

УДК 616.831-004.4+616.8-053.2(048)

ЕВТУШЕНКО С.К., ГАГАРА Д.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкая областная детская клиническая больница

ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА В НЕЙРОПЕДИАТРИИ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР И ЛИЧНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

Резюме. Туберозный склероз — одна из форм моногенной наследственной патологии, относящейся к нейрокожным синдромам (факоматозам). Трудности диагностики факоматозов связаны с выраженным клиническим полиморфизмом и возрастзависимым дебютом симптомов. В статье изложена информация о генезе, распространенности и клинических проявлениях туберозного склероза у детей. Приведены собственные клинические наблюдения детей с тяжелым течением данного заболевания, обусловленным ранним появлением неврологической симптоматики, внутрисердечными рабдомиомами и кожными проявлениями.

Ключевые слова: дети, судороги, туберозный склероз, депигментация кожи, рабдомиомы.

Согласно классификации мальформаций развития коры, туберозный склероз (ТС) относится к группе врожденных пороков, возникающих вследствие нарушений нейрональной пролиферации и дифференциации [36, 39]. В 3–4 месяца внутриутробного развития происходит закладка и других тканей организма. Следовательно, воздействие патогенного фактора или реализация генной мутации на этом этапе вызывает повреждение нескольких органов, что может быть определено при ультразвуковом обследовании беременной. Пренатально заподозренная патология позволяет избрать правильную тактику ведения родов, организовать наблюдение за состоянием ребенка с первых дней его жизни и своевременно назначить необходимую терапию.

Туберозный склероз (син.: эпилепсия, болезнь Бурневилля — Прингла, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневилля, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости, относящийся к орфанным заболеваниям) является редким генетическим заболеванием, характеризующимся полисистемностью поражения. Распространенность туберозного склероза в популяции составляет 1 : 10 000 (у новорожденных — 1 : 6000) [41]. Болезнь отличается варьирующей экспрессивностью и почти 100% пенетрантностью.

Туберозный склероз был впервые описан в 1862 году немецким патологом Фридрихом фон Реклингаузенем, который описал сердце умершего вскоре после рождения младенца с несколькими опухолями и назвал их миомами. У этого же ребенка был отмечен кортикальный склероз мозга. Это и были сердечные рабдомиомы и кортикальные туберсы. В 1880 году известный французский невролог Дезире-Маглуар Бурневилль детализировал выявленные патологические данные и впервые применил термин «туберозный склероз» [1, 12, 14, 26]. Исследуя заболевание молодого человека, характеризующееся эпилептиками, гемиплегией, задержкой умственного развития, а также наличием почечных опухолей, Бурневилль определил данную патологию как туберозный склероз церебральных волокон. У этого же пациента впервые была описана сыпь на носу, щеках и лбу, появившаяся в подростковом возрасте (*sebacum*) [12, 14].

В результате многолетних исследований в 1998 году Согласительной комиссией по туберозному склерозу

Евтушенко Станислав Константинович
E-mail: centerdcp@gmail.com

© Евтушенко С.К., Гагара Д.А., 2015
© «Международный неврологический журнал», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

были приняты диагностические критерии данного заболевания. Для постановки диагноза необходимо наличие 3 признаков: полиморфных припадков, резистентных к медикаментозной терапии, изменений со стороны кожи и прогрессирующей задержки психоречемоторного развития.

Туберозный склероз — это мультисистемное, мультисистемное, генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов, отличающееся широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением.

Отмечается два варианта поражения генов. Первый вариант туберозного склероза развивается при мутации гена, расположенного в хромосоме 9q34 — в участке 34 длинного плеча хромосомы 9 (туберозный склероз 1-го типа — TSC1, кодирует белок гамартин, открыт в 1987 году), второй — в связи с мутацией другого гена на хромосоме 16p13 — в участке 13 короткого плеча хромосомы 16 (туберозный склероз 2-го типа — TSC2, кодирует белок туберин, открыт в 1992 году) [2, 12, 18]. Гены TSC1 и TSC2 в норме являются естественными генами — супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов TSC1 и TSC2, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах TSC1 и TSC2 с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активацией киназы mTOR. В результате происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста, регулируя ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации. В клетках с мутацией TSC1 и TSC2 данный сигнальный путь постоянно «включен». Этот путь сигнальной трансдукции является ключевым звеном патогенеза ТС. Одна из мутаций TSC1 и TSC2 содержится во всех клетках организма. В клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второй, не затронутой наследственной мутацией аллели. Известно, что мутация вышеперечисленных генов является основой для развития в мозге гиперпластических процессов в связи со снижением синтеза белков гамартина и туберина, которые в норме подавляют опухолевый рост в организме и недостаточно вырабатываются у больных с туберозным склерозом. Полиорганный туберозный склероз встречается тогда, когда часть клеток организма пациента содержит мутации в генах TSC1 или TSC2. Пациенты с мозаичным генотипом могут иметь полный спектр симптомов туберозного склероза. Существуют исследования по сравнению спорадических случаев мутации в гене TSC1 и спорадических случаев мутации в

гене TSC2. В частности, в последнем случае отмечалась тенденция к более грубому фенотипу с высокой частотой умственной отсталости и судорог, более распространенным поражением почек и более выраженными ангиофибромами на лице. С другой стороны, некоторые миссенс-мутации в гене TSC2 могут передаваться и ассоциироваться с умеренной клинической картиной заболевания.

Диагностика и клинические проявления туберозного склероза

Диагностика заболевания основывается на сочетании клинических и выявляемых при дополнительном лабораторном обследовании симптомов. Фенотип пациента с ТС зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст больного также играет важную роль, так как разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды. Большое количество клинических признаков ТС, варибельность фенотипа, тот факт, что манифестация признаков зависит от возраста пациента, затрудняют диагностику заболевания.

Несомненный диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; *возможный диагноз* — на основании наличия 1 первичного признака, или 1 первичного и 1 вторичного признака, или 2 (и более) вторичных признаков [41]. Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза ТС.

Ниже приведены первичные и вторичные признаки (2012 TSC Clinical Consensus Conference).

Первичные (большие) признаки:

- ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу;
- гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре);
- нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2);
- участок «шагреновой кожи»;
- множественные гамартомы сетчатки;
- корковые дисплазии (не менее 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга;
- субэпендимальные узлы (не менее 2);
- субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;
- рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- лимфангиолейомиоматоз легких;
- множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Вторичные (малые) признаки:

- многочисленные углубления в эмали зубов;
- фибромы в полости рта (не менее 2);
- гамартомы внутренних органов;
- хроматический участок сетчатой оболочки глаза;

- пятна типа конфетти на коже;
- множественные кисты почек.

