

## Кистозы почек при tuberous sclerosis у детей грудного возраста

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## Kidney cystosis in tuberous sclerosis in infants

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Туберозный склероз — системное орфанное заболевание. В статье по данным литературы обобщены клиничко-генетические особенности, представлены большие и малые критерии диагностики туберозного склероза у детей. Дано подробное описание характерной для туберозного склероза патологии почек, которая существенно осложняет течение и определяет прогноз заболевания. Представлено клиническое наблюдение двух случаев туберозного склероза у детей грудного возраста с очень ранним выявлением поликистоза почек, быстрым ростом почечных кист и увеличением объема почек, с формированием нефрогенной артериальной гипертензии. В обоих клинических случаях наиболее вероятен *TSC2/PKD1* синдром («синдром смежного гена»), являющийся следствием одновременной мутации рядом расположенных генов на коротком плече 16-й хромосомы.

**Ключевые слова:** дети, туберозный склероз, кисты, почки, гены *TSC1*, *TSC2*, *PKD1*.

**Для цитирования:** Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 100–105. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-100-105

The tuberous sclerosis is a systemic orphan disease. According to the literature data, the article summarizes the clinical and genetic features, presents the large and small criteria for the tuberous sclerosis diagnostics in children. The authors provide the comprehensive description of the kidney pathological condition specific for the tuberous sclerosis, which complicates considerably the course and determines the disease prognosis. The clinical observation of two tuberous sclerosis cases in the infants with very early detection of the polycystic kidney disease, quick growth of the kidney cysts and increase of the kidney volume, with formation of the nephrogenic arterial hypertension is presented. The *TSC2/PKD1* syndrome (“adjacent gene syndrome”), which is a consequence of the simultaneous mutation of the adjacent genes on the short arm of chromosome 16, is the most probable in both cases.

**Key words:** children, tuberous sclerosis, cysts, kidneys, genes *TSC1*, *TSC2*, *PKD1*.

**For citation:** Andreeva E.F., Savenkova N.D. Kidney cystosis in tuberous sclerosis in infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 100–105 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-100-105

Туберозный склероз — общая проблема педиатрической неврологии, нефрологии, дерматологии. Туберозный склероз — системное заболевание с аутомно-доминантным типом наследования, известное с конца XIX века, характеризующееся образованием гамартом. Гамартомы — доброкачественные узловатые опухолевидные образования производных эктодермы (кожа, нервная система, сетчатка глаза) и мезодермы (почки, сердце, легкие).

Туберозный склероз (tuberous sclerosis, Bourneville syndrome, Pringle-Bourneville disease) классифицирован в OMIM под номерами 191100 и 613254; в МКБ X — под шифром Q85.1 [1, 2]. Синонимы: факоматоз, эпилоия, болезнь Прингла, болезнь Бурневилля, болезнь Прингла–Бурневилля, факоматоз Бурневилля–Ван дер Хеве, синдром себорейной аденотомии, судорог и умственной отсталости.

© Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова, 2018

Адрес для корреспонденции: Андреева Эльвира Фаатовна — к.м.н., педиатр-нефролог, асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8753-1415

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского ГПМУ, ORCID: 0000-0002-9415-4785 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2

Частота туберозного склероза вариабельна и зависит от возраста. Заболевание относится к редким, орфанным [3]. Распространенность в Европе составляет 1:6000–1:10 000 (при рождении), 1:25 000–1:30 000 (к 65 годам). Опубликованы результаты функционирующего с 2014 г. Регистра больных туберозным склерозом в России (ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ), которые подтверждают позднюю диагностику, ограниченность генетического тестирования, недостаточное внимание врачей по отношению к психиатрическим проявлениям заболевания [4]. Расчетное число больных туберозным склерозом в Российской Федерации около 7000 [5].

