

УДК 616.831-004.4+616.853-008.6]-053.2

ЕВТУШЕНКО С.К.<sup>1</sup>, ОМЕЛЬЯНЕНКО А.А.<sup>1</sup>, МОРОЗОВА Т.М.<sup>1</sup>,  
ШЕСТОВА Е.П.<sup>1</sup>, ЕВТУШЕНКО Л.Ф., САВЧЕНКО Е.А.<sup>3</sup>,  
ГОЛУБЕВА И.Н.<sup>2</sup>, БОГУСЛАВСКАЯ Е.Н.<sup>2</sup>, ПРОХОРОВА Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра детской и общей неврологии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького

<sup>2</sup> Областной детский противоэпилептический центр на базе неврологического отделения ОДКБ г. Донецка

<sup>3</sup> Кафедра онкологии и радиологии ФИПО ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк

## ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРОЗНЫМ СКЛЕРОЗОМ

**Резюме.** Представлены 9 случаев туберозного склероза у детей. Проведен анализ неврологических проявлений и эпилепсии как основного синдрома.

Отмечены ранний дебют эпилепсии, преобладание фокальных и вторично-генерализованных приступов, устойчивость к антиконвульсантной терапии, отсутствие гипсаритмии в случае инфантильных спазмов и сочетание их с фокальными приступами.

Ранними признаками туберозного склероза могут служить участки депигментации на коже.

Туберозный склероз (ТС) — аутосомно-доминантное генетическое заболевание, обусловленное мутациями генов TSC1 (9q34) или TSC2 (16p13.3). ТС представляет собой мультисистемное расстройство с нарушениями клеточной дифференциации, миграции и пролиферации со склонностью к гамартомному росту. При ТС может быть поражен практически любой орган или система. Диагноз

ТС основывается на наборе клинических критериев, который включает основные и дополнительные признаки, так называемые «большие» и «малые» критерии (табл. 1) [2].

Известна значительная вариабельность в клинических проявлениях ТС: возможны как тяжелые инвалидирующие варианты, так и легкие, почти не влияющие на качество жизни случаи.

**Таблица 1. Диагностические критерии туберозного склероза**

<p><b>Основные признаки</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ангиофибромы на лице или фиброзные бляшки на коже лба</li> <li>2. Нетравматические ногтевые или околоногтевые фибромы</li> <li>3. Гипопигментированные участки кожи (более трех)</li> <li>4. «Шагреновая» кожа</li> <li>5. Множественные нодулярные гамартомы сетчатки</li> <li>6. Кортикальные туберы</li> <li>7. Субэпендимальные узелки</li> <li>8. Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома</li> <li>9. Кардиальные рабдомиомы, единичные или множественные</li> <li>10. Лимфангиоматоз</li> <li>11. Ангиомиолипома почек</li> </ol>
<p><b>Дополнительные признаки</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Множественные участки гипоплазии эмали зубов в виде ямок</li> <li>2. Ректальные гамартомные полипы</li> <li>3. Костные кисты</li> <li>4. Миграционные линии в белом веществе</li> <li>5. Десневые фибромы</li> <li>6. Внепочечная гамартома</li> <li>7. Ретинальные ахроматические участки</li> <li>8. Кожные повреждения «конфетти»</li> <li>9. Множественные кисты почек</li> </ol>

**Примечания:** достоверный ТС: 2 основных или 1 основной и 2 дополнительных признака; вероятный ТС: 1 основной и 1 дополнительный признак.

