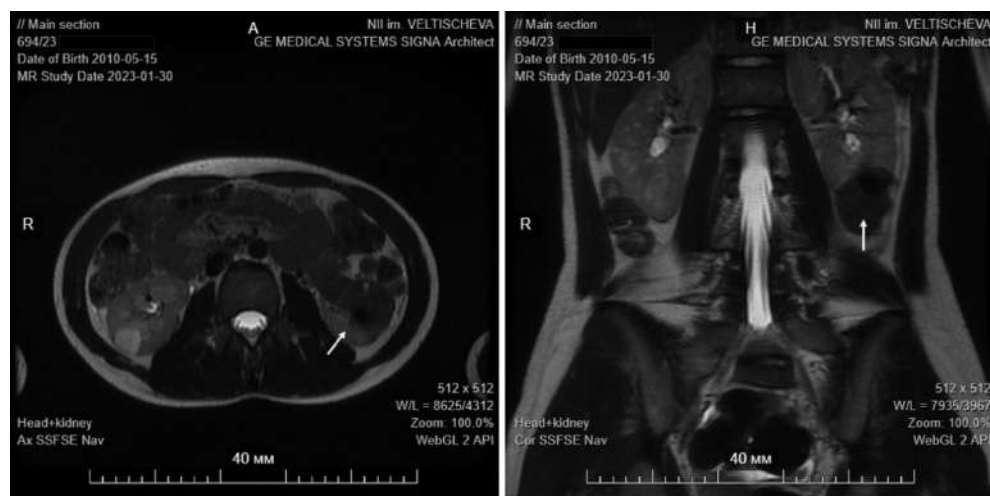


Рис. 4. МРТ-признаки хронической гематомы в образовании с низким содержанием жировой ткани в нижней трети левой почки (указано стрелками)

Fig. 4. MRI signs of chronic hematoma in a formation with a low content of adipose tissue in the lower third of the left kidney (indicated by arrows)

По результатам обследования у ребенка имеет место состоявшееся кровотечение из гигантской ангиомиолипомы левой почки с наличием сосудистой мальформации/аневризмы, питающей объемное образование, в связи с чем ребенок переведен в отделение рентгенохирургических методов диагностики Детской городской клинической больницы имени Н.Ф. Филатова ДЗМ.

По результатам селективной ангиографии почек верифицировано аневризматическое изменение сегментарных ветвей почечной артерии нижнего полюса левой почки с высокой скоростью кровотока, что, несомненно, представляло высокий риск для повторных кровотечений (рис. 5А, В). Для устранения риска кровотечения ребенку выполнена закрытая эмболизация сосуда, питающего нефункционирующий сегмент нижнего полюса левой почки. Катетер установлен суперселективно в патологически измененный, извитой сосуд нижнего полюса, и проведена поэтапная эмболизация гидрогелем (сферами, цилиндрами). На контрольной ангиограмме отмечается резкое снижение контрастирования зоны интереса (рис. 5С).

Осложнений селективной эмболизации у ребенка не отмечается. После лечения возобновлена таргетная терапия эверолimusом.

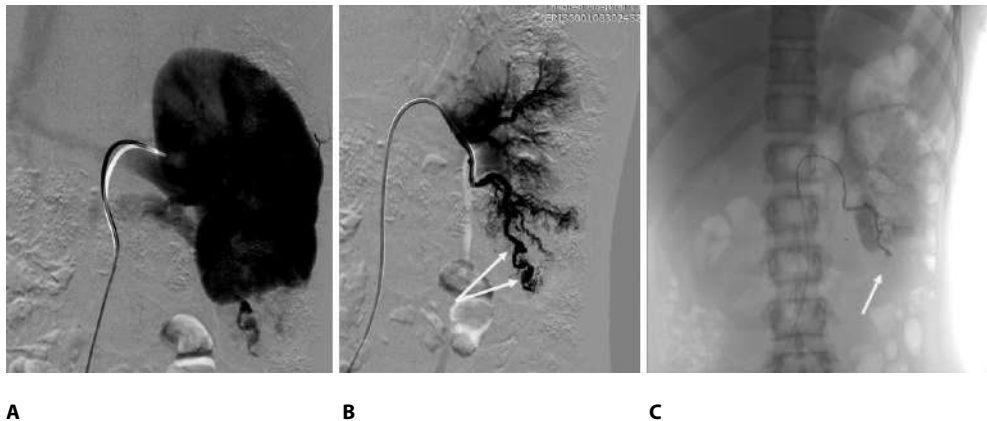


Рис. 5. А – селективная почечная ангиография слева. Левая почка кровоснабжается одним сосудом, отходящим от аорты на уровне L I, имеет несколько извитой ход. Верхний и средний сегменты почки кровоснабжаются удовлетворительно. В – селективная почечная ангиография слева. В проекции нижнего сегмента визуализируется зона с неравномерным накоплением контрастного вещества, определяются сегментарные ветви с аневризматическими участками. С – закрытая эмболизация сосуда, питающего нефункционирующий сегмент нижнего полюса левой почки. Катетер установлен суперселективно в патологически измененный, извитой сосуд нижнего полюса, и проведена поэтапная эмболизация гидрогелем (сферами, цилиндрами). На контрольной ангиограмме отмечается резкое снижение контрастирования зоны интереса
Fig. 5. A – selective renal arteriography on the left. The left kidney is supplied with blood by one vessel, extending from the aorta at level L I, and has a somewhat tortuous course. The upper and middle segments of the kidney are well supplied with blood. B – selective renal arteriography on the left. In the projection of the lower segment, an area with uneven accumulation of contrast agent is visualized, and segmental branches with aneurysmal areas are identified. C – closed embolization of a vessel supplying a non-functioning segment of the lower pole of the left kidney. The catheter was installed superselectively into the pathologically altered, tortuous vessel of the lower pole, and step-by-step embolization with hydrogel (spheres, cylinders) was performed. The control angiogram shows a sharp decrease in contrast in the area of interest