Заподозрить заболевание у новорожденного ребенка можно при обнаружении рабдомиомы сердца и пятен гипопигментации на коже. Согласно Международной консенсусной конференции по туберозному склерозу (Washington, DC; 2012 г.) [6] несомненный диагноз «туберозный склероз» (*Definite diagnosis*) устанавливается на основании наличия двух первичных (больших) признаков или одного первичного и двух (и более) вторичных (малых) признаков; *возможный* диагноз (*Possible diagnosis*) — при наличии одного пер-

вичного признака или одного первичного и одного вторичного признаков или двух (и более) вторичных признаков (табл. 1) [7].

Аутосомно-доминантный тип наследования подтверждается в 4–34% случаев tuberозного склероза. Стандартом ДНК-диагностики заболевания является секвенирование кодирующей последовательности генов *TSC1* и *TSC2* (в гене *TSC2* мутация выявляется в 3 раза чаще), которые кодируют белки гамартин и туберин соответственно. Локализация генов — 9q34.1–34.2 и 16p13.3 соответственно. Выявление мутации служит главным критерием, достаточным для постановки диагноза (на сайтах [www.lovd.nl/TSC1](http://www.lovd.nl/TSC1) и [www.lovd.nl/TSC2](http://www.lovd.nl/TSC2) представлены зарегистрированные у пациентов мутации). Однако в 17% случаев установить патогенную мутацию не удастся даже, когда клинический диагноз не вызывает сомнений [7].

Гены *TSC1* и *TSC2* являются супрессорами опухолевого роста. Мутации *TSC1/TSC2* приводят к потере функции белков гамартина и туберина, что сопровождается повышением активности mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1) и трансляции белка, ускорением роста клеток, усилением синтеза нуклеотидов и снижением аутофагии. При tuberозном склерозе все клетки содержат мутацию генов *TSC1* или *TSC2*, а при инактивации второго неповрежденного аллеля в соматических клетках происходит образование гамарты [8]. При наблюдении в катамнезе больных детей и подростков авторы указывают на более высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии и прогрессирования хронической болезни почек в случае мутации в *TSC2* [9].

У 66–96% пациентов заболевание обусловлено мутациями *de novo* [4, 7, 9, 10], которые встречаются в 71% случаев при дефекте гена *TSC1* и в 52% случаев — при дефекте гена *TSC2* [9]. Tuberозный склероз, вызванный мутациями *TSC2*, имеет раннее начало

и более тяжелое течение, в других клинических наблюдениях не выявлено достоверных различий [4, 7, 9].

Клинические проявления со стороны почек чаще отсутствуют при рождении, проявляясь в возрасте 6–9 лет. Частота встречаемости поражения почек при tuberозном склерозе имеет зависимость от возраста пациента (50–70% случаев у детей, 60–100% случаев у взрослых). Вовлечение в патологический процесс этого органа осложняет течение и прогноз заболевания в связи с исходом в хроническую болезнь почек. Изолированное поражение почек выявляют при манифестации tuberозного склероза в 1–2% случаев. Наиболее часто у детей при tuberозном склерозе встречаются ангиомиолипомы и кисты почек, сочетание ангиомиолипом с кистозным поражением почек или поликистоз почек при отсутствии ангиомиолипом, почечно-клеточная карцинома, нефромегалия [11].

Около 1 млн пациентов с tuberозным склерозом в мире имеют нарушение функции почек. Развитие острого почечного повреждения у детей объясняют приемом противосудорожных препаратов, рабдомиолизом, гипоксическим повреждением почек при длительных эпилептических припадках, при остром кровотечении в кисту или под капсулу почки [12]. В литературе описан случай tuberозного склероза с поликистозом почек и пиелонефритом с развитием острого почечного повреждения в возрасте 7 мес [12]. Терминальная стадия хронической болезни почек занимает второе место (на первом — поражение нервной системы) среди причин смерти при tuberозном склерозе у взрослых пациентов. Смертность при tuberозном склерозе выше у представительниц женского пола [13].