Таблица 2. Характеристика наблюдаемых больных

Пациент №	Пол	Год рождения	Ангиофибромы на лице	Околоногтевые фибромы	Гипопигментированные участки кожи	«Шагреновая» кожа	Кортикальные туберы	Субэпендимальные узелки	Субэпендимальная астроцитома	Кардиальные рабдомиомы	Возраст дебюта эпилепсии (мес.)	Инфантильные спазмы	Характер приступов	Частота фокальных приступов (максимальная)	ЭЭГ (количество очагов и локализация)	Когнитивные нарушения и задержка психомоторного развития
1	Ж	2011				+	+	+		+	0,5	+	Инициальные приступы — поворот головы и глаз с нистагмом + рвота. С 1,5 мес. — ИС	10–15 в мес.	1 (TPs)	+
2	Ж	2009			+		+	+		+	3		Поворот головы и глаз с нистагмом + ВГ	10–30 в сут.	2 (TPOs + Fs)	++
3	Ж	2007	+		+		+	+		+	4	+	Инициальные приступы — остановка взора с гиперсаливацией и ВГ; с 5 мес. до 2 лет — ИС; с 2 лет — пропульсивные лобные	5–6 в сут.	Норма	+++
4	М	2007					+	+		+	2	+	Инициальные приступы — ИС. С 1,5 года — фокальные версивные и гемиконвульсивные + пропульсивные	10–15 в мес.	4 (МНОП)	+
5	Ж	2001		+		+	+	+	+		24		Инициальные приступы — атонические и псевдоабсансы. С 4 лет — фокальные орофарингеальные и фацеобрехиальные	20–30 в мес.	1 СТd	-
6	Ж	2006			+		+	+			2	+	Инициальные приступы — гемиконвульсивные. С 4 мес. — ИС. С 2 лет — гемиконвульсивные	2–3 в сут.	Неспецифические изменения	+++
7	Ж	2007			+		+	+			36		Поворот головы и глаз, гемиконвульсии, рвота	1–3 в мес.	1 (Od)	+
8	Ж	2005	+		+	+	+	+			24		Инициальные приступы — ночные ВГ. С 3 лет — простые фокальные с нистагмом	5–20 в мес.	Норма	-
9	Ж	2005	+		+	+	+	+			8		Поворот головы и глаз с нистагмом, гемиконвульсии + ВГ	10–15 в мес.	5 (МНОП)	+

Примечания: отведения ЭЭГ: F — лобные; C — центральные; T — височные; P — теменные; O — затылочные; d — правое полушарие; s — левое полушарие; МНОП — множественные независимые очаги пиков; ВГ — вторично-генерализованный приступ.

Поражение нервной системы при ТС морфологически представлено туберами, субэпендимальными узелками, реже гигантоклеточными астроцитомами, нередко в сочетании с иными миграционными аномалиями.

Клинически ТС может проявляться эпилептическими приступами, задержкой психомоторного развития, гидроцефалией, аутизмом и др. Наиболее частыми из них являются эпилепсия и задержка психомоторного развития.

Эпилептические приступы при ТС могут носить любой характер, но часто (около трети случаев) представлены инфантильными спазмами (ИС) [3, 4].

В нашей клинике за 2 прошедших года были обследованы и пролечены 9 человек с достоверным диагнозом ТС. Мы проанализировали особенности эпилептических проявлений и иных манифестаций у данных больных (табл. 2).

Возраст детей и, соответственно, длительность известного анамнеза на момент поступления в клинику варьировали от 2 месяцев до 10 лет. Среди наших пациентов только 1 был мужского пола.

У каждого из пациентов имелись от 3 до 6 «больших» признаков ТС, причем кортикальные туберы и субэпендимальные узелки по данным МР-томографии были выявлены во всех случаях (рис. 1). У 2 детей также были обнаружены нарушения по типу сублобарной трансмантийной дисплазии, а у 1 ребенка — солитарный крупный субэпендимальный узел, наиболее вероятно, гигантоклеточная эпендимома.