Частота отдельных клинических симптомов ТС в популяции следующая: гипопигментные пятна — 90 %, ангиофибромы лица — 75 %, околоногтевые фибромы — 52 %, фиброзные бляшки, мягкие фибромы — 30 %, участки «шагреновой кожи» — 45 %, рабдомиомы сердца — 20–60 %, множественные кисты почек — 18–35 %, ангиомиолипомы почек — 28 %, кисты и ангиомиолипомы почек — 9–17 %, лимфангиолейомиоматоз легких — 1 %, гамартомы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва — 50 %, гамартомы печени — 25 %, скелет: остеопатия, кисты, очаги склероза — 45 %.

Поражение ЦНС

Туберы встречаются у 95–100 % больных ТС. Они представляют собой участки по типу фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМКергических нейронов и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Туберы единичные или множественные, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, располагаются над единичными или несколькими прилегающими бороздами. В большинстве случаев туберы кальцифицированы. Наибольшую значимость в верификации туберов имеет магнитно-резонансная томография (МРТ) [32, 33]. Существует топографическая связь между наличием фокуса на ЭЭГ и тубером, выявленным при МРТ-исследовании. Эпилептические приступы могут исходить из нормальной коры, окружающей тубер, которая является зоной перевозбужденных нейронов. Тубер может быть эпилептогенным и неэпилептогенным.

Субэпендимальные узлы (СЭУ) встречаются у 95 % больных ТС. Они множественные, размером 2–10 мм, локализируются в стенках боковых желудочков, реже — в стенках III и VI желудочков мозга, частично или полностью кальцифицированы, бессимптомны. СЭУ выявляются при компьютерной томографии (КТ) или при МРТ-исследовании головного мозга. Существует прямая зависимость между тяжестью эпилепсии при ТС и числом корковых туберов и СЭУ. Количество туберов 8 и более является фактором риска возникновения эпилепсии в первые 2 года жизни (синдром Веста). СЭУ могут трансформироваться в гигантоклеточную астроцитому, которая обычно манифестирует к 10 годам жизни [41].

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА) встречаются с частотой до 20 %. СЭГА — опухоль у больных ТС, расположенная у отверстия Монро, более 5 мм в диаметре, с подтвержденным ростом, накапливающая контрастный препарат и представляющая собой медленно растущую глионейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными. Важной является ранняя, до появления клинических симптомов диагностика СЭГА, поскольку она позволяет выполнить

полное удаление опухоли до появления признаков повышения внутричерепного давления и снизить интраоперационную летальность и частоту послеоперационных осложнений.

Симптоматическая эпилепсия в течение жизни наблюдается у 92 % больных ТС. У 63 % больных эпилептические приступы появляются на первом году жизни. Инфантильные спазмы регистрируются у 48 % больных ТС, с пиком дебюта в 3–5 мес. Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют и/или следуют за инфантильными спазмами. В этой связи следует отметить работы П. Куратоло (2004–2008) и С.К. Евтушенко (2006–2012), которые связали симптоматический эпилептический синдром Веста с туберозным склерозом у младенцев. При этом была подчеркнута роль гипопигментных пятен. Проведенная МРТ в 1,5 тесла позволила выявить туберы мелких размеров в субэпендимальных отделах и эпилептических зонах. Немного позже, после проведения дополнительных обследований у младенцев были диагностированы рабдомиомы сердца. Базисным противоэпилептическим препаратом был вигабатрин в дозе 30–50 мг/кг в сочетании с дексаметазоном.

Эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии у 1/3 больных ТС. Чем раньше дебютирует ТС, захватывая период от первых месяцев жизни до 1,5 года, тем грубее умственное недоразвитие.

Нарушение поведения — синдром аутизма (возникает после инфантильных спазмов у 45 % пациентов), агрессия и/или аутоагрессия (у 13 % больных ТС). Гиперактивность характерна для 50 % больных ТС. С годами нарастает эмоциональное обеднение с безразличием к родным, формализмом. Периодически меняется настроение: сниженное настроение обычно сочетается с недовольством, агрессивностью; значительно реже наблюдается дисфория с дурашливостью, недовольством.

Нарушение сна встречается у 60 % больных ТС в виде инсомний, частых и ранних пробуждений, сомнамбулизма.

Кожные нарушения

И все же основными манифестными симптомами для ТС являются кожные изменения, представленные гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, участками «шагреновой кожи», околоногтевыми фибромами, фиброзными бляшками, белыми прядями волос.

Гипопигментные пятна являются одним из наиболее частых кожных проявлений ТС (90 % случаев) и локализируются преимущественно на ягодицах и туловище. Они нередко обнаруживаются с рождения и являются одним из первых манифестных признаков заболевания. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. Часто встречаются полигональные пятна, напоминающие отпечаток большого пальца

руки, размером 0,5–2 см. Наиболее характерная форма пятен — овальная, похожая на лист ясеня, размером от 1 до 12 см. Реже встречается множество мелких пятен размером до 1–3 мм, которые группируются и принимают вид рассыпанного конфетти. Наряду с гипопигментными пятнами при ТС в 16 % случаев встречаются пигментные пятна цвета кофе с молоком. Эти пятна обычно единичные, овальные или округлые, плоские, длиной 1–5 см.

Белые пряди волос, бровей и ресниц (полиозис), как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком ТС [18].

Ангиофибромы лица встречаются в 90 % случаев у детей старше 5 лет. Они развиваются, как правило, после 2–5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1–4 мм в диаметре с гладкой, блестящей поверхностью розового или красного цвета, располагаются симметрично с двух сторон лица на щеках и носу по типу «крыльев бабочки», на подбородке [12, 14].

«Шагреновая кожа» (reau chagrine, в переводе с французского — «недубленая, грубая, жесткая кожа») представляет собой соединительнотканый невус и является также облигатным признаком ТС, встречается у 50 % больных. В большинстве случаев участки «шагреновой кожи» появляются в подростковом и юношеском возрасте. Они располагаются преимущественно в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи.

Фиброзные бляшки являются первичным признаком ТС и встречаются у 20–40 % больных. Они имеют белесоватый цвет, шероховатые на ощупь и несколько выступают над окружающей кожей. Могут появляться уже на первом году жизни и являются одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки локализуются на лбу, но иногда они встречаются на волосистой части головы. Мягкие фибромы (30 % больных) бывают двух видов: множественные или единичные образования на ножках мешотчатой формы с локализацией на шее, туловище и конечностях или множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи мелкие образования размером меньше булавочной головки, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу [14].