Tuberозный склероз включен в классификации кистозных болезней почек [14–17]. В классификации кистозных заболеваний почек и врожденных аномалий почек и мочевых путей S. Bonsib (2009) выделена наследственная гломерулокистозная болезнь почек,

Таблица 1. Большие и малые критерии диагностики tuberозного склероза [7]

Table 1. Major and minor criteria for the diagnosis of tuberous sclerosis [7]

Большие критерии	Малые критерии
Гипопигментированные пятна ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм	Пятна типа конфетти на коже
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или бляшки на голове	Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )
Ногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )
Пятна «шагреневой кожи» или множественная коллагенома	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамарты сетчатки	Множественные кисты почек
Кортикальная дисплазия ( $\geq 3$ ): туберы и радиальные миграционные тракты	Непочечная гамартома
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )	
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	
Ангиомиолипомы почек ( $\geq 2$ )	

Примечание. Сочетание двух больших критериев (ЛАМ и ангиомиолипомы) без других признаков недостаточно для диагноза.

ассоциированная с аутосомно-доминантным поликистозом почек, аутосомно-рецессивным поликистозом почек и tuberозным склерозом [18, 19].

Ангиомиолипомы и кисты являются самыми частыми почечными проявлениями tuberозного склероза. Ангиомиолипома представляет собой доброкачественную опухоль, состоящую из жировой ткани, гладких мышц и тонкостенных сосудов. Ангиомиолипомы и кисты почек встречаются у пациентов с tuberозным склерозом в возрасте до 6 лет у 38,5%, в 6–18 лет — у 75%, в 18–30 лет — у 85,7%, старше 30 лет — у 100% [20]. При tuberозном склерозе ангиомиолипомы почек обычно выявляют у пациентов в возрасте 4–13 лет, они чаще двусторонние и множественные в отличие от спорадического типа ангиомиолипом [7, 21–23].

Кровоизлияния в опухоль, подкапсульное и паранефральное пространство (синдром Вундерлиха) возможны при крупных (более 4 см) ангиомиолипомах, злокачественных опухолях, которые могут приводить к спонтанному разрыву почки. Описаны случаи развития почечно-клеточного рака на фоне множественных мелких (до 1,2 см) ангиомиолипом у девочки 13 лет и случай tuberозного склероза у девочки 15 лет с почечными ангиомиолипомами большого размера (20 см) [21, 23].

Кисты в почках при tuberозном склерозе у детей чаще двусторонние и множественные (более пяти в каждой почке), размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров по результатам ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии [21, 23]. Кисты могут образовываться в структуре ангиомиолипом и как результат кровоизлияния с последующим некрозом.

Лучшим объяснением выделения ассоциации поликистоза почек и tuberозного склероза является то, что локусы генов *TSC2* (16p13.3) и *PKD1* (16p13.31–p13.12) имеют близкое расположение на коротком плече 16-й хромосомы. Ген *PKD1* (Polycystic Kidney Disease 1) кодирует полицистин 1, мутации данного гена ответственны за развитие 85–90% случаев аутосомно-доминантного поликистоза почек. При наличии крупной делеции локуса 16p13.3 (5% всех случаев tuberозного склероза) происходит одновременная мутация соседних генов («синдром смежного гена») — *TSC2/PKD1* синдром [7].

У пациентов с *TSC2/PKD1* синдромом чаще отсутствует семейный анамнез по аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, причиной болезни чаще является мутация *de novo*. При *TSC2/PKD1* «синдроме смежного гена» характерно сочетание клинических симптомов tuberозного склероза и поликистоза почек. Кроме того, в некоторых случаях ренальные симптомы болезни манифестируют раньше (в грудном или раннем возрасте), чем внепочечные проявления tuberозного склероза, что редко встречается при классическом течении этого заболевания. Кисты в почках множественные, чаще более 1 см в диаметре

выявляются пренатально или при рождении, характерен быстрый рост кист (до 5 см на первом году жизни) и увеличение объема почек после рождения, раннее формирование артериальной гипертензии. Это значительно ухудшает течение и прогноз заболевания, способствует быстрому прогрессированию хронической болезни почек [14, 15, 24, 25] в детском возрасте до терминальной стадии к 20 годам [9, 25, 26]. Так, при катамнестическом наблюдении (средний срок 9 лет 8 мес) 7 детей с *TSC2/PKD1* синдромом было отмечено увеличение объема почек и поликистоз почек (в каждой почке до 15 кист по 2,4–9,3 см в диаметре), быстрое увеличение количества и размера ангиомиолипом (от 0,8 до 7,8 см) [25].