Из кожных проявлений наиболее частыми были гипопигментированные пятна, которые были обна-

ружены у 6 из 8 пациентов. У 4 детей имели место участки «шагренево́й» кожи, у 3 детей — аденомы сальных желез на лице, у 1 ребенка — околоногтевые фибромы. Характерные дефекты зубной эмали были выявлены у 2 детей. Последние 3 признака встречались только у детей старше 5 лет. Наиболее ранними кожными проявлениями были участки нарушенной пигментации, которые выявлялись уже в первые месяцы жизни, и именно этот признак очень значим для ранней диагностики ТС. Поиск участков кожи с нарушенной пигментацией может быть дополнен осмотром в свете лампы Вуда.

Среди соматических проявлений доминировали рабдомиомы сердца [5], которые имелись у 3 детей и были дебютным симптомом. В 2 случаях рабдомиомы были выявлены пренатально при ультразвуковом обследовании и в 1 случае — в первые дни жизни. У 2 детей рабдомиомы были множественными и в 1 случае — единичная. У одного ребенка имела место суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, которая была клинически значима. У одного пациента было двустороннее кистозное поражение почек без нарушения их функции.

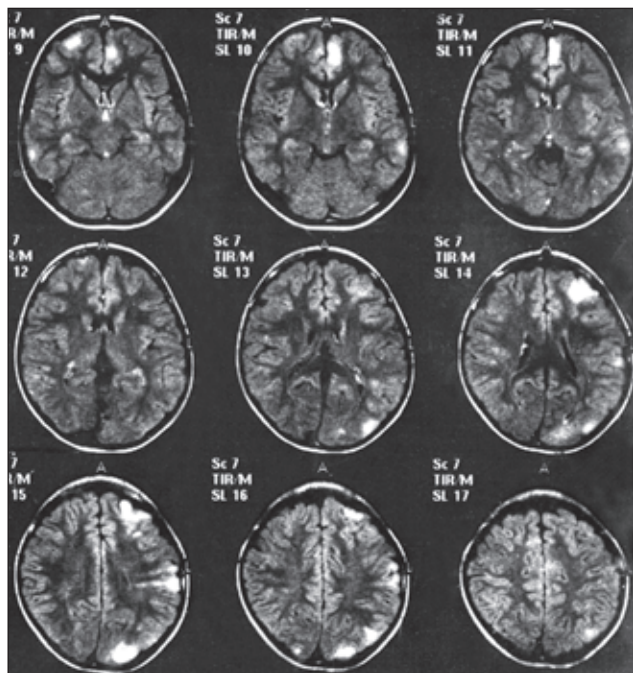
Нарушение когнитивных функций и задержка психомоторного развития имели место у 7 из 9 детей. У троих из них снижение интеллекта было выраженным и значительно ограничивало их возможности. У всех этих пациентов задержка психомоторного развития была заметна с раннего возраста. Для коррекции когнитивных расстройств мы применяли ноотропил.

У всех больных в неврологическом статусе выраженная очаговая симптоматика отсутствовала и находки ограничивались анизорефлексией, асимметрией носогубных складок, легкими нарушениями тонуса.

Эпилептические приступы были у всех детей и наряду с задержкой психомоторного развития составляли основную неврологическую проблему, которая определяла качество жизни. Приступы дебютировали в возрасте от 2 недель до 3 лет. У 6 детей первые приступы появились в возрасте младше 1 года (средний возраст —  $3,3 \pm 2,4$  мес.). Средний возраст появления приступов у детей с дебютом старше 1 года составил  $30,0 \pm 4,9$  мес.

У всех детей имели место фокальные и/или вторично-генерализованные приступы, а в четырех случаях (44,4 %) также имели место инфантильные спазмы. В 8 случаях первые приступы были фокальными, и 1 ребенок дебютировал инфантильными спазмами.

В структуре инициальных фокальных приступов у 5 детей встречались поворот головы с нистагмом или остановкой взора и гемиклонические судороги со вторичной генерализацией (2 чел.) или без нее (3 чел.). У 2 из этих 5 детей имела место икctalная



**Рисунок 1. Пациент № 8. МР-томография головного мозга: множественные кортикальные туберы и субэпендимальные узелки**

рвота. У одного ребенка в дебюте заболевания имели место вторично-генерализованные приступы с остановкой взора и гиперсаливацией без латерализованных симптомов. У одной девочки все инициальные приступы были вторично-генерализованными и возникали исключительно во время ночного сна, что не позволяло определиться с первым симптомом приступа. В одном случае (№ 5) инициальные приступы протекали по типу дроп-атак с внезапными падениями и в виде эпизодов «замираний».