Околоногтевые фибромы, или опухоли Коэнена (J. Коепен описал их в 1932 г.) также являются облигатным признаком ТС и встречаются в основном у детей пре- и пубертатного возраста. Они представляют собой красные папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни. Чаще фибромы встречаются на ногах. Наличие околоногтевых фибром более характерно для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Околоногтевые фибромы склонны к прогрессивному росту даже после их удаления.

Поражение сердца

Изменения сердечно-сосудистой системы при ТС представлены *рабдомиомами*, которые нередко служат первым клиническим признаком заболевания наряду с гипопигментными пятнами. Чаще встречаются у лиц мужского пола (соотношение 1 : 2). Наиболее высокая частота рабдомиома при ТС наблюдается у новорожденных и детей грудного возраста. Они относятся к гамартомам, опухолевидным узловым образованиям, представляющим собой тканевую аномалию развития, возникающую в связи с неправильным формированием эмбриональных тканевых комплексов. Рабдомиомы могут быть округлой или неправильной формы, похожей на цветную капусту, визуальнo всегда четко отделены от окружающих тканей. По размерам рабдомиомы варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Наибольшие размеры, как абсолютные, так и относительные, свойственны рабдомиомам в неонатальном периоде. Опухоль не имеет капсулы, что в случае необходимости затрудняет ее резекцию. Эти неоплазмы никогда не малигнизируются и не метастазируют. По количеству рабдомиомы могут быть в виде единичного узла (редко) или множественными (45–92 %). Локализоваться могут во всех отделах сердца, включая клапанный аппарат. Как правило, они располагаются в желудочках, чаще в левом, чем в правом, реже в межжелудочковой перегородке и могут обнаруживаться в папиллярных мышцах. Большинство детей (50–80 %) с ТС и рабдомиомами сердца, документированными при рождении, не имеют клинических проявлений со стороны сердца [17, 19, 36]. Клинические симптомы рабдомиома у детей различны в зависимости от возраста ребенка и локализации опухоли. Основными проявлениями являются сердечная недостаточность, предсердные и желудочковые аритмии и блокады сердца, шумы, жидкость в перикарде, кардиомегалия.

Офтальмические проявления

Гамартомы сетчатки при ТС определяются более чем у 50 % больных. Встречаются как одно-, так и двусторонние гамартомы. Билатеральные поражения отмечаются примерно у половины пациентов. Обнаружить гамартомы у детей с ТС можно уже в первые дни жизни. Существует 3 типа ретинальных гамартом: гамартомы 1-го типа — полупрозрачные, плоские, округлые образования с гладкой поверхностью. Эти образования являются наиболее распространенным видом офтальмологических нарушений: их обнаруживают у 55–70 % больных ТС с вовлечением в патологический процесс глаз; гамартомы 2-го типа — более крупные, выступающие, блестящие многоузелковые образования, часто содержащие кальций, диагностируют у 46–55 % пациентов с изменениями глаз на фоне ТС. Они имеют несколько ассоциативных названий, например «тутовая ягода». Их диаметр варьирует от 0,5 до 4 радиусов зрительного нерва, высота может достигать 2,2 мм; в 80 %

случаев располагаются около диска зрительного нерва (на расстоянии менее 2 радиусов зрительного нерва) или вдоль его края; в таких случаях гамартомы напоминают гигантские друзы; как правило, гамартомы 2-го типа перекрывают лежащие под ними сосуды сетчатки; гамартомы 3-го типа объединяют признаки гамартом 1-го и 2-го типов и встречаются в 14 % случаев. У 30–35 % пациентов на одном глазу могут развиваться несколько гамартом разного типа. У большинства больных гамартомы существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни или постепенно регрессируют. У пациентов с крупными гамартомами выявляются дефекты полей зрения. Важным симптомом у детей старшего возраста при наличии достоверного ТС может быть глаукома [18, 41].

Поражение почек

Патология почек при ТС часто прогрессирующая, ведет к формированию хронической почечной недостаточности и занимает 2-е место в смертности после патологии нервной системы. Типичным поражением почек служат солидные образования — ангиомиолипумы и кисты почек [12, 26, 41].

Ангиомиолипумы (АМЛ) почек являются наиболее частой патологией почек при ТС, выявляющейся примерно у 75 % детей и 80 % взрослых при ультразвуковом исследовании. АМЛ представляют собой доброкачественные опухоли, они редко выявляются при рождении и обычно диагностируются в возрасте 5–10 лет. Почечные АМЛ ассоциируются с двумя типами повреждений. Первый тип связан с острым жизнеугрожающим состоянием — ретроперитонеальным кровотечением со всеми признаками внутренней кровопотери. Как правило, производится частичная или тотальная нефрэктомия. Риск кровотечения из АМЛ составляет 25–50 %, коррелирует с диаметром опухоли 4–5 см и более, прямо пропорционален размерам АМЛ и содержанию в них микро- и макроаневризм. Второй тип повреждений связан с конгломерацией нескольких АМЛ, инфильтративным ростом их в окружающую ткань, что приводит к бессимптомному формированию хронической почечной недостаточности, а также к нарушению уродинамики, к инфекции мочевой системы и редко к тромбозу почечной вены. Как правило, АМЛ поражают обе почки и имеют тенденцию к росту в юности.

Кисты почек при ТС развиваются в любом их отделе, бывают как единичными, так и множественными. У большинства пациентов кисты невелики по размеру и длительно не представляют значительного риска для здоровья. Однако в 2–5 % случаев у больных имеют место изменения, аналогичные таковым при аутосомно-доминантной поликистозной болезни. При этом патология почек проявляет себя в более раннем возрасте, может быть диагностирована пренатально при УЗИ плода и протекает более тяжело, чем при аутосомно-доминантной поликистозной болезни. Кисты интенсивно

растут, достигая 5 см и более в диаметре, приводя к артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности уже к подростковому возрасту.

Поражения ротовой полости, желудка, кишечника и печени

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта при ТС разнообразны и проявляются патологией ротовой полости, печени, селезенки, поджелудочной железы и прямой кишки. Наиболее типичными нарушениями, выявляемыми при исследовании ротовой полости, являются узловые опухоли, фибромы или папилломы: они локализуются на переднем крае десен, на губах, слизистой оболочке щек, спинке языка и небе.