Лечение ангиомиолипом почек при tuberозном склерозе у пациентов в возрасте старше 18 лет проводится в России препаратом Афинитор (эверолимус) [4]. При ангиомиолипомах почек, почечно-клеточном раке и поликистозе почек у больших с tuberозным склерозом эффективным может оказаться рапамицин. Прием препарата сиролимус в течение 12 мес приводит к уменьшению ангиомиолипом, однако после его отмены происходит увеличение опухолевого объема [23]. При *TSC2/PKD1* синдроме осуществляется изучение действия препаратов, направленных на подавление роста кист в почках, таких как антагонисты V2-рецепторов вазопрессина (толваптан), модуляторы клеточного гомеостаза  $Ca^{2+}$  (триптолид), ингибиторы тирозинкиназы (росковитин), аналоги соматостатина (октреотид) [7].

### Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение особенностей начальных проявлений, течения поликистоза почек при tuberозном склерозе у двух мальчиков в возрасте 6 мес. Пациенты поступили в клинику для уточнения характера патологии почек с уже установленным диагнозом: tuberозный склероз. Диагноз поликистоза почек установлен по результатам ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Функция почек сохранна. В табл. 2 представлены особенности анамнеза и клинические данные на момент обследования.

Диагноз tuberозного склероза был установлен у детей (у одного в возрасте 5 мес жизни, у второго в возрасте 2 мес жизни) на основании выявленных «больших» и «малых» критериев в соответствии с рекомендациями Международной консенсусной конференции по tuberозному склерозу (табл. 3) [6]. Особенностью течения патологии почек у этих детей явилось очень раннее обнаружение поликистоза почек (у одного ребенка двустороннее кистозное поражение почек подтверждено сразу после рождения, у второго — в возрасте 2 мес жизни) с формированием крупных кист в паренхиме обеих почек, при сохранной функции почек на момент обследования в возрасте 6 мес жизни. Кроме того, отмечено формирование нефрогенной паренхиматозной артериальной гипертензии. В обоих клинических наблюдениях

Таблица 2. Особенности начальных проявлений, течения поликистоза почек при туберозном склерозе у двух мальчиков грудного возраста

Table 2. The features of the initial presentation and course of polycystic kidney disease in two boy infants with tuberous sclerosis