У 3 из 4 детей с инфантильными спазмами этот вид приступов присоединялся к фокальным в сроки от 1 до 3 месяцев от первого приступа. Несмотря на то что в дебюте у этих пациентов имели место фокальные приступы, инфантильные спазмы во всех случаях были симметричными и носили флексорный характер. Единственный пациент (№ 4), который дебютировал инфантильными спазмами в возрасте 2 месяцев, был и единственным мальчиком среди наших больных. ИС у всех больных первое время появлялись в кластерах, по 5–10 атак в сутки, но под влиянием терапии становились одиночными. ИС как вид приступов доминировали до возраста 1,5–2,0 года, после чего исчезали, и вновь возникали фокальные приступы, характер которых мог отличаться от инициальных. В 1 случае после прекращения ИС возобновились гемиклонические приступы, в 2 случаях возникли билатеральные пропульсивные тонические приступы, исходящие, наиболее вероятно, из дополнительной моторной коры.

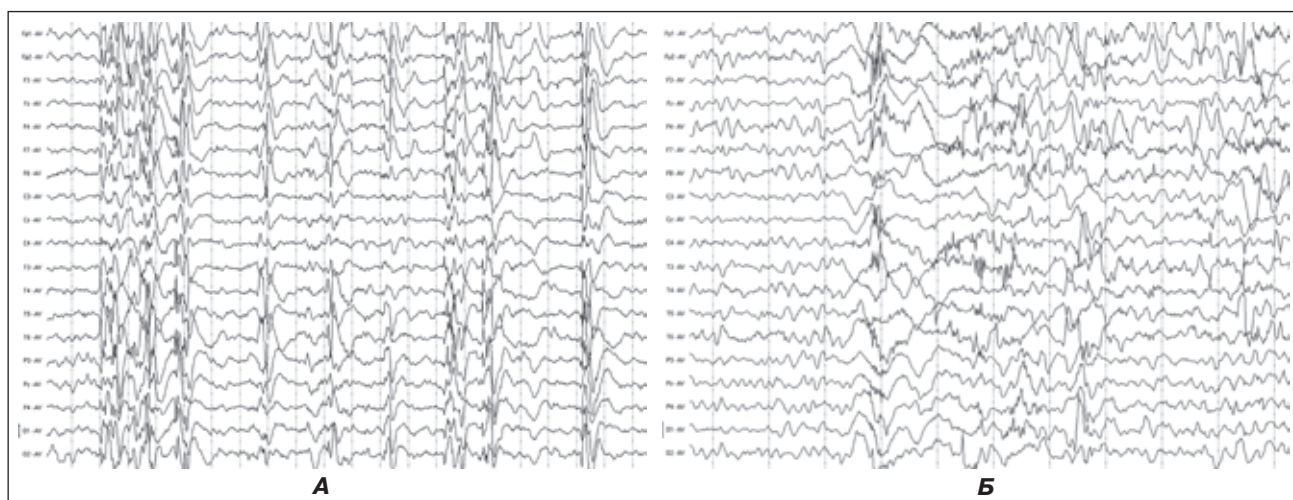
У 6 больных характер приступов менялся с течением времени и у 3 детей оставался неизменным на всем протяжении наблюдения. Во всех случаях со стабильной структурой приступов начальным иктальным проявлением были поворот головы и глаз с нистагмом.