Дефекты эмали зубов отмечаются практически у всех больных ТС. Наиболее типичным нарушением является дефект эмали зубов в виде углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе, в среднем по 3 углубления на каждый зуб. Типичным проявлением при ТС является появление «черных пятен» между зубами, похожих на застрявшую скорлупу от семечек [6, 7].

Изменения в кишечнике при ТС проявляются главным образом ректальными полипами, которые встречаются в 75 % случаев. Как правило, ректальные полипы выявляются у больных старше 20 лет. Полипы чаще многочисленны, розового цвета, размером 2–4 мм. Локализуются в прямой кишке, преимущественно у аноректального соединения. Клинически они бессимптомны, и лишь в отдельных случаях возможны боли при дефекации. В большинстве случаев ректальные полипы выявляются при пальцевом исследовании прямой кишки и с помощью инструментальных методов исследования (ректороманоскопия, колоноскопия, контрастная рентгенография прямой кишки). Полипы при ТС обычно прогностически благоприятны.

При ТС у 25 % больных в печени появляются одиночные или множественные ангиомиолипумы и липомы. В поджелудочной железе ангиомиолипумы выявляются реже.

Поражение эндокринной системы

Вследствие роста опухолей при ТС возникает *дисфункция желез внутренней секреции*. Наиболее часто при ТС обнаруживается патология надпочечников, проявляющаяся чаще всего ангиомиолипомами (у 25 % больных). Реже встречаются одиночные или множественные аденомы коры надпочечников, что приводит к синдрому надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона, подъем артериального давления).

Патология костной системы

Встречается у 50 % больных ТС и проявляется участками склероза костей свода черепа, чаще в лобной или теменной костях. Они представляют собой образования округлой формы размером 0,2–2 см, могут выявляться в телах позвонков и тазовых костях с тенденцией к рас-

положению у крестцово-подвздошного сочленения. Участки склероза, расположенные диффузно по периферии тазовых костей, имеют плохо очерченные границы, вследствие чего могут быть ошибочно приняты за метастазы остеобластомы. Патологические образования, связанные с ТС, в костях конечностей отличаются от образований в других частях скелета и манифестируют участками кистозного разрежения, часто сочетаются с периостальной (надкостничная) дополнительной новой костью. Кистозные образования в кости встречаются на руках и выявляются на фалангах пальцев в раннем детском возрасте. Наоборот, периостальные дополнительные кости появляются в зрелом возрасте и встречаются чаще на плюсневых, чем на пястных костях. Они плотные, солидные и имеют характерный волнистый контур. Поражение ребер и длинных трубчатых костей для ТС не характерно.

Поражение легких

ТС лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) легких у больных обнаруживают в 25 % случаев. Встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, но описаны единичные случаи ЛАМ, ассоциированного с ТС, у мужчин и детей. ЛАМ является третьей причиной смерти при ТС после изменений почек и опухолей головного мозга. В зависимости от степени выраженности и распространения заболевания макроскопически изменения варьируют от единичных кист до диффузных кистозных изменений с обеих сторон от верхушек до оснований легких. ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, плевритом и эпизодами кровохарканья. На рентгенограмме грудной клетки выявляются усиленный легочной рисунок и симптом «сотовых» легких.

Таким образом, манифестные формы ТС отличаются выраженным полиморфизмом и возрастзависимым дебютом. Единым гистологическим субстратом всех новообразований при ТС являются гамартомы. Важно отметить, что при подозрении на ТС пациент должен быть обследован у специалистов различного профиля для исключения или подтверждения патологии внутренних органов. Такая мультидисциплинарная команда должна состоять в пренатальном периоде из генетика, акушера-гинеколога и кардиолога; в возрасте от 0 до 1 года — из детского невролога и дерматолога; в возрасте 1–5 лет — дополняться офтальмологом; в возрасте 5–18 лет должны привлекаться нефролог и уролог; после 18 лет — пульмонолог.

Алгоритм действий при подозрении на ТС

Диагностические тесты, которые рекомендуется проводить для подтверждения диагноза ТС и определения его тяжести:

1. Полный и тщательный осмотр кожных покровов — необходим для выявления кожных признаков

заболевания и дальнейшего динамического наблюдения за ними. Гипопигментные пятна, как правило, хорошо видны невооруженным глазом. Однако в отдельных случаях заметить их невозможно. При подозрении на ТС для визуализации гипопигментных пятен рекомендуется применение лампы Вуда, которая излучает пучок света с длиной волны 360 нм, селективно абсорбирующегося меланиновыми клетками кожи. Под светом этой лампы здоровая кожа выглядит тусклой, а участки кожи, имеющие дефицит меланина, ярко светятся.

2. МРТ головного мозга — позволяет выявить туберы, СЭГА, СЭУ и нарушения в белом веществе головного мозга. При подозрении на кальцификацию туберов проводится КТ головного мозга (для исключения похожей картины при болезни Фара).

3. ЭЭГ — обязательно проводится при наличии судорог у пациента или при пренатальном выявлении рабдомиома сердца у новорожденных, чтобы не пропустить паттерн, характерный для синдрома Веста, — гипсаритмию. При дебюте эпилепсии в возрасте до 1 года рекомендуется проводить ВЭМ.

4. ЭКГ и ЭхоКГ — для обнаружения рабдомиома сердца и нарушений ритма сердца, обусловленных их наличием.

5. УЗИ органов брюшной полости и почек — для исключения АМЛ и поликистоза почек, а также гамартом печени и поджелудочной железы. В сомнительных случаях выполняется МРТ почек.

6. Генетическое тестирование позволяет определить конкретную мутацию, которая привела к развитию болезни. ДНК-исследование подтверждает диагноз ТС у пациента и его родителей и позволяет определить спорадический или наследственный характер заболевания. Определенная патологическая мутация идентифицируется у 80 % пациентов. К сожалению, в 20 % всех случаев характерные мутации могут не выявляться даже при несомненном диагнозе ТС.

7. Пренатальная диагностика ТС: неинвазивная проводится с помощью УЗИ плода в определенные скрининговые сроки (на 10–12, 22–24, 32–34-й неделях беременности), ЭхоКГ сердца плода и обнаружение рабдомиома могут уточнить поражение плода. Пренатальная диагностика ТС проводится в случаях выявления больных (или бессимптомных/малосимптомных носителей патологического гена) родителей. Для этой цели выделяют ДНК из фетальных клеток, полученных с помощью амниоцентеза обычно на 15–18-й неделях гестации, или клеток хориона (*chorionic villus sampling* — CVS, англ.), полученных на 10–12-й неделях гестации. Это позволяет локализовать мутацию гена TSC у плода.

