

пидозы, болезнь Нимана-Пика (типы А, В, С), наследственный амилоидоз, синдром Жакена, маннозидоз, болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Крабе, сиалидоз, фукозидоз.

Несмотря на проведенные сложные и современные обследования, точный диагноз этим детям до сих пор не выставлен. Но в настоящее время в медицинском университете г. Оскока продолжается дальнейшее исследование данного заболевания – проводится полногеномное экзомное секвенирование для идентификации мутантного гена.

Заключение. Таким образом, на основании клинико-генетических и инструментально-лабораторных данных описана редкая, неverified в настоящее время наследственная болезнь обмена из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, с быстрым прогрессированием и летальным

исходом в младенческом возрасте. В связи с этим необходимо уточнение диагноза, которое станет возможным в результате проводимого полногеномного экзомного секвенирования за пределами России. А для внедрения диагностики в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия) на данном этапе необходимы подготовка специалистов и оборудования, освоение методик.

Литература

1. Захарова Е.Ю. Фермент-заместительная терапия в лечении лизосомных болезней накопления / Е.Ю. Захарова // Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. – Выпуск 12. – 2008. – С. 231.
Zakharova E.J. Enzyme replacement therapy in the treatment of lysosomal storage diseases / E.J. Zakharova // Molecular genetic technology in medical practice. Issue 12. 2008. – P. 231.
2. Краснополянская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ / К.Д. Краснополянская // Справочное пособие для врачей. – М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – С. 75.

РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – С. 75.

Krasnopol'skaya K.D. Hereditary metabolic diseases / K.D. Krasnopol'skaya // Handbook for physicians. – М.: NGO "Center for social adaptation and rehabilitation of children" Fohat, 2005. – P. 75.

3. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ / Под ред. П.В. Новикова. – М.: Издательство «Оверлей», 2011. – С. 6-9.

Therapeutic tactics correction of metabolic disorders in children with inherited metabolic diseases / Ed. P.V. Novikov. – М.: Publisher «Overlay», 2011. – P. 6-9.

4. Михайлова С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин // Серия Практические руководства. – М.: Издательство «Литтера», 2012. – С.10, 153.

Mikhailova S.V. Neurometabolic diseases in children and adolescents. Diagnosis and treatment approaches / S.V. Mikhailova, E.J. Zakharova, A.S. Petruhin // Series «Practical Manual». – М.: Publisher «Littera», 2012. – P.10, P.153.

Г.М. Пшенникова, П.С. Ожегов, Д.Д. Ноев

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

УДК 616.831-004.4-053.2

Статья посвящена редкому наследственному заболеванию из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования – туберозному склерозу. Рассмотрены вопросы распространенности заболевания, варибельности клинической картины, своевременности постановки клинического диагноза. Представлены результаты обследования детей с туберозным склерозом.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, туберсы.

This article is devoted to the question of rare hereditary disease from the phakomatoses group with autosomal dominant type of inheritance. It's Bourneville–Pringle's disease. There are discussed the questions of this pathology prevalence, variable clinical picture, modern diagnosing procedure. The results of examination of children with tuberous sclerosis are presented.

Keywords: tuberous sclerosis, epilepsy, tubers.

Введение. Туберозный склероз (син.: Болезнь Бурневилля-Прингла, эпилепсия, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневилля, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости) – наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, нервной системы (за счет нарушения пролиферации, миграции и дифференциации клеток нейроглии), патоморфологическим субстратом которого является гамартоматозная пролиферация различной локализации [1].

Частота патологии у новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000, среди

взрослого населения – от 1:20000 до 1:100000. Заболевание подвержены все расы; мужчины и женщины болеют одинаково часто. Тип наследования аутосомно-доминантный; при этом более 75% случаев заболевания обусловлены новыми мутациями; экспрессивность варибельная, пенетрантность гена неполная. На генетическом уровне заболевание обусловлено инактивирующими мутациями в одном из генов TSC1 (34-й участок длинного плеча 9-й хромосомы – 1/3 случаев) или TSC2 (13-й участок короткого плеча 16-й хромосомы – 2/3 случаев), кодирующих синтез белков гамартина (130кД) и туберина (180кД) соответственно. Гамартин-тубериновый комплекс играет ключевую роль в регуляции клеточного роста [6 – 9, 12].

В норме TSC1 и TSC2 – естественные гены-супрессоры опухолевого роста, их повреждение активирует путь сигнальной передачи P13K/Akt/mTOR,

что лежит в основе патогенеза туберозного склероза (ТС). Ингибиторы mTOR – основа патогенетической таргетной системной терапии ТС [3, 10]. В 1999 г. E.S. Roach предложены диагностические критерии ТС [11] (таблица).

Критерии несомненного диагноза ТС – один/два первичных признака и два вторичных, возможного диагноза – один первичный признак и один вторичный, предположительного диагноза – один первичный или два (и более) вторичных [11].

Трудности диагностики туберозного склероза связаны с выраженным клиническим полиморфизмом. Пациенты с ТС в течение жизни наблюдают у врачами практически всех специальностей, поэтому только информированность специалистов о характере и особенностях течения данных заболеваний, а также согласованность их диагностических и лечебных мероприятий могут обеспечить выбор правильной

ПШЕННИКОВА Галина Максимовна – к.м.н., доцент-исследователь СВФУ им. М.К. Аммосова, pshennikovagm@mail.ru; **ОЖЕГОВ Павел Сергеевич** – студент 6 курса МИ СВФУ; **НОЕВ Дмитрий Дмитриевич** – к.м.н., врач рентгенолог РБ №1-НЦМ.