Клиническая характеристика	Мальчик Г. (6 мес жизни)	Мальчик К. (6 мес жизни)
<b>Анамнез</b>		
Семейный анамнез	Кисты в почках по материнской линии	Пятна гипопигментации на туловище у матери
Беременность матери	Угроза прерывания на 7–8, 12–13-й неделях, реактивация herpes labialis	На фоне гестационного диабета, угроза прерывания на ранних сроках
Кисты в почках пренатально	Единичная слева	Не выявлены
При рождении	Роды в срок, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов	Роды в срок, меконий в околоплодных водах, кесарево сечение, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов
	Масса 3750 г, длина 55 см	Масса 4350 г, длина 55 см
Первые симптомы заболевания	Кисты в паренхиме почек до 2 см в диаметре, множественные при рождении	Судорожный синдром, крупные кисты в паренхиме обеих почек с 2 мес жизни
Нефромегалия	С 3 мес жизни: V(RD)=66,6 см <sup>3</sup> , V(RS)=61,9 см <sup>3</sup>	С 2 мес жизни: V(RD)=45 см <sup>3</sup> , V(RS)=42 см <sup>3</sup>
<b>На момент обследования</b>		
Психомоторное развитие	По возрасту	Задержка
Масса/длина тела	8,5 кг/68 см	9 кг/78 см
Увеличение живота, пальпируемые почки	Живот увеличен в объеме, пальпируются плотные увеличенные почки	Живот увеличен в объеме, пальпируются плотные увеличенные почки
Артериальная гипертензия	90/50 мм рт.ст, повышение до 160/100 мм рт.ст.	95/55 мм рт.ст., максимально до 100/60 мм рт.ст.
Метаболический ацидоз	Не выявлен	Не выявлен
Анемия	Не выявлена	Не выявлена
Мочевой синдром	Бактериурия ( <i>E.coli</i> 10 <sup>6</sup> КОЕ/мл)	Посев мочи стерильный, анализ мочи без патологии
Микроальбуминурия	Норма	Норма
Паратгормон крови	Норма	Норма
Креатинин крови	0,033 ммоль/л	0,034 ммоль/л
Скорость клубочковой фильтрации по Schwartz	82 мл/мин	92 мл/мин
Ренин крови	53,3 пг/мл (норма 7,54–42,3 пг/мл)	46 пг/мл (норма 7,54–42,3 пг/мл)
Объем почек по результатам УЗИ	Контур почек неровный; RD=204 см <sup>3</sup> , RS=158 см <sup>3</sup>	Почки неправильной формы, контур неровный; RD=137 см <sup>3</sup> , RS=143 см <sup>3</sup>
Паренхима почек	Паренхима почек (больше справа) практически полностью замещена множественными кистами, в паренхиме очаги склероза, корково-мозговая дифференциация отсутствует	По всей паренхиме обеих почек множественные кисты
Кисты в почках	Кисты мелкие от нескольких миллиметров до 4,0×3,2 см в правой и 3,5×2,1 см в левой почках	Различные по размеру, максимальная киста 3 см в диаметре в правой и 3,4 см в левой почках
Внепочечные кисты	Не выявлены	Не выявлены
Допплерография сосудов почек	Патологии не выявлено	Патологии не выявлено
Неврологический статус	Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, эпилептические спазмы	Симптоматическая фокальная (затылочная) эпилепсия

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.



Таблица 3. Большие и малые критерии tuberозного склероза у двух мальчиков грудного возраста (в соответствии с Международной консенсусной конференцией по tuberозному склерозу (Washington, DC; 2012)) [6]

Table 3. Major and minor clinical diagnostic criteria of tuberous sclerosis in two boy infants (by International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference (Washington, DC; 2012)) [6]

	Мальчик Г. (6 мес жизни)	Мальчик К. (6 мес жизни)
<b>Большие критерии tuberозного склероза</b>		
Гипопигментированные пятна ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм	С рождения два пятна гипопигментации. На момент осмотра: три пятна гипопигментации более 5 мм округлой/1,5×2 см вытянутой формы (два на туловище, одно на бедре)	Три пятна гипопигментации округлой формы более 5–10 мм (одно на туловище, два на конечностях)
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или бляшки на голове	Не выявлены	Не выявлены
Ногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Не выявлены
Пятна «шагреневой кожи» или множественная коллагенома	Не выявлены	Не выявлены
Множественные гамартомы сетчатки	Выявлены	Выявлены
Кортикальная дисплазия ( $\geq 3$ ): туберы и радиальные миграционные тракты	По результатам КТ головного мозга: корковые туберы до 20 мм с признаками кальцинирования	По результатам КТ головного мозга выявлены корковые туберы
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Множественные субэпендимальные узелки
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	Две субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков головного мозга	Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков головного мозга
Рабдомиома сердца	Множественные в левом желудочке	Одна рабдомиома
Лимфангиолейомиоматоз Ангиомиолипомы почек ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Не выявлены
<b>Малые критерии tuberозного склероза</b>		
Пятна типа конфетти на коже	Не выявлены	Не выявлены
Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )	Зубов нет	Зубов нет
Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )	Не выявлены	Не выявлены
Депигментированные пятна сетчатки	Не выявлены	Не выявлены
Множественные кисты почек	Крупные двусторонние, максимальная 4 см × 3,2 см справа, 3,5 см × 2,1 см слева	Крупные двусторонние, максимальная 3 см справа, 3,4 см слева

Примечание. КТ – компьютерная томография.