Лечение эпилептического синдрома при ТС

При судорожных пароксизмах применяются противосудорожные препараты с индивидуальным подбором

антиконвульсантов, зависящим от вида эпилептических приступов.

При судорожных приступах, протекающих по типу инфантильных спазмов, препаратом выбора является вигабатрин (сабрил) [40, 43]. Вигабатрин — это селективный и необратимый ингибитор трансаминазы ГАМК-фермента, обеспечивающего метаболизм ГАМК. Его терапевтическая доза составляет 40–100 мг/кг/сут, а терапевтическая концентрация в плазме — 10–60 мг/л. Вигабатрин высокоэффективен для детей в первые 3 года жизни и способствует ремиссии у 50–100 % больных. Отмена препарата производится постепенно: доза снижается в течение 2–3 недель во избежание учащения приступов. Возможные нежелательные явления при приеме вигабатрина возникают у 13 % детей. Обычно они имеют легкую степень выраженности и постепенно исчезают в течение 1 нед. Беспокойство, возбуждение и бессонница возникают в начале приема вигабатрина у 5–10 % пациентов и приводят к отмене препарата только у 0,1 % детей. Крайне редко встречаются легкий тремор конечностей, повышенная сонливость и более продолжительный сон, легкая заторможенность, затруднение глотания и запоры. При появлении нежелательных явлений рекомендуется снижение начальной дозы вигабатрина с последующим более медленным ее титрованием.

При лечении инфантильных спазмов также используют производные вальпроовой кислоты (депакин, вальпроком), назначаемый при отсутствии вигабатрина детям в дозе 20–30 мг/кг/сут с постепенным повышением (еженедельно) до достижения клинического эффекта.

При атипичных инфантильных спазмах и их сочетании с другими видами приступов — парциальным компонентом, латерализацией применяется комбинация вальпроатов с препаратами карбамазепинового ряда (финлепсин, карбамазепин и их ретард-формы) в дозе 15–40 мг/кг/сут. Для лечения парциальных, а также генерализованных форм эпилепсии у детей старше 2 лет возможно применение комбинации препаратов вальпроовой кислоты с ламикталом (ламотриджином) в дозе 0,2–5 мг/кг/сут.

В лечении инфантильных спазмов при ТС большая роль принадлежит гормональным препаратам — кортикостероидам. Оптимальным препаратом считается синактен депо. Кортикостероиды следует с осторожностью применять у детей с рабдомиомами сердца из-за возможности роста этих опухолей [37].

В большинстве случаев эпилепсий при ТС, резистентных к противосудорожной терапии, выявляется несколько очагов эпилептической активности, в основе которых лежит эпилептогенный тубер. Благодаря современным методам диагностики (электроэнцефалография, МРТ, ПЭТ) стало возможным выявлять доминирующий эпилептический очаг и ответственный за него тубер (или зону корковой дисплазии), который

подлежит нейрохирургическому удалению, что приводит к урежению приступов [30, 31].

После удаления доминирующего эпилептогенного тубера приступы отсутствуют или их частота снижается более чем на 50 % у 2/3 больных ТС. Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при ТС могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения (уровень доказательности Ia). При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению целесообразно решить вопрос о возможности применения стимуляции блуждающего нерва (уровень доказательности IIIb) или кетогенной диеты (уровень доказательности IIb) [34, 38].

Личные наблюдения

В нашей клинике в период с 1994 по 2014 год наблюдалось 56 детей в возрасте от 2,5 месяца до 18 лет (из них 20 девочек и 36 мальчиков) с диагнозом «туберозный склероз». Диагноз во всех случаях подтвержден после проведения МРТ-исследования, из них 10 подтвердили генетики.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пример 1

Ребенок Г., 3 месяцев, находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении, отделении реанимации, боксированном отделении ОДКБ с диагнозом: туберозный склероз, симптоматическая эпилепсия, синдром Веста, частые инфантильные приступы. Множественные рабдомиомы сердца. Непароксизмальная непрерывно-рецидивирующая тахикардия. ХСН 2а. S-образная извитость экстракраниального отдела обеих ВСА. Тимомегалия 1-й ст. Анемия легкой степени. ОРВИ. Кандидоз слизистой оболочки полости рта.

При поступлении жалобы на учащение приступов судорог (на фоне приема депакина) в виде тонического напряжения конечностей, запрокидывания головы. Частота приступов до 5 раз в сутки.

Анамнез жизни и болезни: ребенок болеет с рождения (во время проведения пренатального УЗИ на сроке 32 недели выявлены изменения в сердце, заподозрен ТС). Развивалась с задержкой статомоторного развития. После рождения при ЭхоКГ обнаружены множественные рабдомиомы. В возрасте 2 недель появились приступы тонических судорог, вначале 1–2 раза в день, с учащением до 8 раз в сутки, периодически после приступа случалась рвота. В связи с этим была впервые госпитализирована в неврологическое отделение ОДКБ в январе с диагнозом: туберозный склероз, симптоматическая эпилепсия (в рамках синдрома Веста), частые инфантильные спазмы. Рабдомиомы сердца. Получала депакин. Выписана с улучшением — приступы 1–2 раза в сутки. Поступила в клинику повторно для коррекции противосудорожной терапии (учащение приступов до 5–8 в сутки). Из семейного анамнеза: дядя по линии матери страдает эпилепсией.

Объективно: состояние ребенка по заболеванию тяжелое (тяжесть обусловлена судорожным синдромом). Выражены признаки гиперкортицизма. Голову не удерживает, за игрушкой следит, реагирует на голос матери. На коже плеча слева, на левом боку и левом бедре пятна депигментации неправильной формы, 0,5–1,0 см. В параумбиликальной области два элемента, возвышающиеся над поверхностью кожи, ярко-розовые с блестящей поверхностью.