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на небольшую распространенность в популяции туберозного склероза, данное заболевание заслуживает особого внимания ввиду мультисистемности поражения различных органов и систем. У пациентов с туберозным склерозом поражаются не только почки, но в первую очередь центральная нервная система, что приводит к формированию фармакорезистентной эпилепсии, выраженной задержки психического развития. Поражение сердца ведет к ремоделированию миокарда, формированию аритмий и сердечной недостаточности. Каждый метод лечения поражения почек при туберозном склерозе имеет свои преимущества в зависимости от клинической ситуации. Несмотря на то, что предпочтительным методом лечения признана таргетная терапия, это не решило проблему туберозного склероза окончательно, что связано как с наличием множества серьезных нежелательных явлений самой терапии: изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, развитие пневмоцистной пневмонии, вторичных иммунодефицитных состояний, анафилактических реакций, так и течением заболевания в виде прогрессирования кистоза, риска кровотечений из ангиомиолипом, наличия сосудистых мальформаций, что требует включения в мультидисциплинарную команду специалистов-хирургов. Приведенные клинические случаи демонстрируют наиболее яркие примеры необходимости хирургического вмешательства и дают посыл к более пристальному наблюдению за детьми с туберозным склерозом, что позволит избежать грозных осложнений заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Morozov S., Piruzieva O., Dorofeeva M., Katysheva O., Tarasova O., Sakharova E. Problems of polycystic kidney disease in children with tuberous sclerosis at the present stage. *Medicinskij Opponent*. 2022;3(19):45–50. (in Russian)
2. Nair N., Chakraborty R., Mahajan Z., Sharma A., K. Sethi S., Raina R. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. *jkcvhl*. 2020;7(3):5–19. doi: 10.15586/jkcvhl.2020.131.
3. Schepis C. The Tuberous Sclerosis Complex. *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London: Springer London; 2016:615–617.
4. Piruzieva O. The structure of kidney pathology in children with tuberous sclerosis. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(4):280. (in Russian)
5. Morozov S., Piruzieva O., Dorofeeva M., Tarasova O., Dlin V. Angiomyolipomas of the kidneys in children with tuberous sclerosis – the current state of the problem. *Prakticheskaja Medicina*. 2022;20(2):45–49. (in Russian)
6. Morozov S., Piruzieva O., Dlin V. The effectiveness of targeted therapy for kidney damage in tuberous sclerosis in a child. *Nefrologija*. 2021;25(4):90–94. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-90-94 (in Russian)
7. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain and Development*. 2009;31(2):104–113. doi: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
8. O'Callaghan F.J., Noakes M.J., Martyn C.N., Osborne J.P. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int*. 2004;94(6):853–857. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05046.x.
9. Stillwell T.J., Gomez M.R., Kelalis P.P. Renal Lesions in Tuberous Sclerosis. *Journal of Urology*. 1987;138(3):477–481. doi: 10.1016/S0022-5347(17)43234-4.
10. Janssens P., Van Hoeve K., De Waele L., De Rechter S., Claes K.J., Van De Perre E. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2085–2093. doi: 10.1007/s00467-018-4003-6.
11. Kingswood J.C., Belousova E., Benedik M.P., Carter T., Cottin V., Curatolo P. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex: Key Findings From the Final Analysis of the TOSCA Study Focussing Mainly on Renal Angiomyolipomas. *Front. Neurol*. 2020;11:972. doi: 10.3389/fneur.2020.00972.
12. Kingswood J.C., Belousova E., Benedik M.P., Carter T., Cottin V., Curatolo P. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(3):502–508. doi: 10.1093/ndt/gfy063.
13. Budde K., Gaedeke J. Tuberous Sclerosis Complex–Associated Angiomyolipomas: Focus on mTOR Inhibition. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(2):276–283. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.013.
14. Au K.S., Williams A.T., Roach E.S., Batchelor L., Sparagana S.P., Delgado M.R. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genetics in Medicine*. 2007;9(2):88–100. doi: 10.1097/GIM.0b013e31803068c7.
15. Crino P.B. mTOR: A pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17(12):734–742. doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.008.
16. Zhang Y., Gao X., Saucedo L.J., Ru B., Edgar B.A., Pan D. Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumour suppressor proteins. *Nat Cell Biol*. 2003;5(6):578–581. doi: 10.1038/ncb999.
17. Nelson C.P., Sanda M.G. Contemporary Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *Journal of Urology*. 2002;168(4 Part 1):1315–1325. doi: 10.1016/S0022-5347(05)64440-0.
18. Sooriakumaran P., Gibbs P., Coughlin G., Attard V., Elmslie F., Kingswood C. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated: Management of angiomyolipoma. *BJU International*. 2010;105(1):101–106. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08649.x.