наиболее вероятен «синдром смежного гена» (*TSC2/PKD1* синдром). Планируется проведение молекулярно-генетического исследования.

### Заключение

Представлено описание у двух детей грудного возраста особенностей поликистоза почек при tuberозном склерозе. Наличие рабдомиомы, пятен гипопигмента-

ции на коже, множественных гамартом сетчатки, корковых туберсов головного мозга, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом боковых желудочков головного мозга, эпилепсии у пациентов с поликистозом почек являются основанием для диагностики tuberозного склероза. Для подтверждения *TSC2/PKD1* синдрома «смежного гена» требуется генетическое исследование.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://omim.org/> Updated October 1, 2017
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра <http://mkb-10.com/index.php?pid=16627>
- <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>
- Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б.А., Подольная М.А., Шагам Л.И. и др. Первые результаты функционирования Регистра больных tuberозным склерозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2015; 60(5): 113–120. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M., Kobrinskij B.A., Podol'naya M.A., Shagam L.I. et al. The first results of tuberous sclerosis

- registry. Ros vestn perinatol i pediatri 2015; 60(5): 113–120. (in Russ)]
5. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова 2014; 3: 58–74. [Doroshcheva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarov A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii 2014; 3: 58–74. (in Russ)]
6. Northrup H., Krueger D.A., International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. Pediatr Neurol 2013; 49(4): 243–254. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
7. Туберозный склероз. Диагностика и лечение. Под ред. М.Ю. Дорощевой. АДАРЕ 2017; 292. [Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment. Doroshcheva M.Yu. (ed.). ADARE 2017; 292. (in Russ)]
8. Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Дорощева М.Ю., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика туберозного склероза. Педиатр 2013; 4 (1): 3–8. [Yanus G.A., Suspitsyn E.N., Doroshcheva M.Yu., Imyanitov E.N. Molecular diagnostics of tuberous sclerosis. Pediatr 2013; 4 (1): 3–8. (in Russ)]
9. Malaga-Dieguez L., Spencer R., Pehrson L.J., Vento S., Menzer K., Devinsky O. et al. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex. Int J Nephrol Renovasc Dis 2017; 10: 91–95. DOI: 10.2147/IJNRD.S123638.
10. Chapman A.B., Devuyst O., Eckardt K.U., Gansevoort R.T., Harris T., Horie Sh. et al. 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.
11. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой СПб: Левша 2015; 104. [Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Reference to hereditary syndromes with renal pathology in children. Savenkova N.D. (ed.). SPb: Levsha 2015; 104. (in Russ)]
12. Mohkam M., Shohadai Sh., Kompani F., Aghadoost H.R., Seyed Ali Hojati S.A., Esfandiari N. Tuberous sclerosis presenting with acute kidney failure, pyelonephritis, and polycystic kidney disease. Iran J Kidn Dis 2014; 8(4): 336–340.
13. Игнатова М.С. Кистозы почек. В кн.: Наследственные болезни органов мочевой системы у детей. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой, В.В. Длин, П.В. Новикова. М: Оверлей 2014; 160–172. [Ignatova M.S. Cystoses of the kidneys. In: Hereditary diseases of the urinary system in children. Guide for physicians. M.S. Ignatova, V.V. Dlin, P.V. Novikov (eds). M: Overlej 2014; 160–172. (in Russ)]
14. Андреева Э.Ф., Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Поликистоз почек. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб: Левша 2008; 121–143. [Andreeva E.F., Papayan A.V., Savenkova N.D. Polycystic kidney disease. In: Clinical Nephrology childhood. A.V. Papayan, N.D. Savenkova (eds). SPb: Levsha 2008; 121–143. (in Russ)]
15. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей (обзор литературы). Нефрология 2012; 16: 3(2): 34–47. (Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in children (review of literature). Nefrologiya 2012; 16: 3(2): 34–47. (in Russ)]
16. Андреева Э.Ф., Ларионова В.И., Савенкова Н.Д. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. Нефрология 2004; 8(2): 7–13. [Andreeva E.F., Lariionova V.I., Savenkova N.D. Autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. Nefrologiya 2004; 8(2): 7–13. (in Russ)]
17. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Кистозные болезни почек у детей. Учебное пособие для студентов. Издание СПбГПМУ 2012; 40. [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Cystic kidney disease in children. Study guide for students. Edition SPbGPMU 2012; 40. (in Russ)]
18. Bonsib S.M. The classification of renal cystic diseases and other congenital malformations of the kidney and urinary tract. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 554–568.
19. Андреева Э.Ф. Катамнез детей и подростков с поликистозом почек. Нефрология 2016; 20(3): 60–68. [Andreeva E.F. Catamnesis of children and adolescents with polycystic kidney disease. Nefrologiya 2016; 20(3): 60–68. (in Russ)]
20. Tsai J.D., Wei C.C., Chen S.M., Lue K-H., Sheu J-N. Association between the growth rate of renal cysts/angiomylipomas and age in the patients with tuberous sclerosis complex. Int Urol Nephrol 2014; 46(9): 1685–1690. DOI: 10.1007/s11255-014-0701-6.
21. Глазун Л.О., Кириченко Е.И., Полухина Е.В., Радионова О.В. Ультразвуковая оценка поражений почек при туберозном склерозе. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2012; 3: 99–105. [Glazun L.O., Kirichenko E.I., Poluhina E.V., Radionova O.V. Ultrasound evaluation of renal tuberous sclerosis. Ultrasonic and functional diagnostics 2012; 3: 99–105. (in Russ)]
22. Шиляев Р.Р., Харитонова Е.В., Копилова Е.Б., Отрошченкова Н.И., Швецова М.В., Кузнецова О.В. и др. Туберозный склероз. Особенности клинического течения у детей раннего возраста. Вестник Ивановской медицинской академии 2010; 15(1): 51–57. [SHilyaev R.R., Haritonova E.V., Kopilova E.B., Otroschenkova N.I., Shveцова M.V., Kuznecova O.V. et al. Tuberous sclerosis. Features of clinical course in children of early age. Vestnik Ivanovskoj meditsinskoj akademii 2010; 15(1): 51–57. (in Russ)]
23. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Гурарий Л.Л., Черняев В.А., Тюрин И.Е., Холявка Е.Н. и др. Гигантские ангиомылипомы почек как проявление болезни Бурневилля—Прингла. Онкоурология 2011; 3: 132–135. [Matveev V.B., Volkova M.I., Gurarij L.L., Chernyaev V.A., Tyurin I.E., Holyavka E.N. et al. Giant angiomylipoma kidney as a manifestation of the disease Bourneville—Pringle. Onkourologiya 2011; 3: 132–135. (in Russ)]
24. Alves M., Fonseca T., Almeida E. Differential Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Polycystic Kidney Disease. Brisbane (AU), Codon Publications, 2015; 3–19. DOI: 10.15586/codon.pk.2015.ch1.
25. Back S.J., Andronikou S., Kilborn T., Kaplan B.S., Darge K. Imaging features of tuberous sclerosis complex with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a contiguous gene syndrome. Pediatric Radiology 2015; 45 (3): 386–395. DOI: 10.1007/s00247-014-3147-1.
26. Atay A.E., Ozupekce S., Akbas H., Acar M., Pasa S., Oruc M. Tuberous sclerosis presented with polycystic kidney disease and acute renal failure. Arch Iran Med. 2012; 15(6): 384–6. DOI: 012156/AIM.0015.

Поступила 15.10.17

Received on 2017.10.15

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.