В клинике ребенок обследован: МРТ головного мозга — в лобных и теменных областях с двух сторон, кортикально, субкортикально и в проекции базальных ядер визуализируются множественные зоны различной формы без четких контуров от 0,5 до 1,5 см с повышенным МР-сигналом в T1-, T2-В/И и FLAIR. Также визуализируются множественные субэпендимальные бугорки в области передних рогов и тел боковых желудочков от 0,4 до 0,6 см с повышенным сигналом в T1-, T2-В/И и FLAIR. В лобной области справа визуализируется зона размерами 2,5 × 2,2 см, распространяющаяся от кортикальных до перивентрикулярных отделов с пониженным МР-сигналом в T2-В/И и FLAIR, повышенным в T1-В/И. Срединные структуры не расширены. Заключение: множественные полиморфные очаговые изменения в головном мозге обусловлены основным заболеванием — туберозным склерозом. ЭхоКГ: множественные образования в области верхушки сердца 0,6–0,7 см, в правом желудочке, в области средней трети межжелудочковой перегородки 0,4 × 0,42 см и 0,43 × 0,45 см, без обструкции камер сердца и сосудов (рабдомиомы). ООС — 0,3 см. ЭЭГ: на фоне медленноволновой активности регистрируется пароксизмальная активность в виде разрядов спайк-волн с максимумом в правых височно-теменных отведениях.

В отделении получала лечение: депакин (из-за отсутствия вигабатрина), фуросемид, кордарон, диакарб, аспаркам, никотиновая кислота. По настоянию родителей выписана на 15-е сутки — приступы 0–1 раз в сутки.

Повторная госпитализация через 4 месяца — учащение приступов до 10 раз в сутки.

При поступлении — грубая задержка всех видов развития: взгляд не фиксирует, голову не держит, не гулит, переворачивается изредка. Ограничены движения в левой руке, кисть сжата в кулак. Опоры на ноги нет. Выпрямляющих рефлексов нет. Во время осмотра серия инфантильных спазмов. Установка головы вправо.

Терапия: биовен-моно 7 мл/кг/сут в/в капельно № 5 через день, сабрил 50 мг/кг/сут в два приема, дексаметазон (5 мг/кг/сут по преднизолону) с переходом на синактен-депо, дегидратация. На фоне проведенной терапии состояние ребенка улучшилось, приступы купированы. Рекомендовано сохранение длительного введения кортикостероидов в виде синактена-депо по 0,5 мл в/м, длительность введения до года. В случае возобновления приступов в терапию ввести кеппру в дозе 60 мг/кг/сут.

Пример 2

Ребенок Т., 6 лет, находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении ОДКБ с диагнозом: туберозный склероз (болезнь Бурневилля), симптоматическая эпилепсия, частые полиморфные фармако-резистентные приступы (синдром Веста, судорожные адверсивные), с формированием рабдомиом, множественным очаговым поражением вещества головного мозга (гамартомы), резкой задержкой психоречевого развития.

При поступлении жалобы на приступы в виде серий пропульсий (до 50 «кивков» в серию, до 10 серий в сутки), судорожные приступы во время сна с адверсивным компонентом — каждую ночь 5–7 эпизодов за ночь, резкая задержка психоречевого развития: не говорит, инструкции не выполняет. Ходит самостоятельно на близкие расстояния — по квартире.

Анамнез жизни и болезни: от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Болеет с 3-месячного возраста, когда впервые были зарегистрированы приступы в виде пропульсий. Неврологом по месту жительства был выставлен диагноз: синдром Веста. Принимала антиконвульсанты — фенобарбитал, депакин, топамакс. Настоящая госпитализация связана с резким учащением приступов. При осмотре — на коже лица аденомы сальных желез, на коже лба — множество факосов багрового оттенка, на коже спины и ног — депигментированные очаги. Выраженная задержка психоречевого развития.

В клинике ребенок обследован: ЭхоКГ — в области верхушки правого желудочка и межпредсердной перегородки два эхогенных образования размером 10 и 13 мм (рабдомиомы). КЭЭГ — на протяжении записи регистрируется пароксизмальная активность в виде частых, до 1–2 с, разрядов спайк-волн с очагом в задневисочных и теменно-затылочных отведениях обоих полушарий, больше слева, с тенденцией к генерализации. МРТ головного мозга — МР-признаки туберозного склероза (гамартомы) с наличием множества субэпендимальных и мозговых кортикальных кровоизлияний. Расширение желудочков мозга.

В отделении получала лечение: сабрил (вигабатрин) в дозе 500 мг в два приема, депакин хроно по 500 мг в два приема, дексаметазон, аспаркам, фуросемид. Выписана с улучшением: значительно уменьшилась частота приступов — 0–1 раз в сутки в виде abortивных пропульсий. Ночью приступов не отмечено. Рекомендовано сохранение длительного введения кортикостероидов (дексаметазон) с переходом на синактен депо. В последующем при учащении приступов вернуться к пересмотру доз антиконвульсантов либо рассматривать вопрос о введении иммуносупрессивного препарата (согласно международному протоколу — эверолимус) в условиях специализированного центра. Препарат «запаса» — кеппра, левицитам.

Патогенетическая терапия при туберозном склерозе

До 2012 г. лечение туберозного склероза носило симптоматический характер. В 2012 г. был зарегистрирован противоопухолевый препарат эверолимус (торговое название афинитор или сертикан), который влияет на основное звено патогенеза при ТС (является ингибитором сигнального пути mTOR) и уменьшает рост опухолей в ЦНС и почках (уровень доказательности I) [33]. Препарат эверолимус в форме таблеток включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Он уменьшает объем СЭГА параллельно с уменьшением объема ангиомиолипом почек и ангиофибром лица. Афинитор (эверолимус) в настоящее время выпускается в форме таблеток по 2,5, 5 и 10 мг, а также диспергируемых таблеток. Афинитор следует назначать внутрь 1 раз в сутки в одно и то же время каждый день либо с пищей, либо без нее. Таблетки афинитора следует запивать стаканом воды, их не следует разжевывать или разламывать. Если пациенты не в состоянии проглотить таблетки афинитора, диспергируемую таблетку следует полностью растворить в стакане воды (содержащем приблизительно 30 мл), осторожно перемешивая, и сразу же после этого выпить. Затем стакан необходимо наполнить таким же объемом воды, вновь размешать и выпить содержимое, что позволит гарантированно принять нужную дозу целиком.