В случаях с модификацией структуры приступов имели место смена атонических приступов и эпи-

зодов «замираний» фациобрахиальными и орофарингеальными приступами во сне, смена ночных вторично-генерализованных приступов во сне простыми фокальными с нистагмом в бодрствовании, 3 случая смены ИС фокальными приступами и 1 случай смены фокальных приступов ИС. В последнем случае (№ 1) ИС еще продолжают.

Частота приступов была вариабельной и зависела от проводимой терапии, но у 8 из 9 больных она могла расцениваться как высокая. В периоды наибольшей частоты приступов было возможно появление десятков атак в сутки. Лишь у одной пациентки (№ 8) с самым поздним дебютом имели место сложные фокальные приступы с частотой 1–3 раза в месяц.

Характер изменений биоэлектрической активности у наблюдаемых больных был вариабельным. У 2 больных (№ 3 и 8) интериктальная ЭЭГ была нормальной. В одном из этих случаев имели место изолированные пропульсивные приступы, а во втором — простые фокальные приступы с нистагмом. У пациентки № 6 в межприступном периоде эпилептическая активность на ЭЭГ также не выявлялась, но имели место умеренные неспецифические изменения в виде замедления базовых физиологических ритмов. У 2 детей был зарегистрирован паттерн множественных независимых очагов пиков (более 3 очагов), у 3 детей — монофокальная эпилептическая активность и в 1 случае — бифокальная эпилептическая активность. У одной пациентки (№ 5) имела место эпилептическая активность, по своей морфологии и локализации очень напоминающая «роландические» пики, а клинически имели место частые фациобрахиальные и орофарингеальные приступы при засыпании. Ни в одном из случаев с ИС не была зарегистрирована гипсаритмия даже в периоды высокой частоты спазмов. Иктальный паттерн при ИС был представлен эпизодами генерализованного электроугнетения (рис. 2) [6].



**Рисунок 2. Пациент № 4: А — множественные независимые очаги пиков в состоянии сна; Б — эпизод электроугнетения в момент спазма после пробуждения**



Во всех случаях приступы плохо отвечали на антиконвульсанты и всем пациентам проводилась политерапия. Базовыми препаратами служили вальпроаты. Каждый из больных испытал от 2 до 4 комбинаций антиконвульсантов, но ни в одном из случаев не был достигнут полный контроль над приступами. Дети с инфантильными спазмами получали терапию, включающую вигабатрин, леветиритацетам, кортикостероиды и внутривенные инфузии иммуноглобулина. Кортикостероиды и инфузии иммуноглобулина также применялись при частых фокальных приступах, так как имеют место данные об участии иммунных механизмов в формировании эпилептических энцефалопатий и фармакорезистентности [7–9].

Таким образом, мы можем констатировать, что эпилептический синдром при туберозном склерозе характеризуется ранним дебютом, преимущественно фокальными приступами с вторичной генерализацией, устойчивостью к антиконвульсантной терапии.

Нами не выявлена корреляция между количеством и локализацией туберов, изменениями на ЭЭГ, характером и количеством эпилептических приступов, тяжестью когнитивных расстройств.

Интериктальные паттерны чаще всего представлены фокальными или мультифокальными пиками, локализация которых лучше соотносится с клинической картиной приступов.

Для инфантильных спазмов, сопровождающих ТС, достаточно характерны отсутствие гипсаритмии, ранний дебют (до 6 мес.) и сочетание с фокальными приступами. Такое сочетание признаков эпилептического синдрома должно направлять врача на проверку диагностических критериев ТС.