Поскольку одним из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии эверолимусом являются стоматиты, чрезвычайно важны меры по профилактике данного осложнения: регулярно осматривать полость рта на предмет появления каких-либо изменений: трещин, язв, припухлостей; при появлении каких-либо изменений необходимо немедленно сообщить об этом врачу; не принимать горячую и холодную пищу (пища должна быть теплой и механически щадящей); избегать травмирования десен зубной щеткой; не употреблять свежие фрукты, овощи и соки, если они кислые и содержат горечи; не использовать для полоскания полости рта настои и отвары вяжущих трав, а также любые ополаскиватели, содержащие спирт или перекись водорода; категорически запрещается использовать для полоскания рта раствор перекиси водорода; после каждого приема пищи необходимо полоскать рот водой, можно слабосоленой, или очень слабым настоем чая (без сахара). При развитии стоматита рекомендуется применять облепиховое масло: развести в соотношении 1 : 2 или 1 : 3 любым растительным маслом. После каждого приема пищи и перед сном следует обрабатывать полость рта марлевой салфеткой, перед едой — проглатывать мягкий кусочек сливочного масла (профилактика эзофагита). Не рекомендуется применять без назначения

врача никаких противогрибковых препаратов (только при подтверждении грибковой инфекции).

Необходимо отметить, что эверолимус может влиять на иммунный ответ на вакцины, поэтому вакцинация может быть менее эффективной, если проводится во время лечения эверолимусом. Поэтому в период применения эверолимуса не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами и необходимо избегать контакта с недавно вакцинированными. Рекомендуется продолжать непрерывную терапию эверолимусом до сохранения эффекта или развития неприемлемой токсичности.

У читателей возникнет вопрос: а возможно ли лечение эверолимусом в Украине? Да, возможно. Хотя бы потому, что в неврологических клиниках (Италии, Франции, Германии) находятся на лечении и обследовании наши дети. Родители, узнав из Интернета о возможности лечения специальным препаратом, по различным каналам и за различные средства отправляют своего ребенка на лечение за границу. Принимая препарат, они позже наблюдаются у себя по месту жительства. В нашей практике есть двое детей, которые принимали эверолимус в сочетании с вигабатрином.

Профилактика

В мировой практике профилактика заболевания сводится к пренатальной диагностике ТС. При спорадическом ТС риск повторного рождения больного ребенка составляет 2 %, при наследственном — 50 %. Поэтому при подозрении на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников) генетическую диагностику ТС необходимо проводить еще при планировании беременности. Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение ЭхоКГ на сроках 20–24 нед. беременности для исключения рабдомиомы сердца.

Таким образом, можно констатировать, что туберозный склероз у младенцев и детей из группы орфанных (неизлечимых) заболеваний перешел в группу курбельных болезней с управляемой тактикой наблюдения и лечения, но прогноз и успех проводимой терапии зависят от ранней диагностики данного заболевания и высокого уровня знаний врачей различных специальностей: неврологов, педиатров, дерматологов, кардиологов, генетиков.

Список литературы

1. Дорощева М.Ю. Туберозный склероз у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2001. — № 4. — С. 33-41.
2. Дорощева М.Ю. Возможности патогенетической терапии туберозного склероза // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. — 2012. — № 4. — С. 50-58.

3. Дорофеева М.Ю., Темин П.А. Туберозный склероз // *Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой.* — М.: Медицина, 2001. — 288-312.
4. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д. История и будущее туберозного склероза // *Фарматека.* — 2012. — 20. — 57-61.
5. Евтушенко С.К. Неврологические проявления нейрофактоматозов у детей // *Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых.* — Донецк, 2003. — С. 20-28.
6. Евтушенко С.К., Голубева И.Н. Инфантильные спазмы и туберозный склероз // *Здоровье ребенка.* — 2007. — № 4. — С. 27-33.
7. Евтушенко С.К., Голубева И.Н., Омеляненко А.А. и др. Судорожный синдром как ранний и облигатный признак дебюта туберозного склероза у детей // *Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых: мат-лы международной научно-практической конференции.* — Донецк; Святогорск, 2003. — С. 33-36.
8. Никанорова М.Ю., Дорофеева М.Ю., Божко О.В., Чуряниц В.В. Роль лучевых методов в диагностике туберозного склероза // *Медицинская визуализация.* — 2001. — 2. — 22-26.
9. Омеляненко А.А. Информация о Международном симпозиуме «Резистентные формы эпилепсий и эпилептические энцефалопатии у детей» (Донецк, 30–31 октября 2008 г.) // *Межд. неврол. журнал.* — 2008. — № 6 (22). — С. 165-174.
10. Шнайдер Н.А. Туберозный склероз: дефиниция, особенности клинического течения // *Международный неврологический журнал.* — 2010. — № 2 (32).
11. Asato M.R., Hardan A.Y. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex // *J. Child Neurology.* 2004; 19, 4: 241-249.
12. Beaumont T.L. et al. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma // *Childs Nerv. Syst.* 2012; 28: 963-968.
13. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2013; 9, 381: 9869: 817-824.
14. Bolton P. Intellectual and Cognitive Impairments // *Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes / Ed. by Curatolo P.* — London, England: Mac Keith Press, 2003. — P. 77-90.
15. Borkowska J., Schwartz R.A., Kotulska K., Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis // *Int. J. Dermatol. Jan* 2011; 50 (1): 13-20.
16. Borkowska J, Schwartz RA, Jozwiak S. Recent perspectives on diagnosis and treatment of tuberous sclerosis complex in children // *Int. J. Disability Human development.* 2009; 8: 369-375.
17. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D., Guerrini R., Dobyns W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development // *Neurology.* 2005; 65: 1873-1887.
18. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1345.
19. Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M. et al. Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rational for treatment // *J. Child Neurol.* 2005; 20: 318-325.
20. Curatolo P., Bombardieri R. Malformations of the Nervous system (Tuberous sclerosis) // *Handbook of Clinical Neurology B.V. Elsevier.* 2008; 3rd series: 129-153.
21. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis // *Lancet.* 2008; 372: 657-668.
22. Curatolo P., Moavero R. Can we change the course of epilepsy in tuberous sclerosis complex? // *Epilepsia.* 2012; 51: 1330-1331.
23. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R., Vignatrin for tuberous sclerosis complex // *Brain Dev.* 2001; 23: 649-653.
24. Curatolo P., Bombardieri R., Pinci M., Cerminara C. Recent advances in tuberous sclerosis // *World J. Pediatr.* 2006; 2 (3): 177-186.
25. Curatolo P., Bombardieri R., Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex // *Curr. Opin Neurol.* 2006; 19: 119-123.
26. Curatolo P. Seizures. In: Curatolo P, eds. *Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes.* — London: McKeith Press, 2003: 46-76.
27. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigeveno F., Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis // *Epilepsy Behav.* 2011; 22: 4: 735-739: doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037.
28. Datta A., Hahn C., Sahin M. Clinical Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infancy // *J. Child Neurol.* 2008; 23: 268-273.
29. Davies D.M., Johnson S.R., Tattersfield A.E., Kingswood J.C., Cox J.A., McCartney D.L. Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 200-203.
30. de Vries P.J et al. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC) // *Am. J. Medical. Genetics.* 2009; 149: 387-395.
31. De Vries P.J. Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex // *Neurotherapeutics.* 2010; 7: 275-282.
32. Franz D.N., Leonard G., Tudor C. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex // *Ann. Neurol.* 2006; 59: 490-498.
33. Goh S., Kwiatkowski D.J., Dorer D.J., Thiele E.A. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex // *Neurology.* 2005; 65 (2): 235-238.
34. Evans L.T. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review // *Neurosurgical Focus.* 2012; 32: E5.32, E5.
35. Fallah A. et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: An Individual Participant Data Meta-Analysis // *Plos One.* 2013; 8: 2.
36. Isaacs H. Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review // *Am. J. Perinatol.* 2005; 22 (2): 103-108.
37. Ibrahim G.M. et al. Changing global trends in seizure outcome following resective surgery for tuberous sclerosis in children with medically intractable epilepsy. *Epilepsy research and treatment.* 2012; Article ID 135364, 5 pages.
38. Jansen F.E. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review // *Epilepsia.* 2007; 48: 8: 1477-1484.
39. Jozwiak J. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis // *Lancet.* 2008; 9: 73-79.
40. Jozwiak J., Wlodarski P. Hamartin and tuberin modulate gene transcription via beta-catenin // *J. Neurooncol. Sep* 2006; 79 (3): 229-234.

41. Jozwiak J., Sahin M., Jozwiak S. et al. Cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis: hyperactive Erk signaling // *Int. J. Cardiol.* 2009; 132 (1): 145-147.
42. Jozwiak S., Domanska-Pakiela D., Kwiatkowski D.J., Kotulska K. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: case report with molecular confirmation // *J. Child. Neurol.* 2005; 20 (12): 988-989.
43. Jurkiewicz E., Jozwiak S., Bekiesinska-Figatowska M., Pakula-Kosciesza I., Walecki J. Cyst-like cortical tubers in patients with tuberous sclerosis complex: MR imaging with the FLAIR sequence // *Pediatr. Radiol.* 2006; 36 (6): 498-501.
44. Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Rho J.M. Ketogenic Diets: An update for child neurologists // *J. Child Neurology.* 2009; 24: 8: 979-988.
45. Krueger D.A. et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1801-1811.
46. Krishnan M.L., Commowick O., Jeste S.S. Diffusion features of white matter in tuberous sclerosis with tractography // *Pediatr. Neurol.* Feb 2010; 42 (2): 101-106.
47. Kulkarni M.L. Tuberous sclerosis. In: Parthasarthy A (eds). *IAP Textbook of Paediatrics*. — 2nd edition Jaypee Brothers New Delhi: 2003: 569.
48. Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group // *Epilepsia.* 2004; 45: 11: 1416-1428.
49. Major P., Thiele E.A. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex // *Epilepsy Beh.* 2008; 13: 357-360.
50. Muncy J. Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex // *J. Child Neurol.* 2009; 24: 477.
51. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex // *Brain and Dev.* 2009; 31: 104-113.
52. Paghдал K.V., Schwartz R.A. Sirolimus (rapamycin): from the soil of Easter Island to a bright future // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 57 (6): 1046-1050.
53. Pritchard D.I. Sourcing a chemical succession for cyclosporin from parasites and human pathogens // *Drug Discovery Today.* 2005; 10 (10): 688-691.
54. Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms // *Eur. J. Paediatr. Neurology.* 2009; 13: 1-6.
55. Ridler K., Suckling J., Higgins N.J. Neuroanatomical Correlates of Memory Deficits in Tuberous Sclerosis Complex // *Cerebral Cortex.* 2007; 17 (2): 261-271.
56. Roach E., Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex // *Journal of Child Neurology.* 2004; 19 (9): 643-649.
57. Steffann J., Munnich A., Bonnefont J.P. Tuberous sclerosis (TSC) // *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol June 2002: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Kprones/TuberSclerosID10014.html>*
58. Sampson J.R. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis // *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37: Pt. 1: 259-264.
59. Seri S. Autism in tuberous sclerosis // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2004; 8: 327-332.
60. Thiele E.A. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex // *J. Child Neurol.* 2004; 19 (9): 680-686.
61. Yates J.R.W. Tuberous sclerosis // *Europ. Journal of Human Genetics.* 2006; 14 (10): 1065-1073.
62. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzjmanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007 // *Epileptic Disord.* 2007; 9: 4: 353-412.
63. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: from tuberous sclerosis to common acquired epilepsies // *Epilepsia.* 2010; 51: 27-36.

Получено 25.10.14 ■

Євтушенко С.К., Гагара Д.А.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького
Донецька обласна дитяча клінічна лікарня

ТУБЕРОЗНИЙ СКЛЕРОЗ ЯК МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА В НЕЙРОПЕДІАТРІЇ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД ТА ОСОБИСТІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Резюме. Туберозний склероз — форма моногенної спадкової патології, що відноситься до нейрошкірних синдромів (факоматозів). Труднощі діагностики факоматозів пов'язані з вираженим клінічним поліморфізмом і вікзалежним дебютом симптомів. У статті викладена інформація щодо генезу, поширеності та клінічних проявів туберозного склерозу в дітей. Наведені власні клінічні спостереження дітей із тяжким перебігом цього захворювання, обумовленим ранньою появою неврологічної симптоматики, множинними рабдоміомами і шкірними проявами.

Ключові слова: діти, судоми, туберозний склероз, депігментація шкіри, рабдоміоми.

Yevtushenko S.K., Hahara D.A.
Donetsk National Medical University named
after M. Gorky
Donetsk Regional Children Clinical Hospital

TUBEROUS SCLEROSIS AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM IN NEUROPEDIATRICS (SCIENTIFIC REVIEW AND PERSONAL OBSERVATIONS)

Summary. Tuberous sclerosis — one of the forms of monogenic hereditary diseases related to neurocutaneous syndromes (phacomatoses). Difficulties in the diagnosis of phacomatosis are associated with significant clinical polymorphism and age-dependent onset of symptoms. The article provides information on the origin, prevalence and clinical manifestations of tuberous sclerosis in children. Personal clinical observations of children with severe course of this disease due to early onset of neurological symptoms, intracardiac rhabdomyoma and skin manifestations are presented.

Key words: children, seizures, tuberous sclerosis, skin depigmentation, rhabdomyoma.