## Список литературы

1. Crino P., Nathanson K., Henske E. The tuberous sclerosis complex // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V. 355. — P. 1345–1356.
2. Roach E., Gomez M., Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: revised diagnostic criteria // *J. Child Neurol.* — 1998. — V. 13. — P. 624–628.
3. Datta A., Hahn C., Sahin M. Clinical Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infancy // *J. Child Neurol.* — 2008. — V. 23. — P. 268–273.
4. Євтушенко С.К., Голубева И.Н., Омеляненко А.А., Порошина Е.В., Прохорова Л.М., Соловьева Е.М., Душацкая А.В. Судорожный синдром как ранний и облигатный признак дебюта туберозного склероза у детей // *Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых // Материалы международной научно-практической конференции.* — Донецк; Святогорск, 2003. — С. 33–36.
5. Бордюгова Е.В., Дубовая А.В., Бурка А.А., Мокрик И.Ю., Карташова О.С. Рабдомиома сердца у детей // *Здоровье ребенка.* — 2012. — № 2 (37). — С. 62–66.
6. Євтушенко С.К., Омеляненко А.А. Руководство по клинической электроэнцефалографии у детей. — Донецк, 2005. — С. 369, 515–525.
7. Bien C., Scheffer I. Autoantibodies and epilepsy // *Epilepsia.* — 2011. — V. 52 (suppl 3). — P. 18–22.
8. McKnight K., Jiang Y., Hart Y. et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders // *Neurology.* — 2005. — V. 65 (11). — P. 1730–1736.
9. Євтушенко С.К., Омеляненко А.А., Морозова Т.М., Шестова О.П., Євтушенко О.С., Москаленко М.А., Прохорова Л.М., Голубева И.Н., Шаймурзин М.Р. Застосування внутрішньовенних інфузій імуноглобуліну при захворюваннях нервової системи у дітей. — Київ, 2010. — 20 с.

Получено 13.08.12 □

Євтушенко С.К.<sup>1</sup>, Омеляненко А.А.<sup>1</sup>, Морозова Т.М.<sup>1</sup>, Шестова О.П.<sup>1</sup>, Євтушенко Л.Ф.<sup>1</sup>, Савченко О.О.<sup>3</sup>, Голубева І.М.<sup>2</sup>, Богуславська О.М.<sup>2</sup>, Прохорова Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра дитячої і загальної неврології ФІПО ДонНМУ ім. М. Горького

<sup>2</sup> Обласний дитячий протиепілептичний центр на базі неврологічного відділення ОДКЛ м. Донецька

<sup>3</sup> Кафедра онкології й радіології ФІПО ДонНМУ ім. М. Горького, м. Донецьк

### ЕПІЛЕПТИЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ З ТУБЕРОЗНИМ СКЛЕРОЗОМ

**Резюме.** Наведено 9 випадків туберозного склерозу в дітей. Проведено аналіз неврологічних проявів та епілепсії як основного синдрому.

Відмічені ранній дебют епілепсії, переважання фокальних і вторинно-генералізованих нападів, стійкість до антиконвульсантної терапії, відсутність гіпсаритмії у випадках інфантильних спазмів та комбінація їх із фокальними нападами.

Ранніми ознаками туберозного склерозу можуть бути ділянки депігментації на шкірі.

Yevtushenko S.K.<sup>1</sup>, Omelyanenko A.A.<sup>1</sup>, Morozova T.M.<sup>1</sup>, Shestova Ye.P.<sup>1</sup>, Yevtushenko L.F.<sup>1</sup>, Savchenko Ye.A.<sup>3</sup>, Golubeva I.N.<sup>2</sup>, Boguslavskaya Ye.N.<sup>2</sup>, Prokhorova L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chair of Pediatric and General Neurology of FIPE of DNNU named after M. Gorky

<sup>2</sup> Regional Children's Antiepileptic Center of Neurologic Department of RCCH in Donetsk

<sup>3</sup> Chair of Oncology and Radiology of FIPE of DNNU named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

### EPILEPTIC SYNDROME IN CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS

**Summary.** Nine cases of tuberous sclerosis in children have been presented. The neurologic manifestations and epilepsy as a main syndrome were analyzed.

Early onset of epilepsy, prevalence of focal and secondary generalized seizures, resistance to anticonvulsants, absence of hypsarrhythmia in infantile spasms and coexistence of spasms and focal seizures were noted.

The depigmentation areas on the skin can be an early overt sign of tuberous sclerosis.