Диагностические критерии туберозного склероза

Первичные признаки	Вторичные признаки
Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов
Нетравматические околоногтевые фибромы	Гамартоматозные ректальные полипы*
Гипопигментные пятна (больше трех)	Костные кисты**
Участок «шагреновой кожи»	Миграционные тракты в белом веществе головного мозга
Множественные гамартумы сетчатки	Фибромы десен
Корковые туберы	Гамартумы внутренних органов
Субэпендимальные узлы	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
Гигантоклеточная астроцитома	Гипопигментные пятна «конфетти» на коже
Рабдомиомы сердца множественные и одиночные	Множественные кисты почек**
Лимфангиомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек	

* Требуется гистологическое подтверждение; ** Достаточно рентгенологического подтверждения.

тактики ведения больных. По клиническому течению выделяют 4 формы заболевания: классическую, психоневрологическую, кожную и ликворную. Классическая форма заболевания проявляется аденомами слюнных желез, эпилепсией, умственной отсталостью (триада Фохта), при преобладании общей и очаговой неврологической симптоматики, обусловленной разрастаниями нейроглии различных отделов головного мозга, выделяют психоневрологическую форму заболевания. При преимущественном поражении кожи – дерматологическую форму, в случае, когда на первый план выступают симптомы ликворной гипертензии – ликворную [4, 8].

Туберозный склероз имеет склонность к прогрессированию. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный и зависит от тяжести поражения внутренних органов. Практически 30% пациентов не доживают до 5 лет, а больные в возрасте 6 лет и старше в 75% случаев – до 20 лет [5].

Все пациенты с ТС любого типа, а также их родственники, особенно первой степени родства, подлежат мультидисциплинарному динамическому наблюдению и обследованию в течение всей жизни. Только такой подход может обеспечить адекватную терапию и позволит проводить медико-генетическое консультирование в семьях, где выявлены пациенты с этим тяжелым мультисистемным заболеванием [2].

Цель работы: проанализировать особенности клинического течения туберозного склероза у детей.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с диагнозом туберозный склероз, находившиеся на обследовании и лечении в психоневрологическом отделении № 1 (зав. отделением Е.В. Басова) и № 2 (зав. отделением к.м.н. З.П. Андросова), клиничко-консультативном отделении (невролог Г.Е. Николаева) Республи-

канской больницы №1 – Педиатрического центра Национального центра медицины, а также в кабинете городского детского эпилептолога (невролог А.В. Вьючин) Детской городской больницы г.Якутска.

Использован клиничко-анамнестический метод исследования. На каждого пациента заполнена разработанная формализованная карта исследования, которая включает в себя анамнезы жизни, заболевания, соматический и неврологический статус, данные параклинических обследований (ЭЭГ, МРТ головного мозга и др.), социальные данные, проводимую терапию.

Диагноз туберозный склероз выставляется согласно Международным диагностическим критериям, рекомендованным Международным комитетом экспертов по туберозному склерозу [14]. Электроэнцефалография проводилась на 19-канальном цифровом электроэнцефалографе, магнитно-резонансная томография головного мозга – в отделении МРТ ПЦ НЦМ.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования за период 2008–2013 гг. у 7 детей диагностирован туберозный склероз. Во всех выявленных случаях заболевания пациенты мужского пола. Обследованные дети были в возрасте от 8 месяцев до 10 лет. На момент проведения исследования возраст детей составлял: 1 ребенок – 8 месяцев, 1 пациент – 2 лет, 2 детей – 3 лет, 1 больной – 5 лет, 2 мальчика – 10 лет. По национальности: 5 детей – якуты, 1 ребенок – русский, 1 – узбек.

У 3 матерей (43%) обследованных детей наблюдалсяотягощенный акушерско-гинекологический анамнез: беременности протекали на фоне постоянной угрозы прерывания, хронической никотиновой интоксикации, токсикоза, анемии, хронического пиелонефрита. Наследственность, со слов родителей, не была отягощена.

Дебют заболевания в возрасте до 1 года у 5 детей, в 2 года – у 1 ребенка, в 3 года – у 1 пациента. Во всех случаях заболевание начиналось с приступа судорог. В дебюте заболевания синдром Веста с приступами в виде инфантильных спазмов диагностирован у 3 детей, в остальных случаях приступы носили фокальный характер. На момент исследования у 5 (71%) детей приступы носили характер фокальных со вторичной генерализацией, с частотой до 5 в раз в сут, у 2 (29%) детей приступы имели фокальный характер с частотой до 2 раз в сут.

Первым врачом, к которому обратились пациенты, во всех случаях был невролог. В неврологическом статусе у всех детей отмечались симптомы пирамидной недостаточности: оживлены сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей; повышенный мышечный тонус у 1 ребенка. У 1 больного отмечались распространенные гиперкинезы. У всех детей диагностирована симптоматическая эпилепсия. Задержка психоречевого развития была выявлена у 3 детей с дебютом заболевания до 1 года.

При осмотре кожных покровов в поясничной области участки измененной кожи по типу «шагреновой кожи», а также участки депигментации различных областей тела были выявлены у 3 (43%) обследованных (рис.1), лицевой ангиофиброматоз (аденома Прингла) – у 1 больного. При проведе-



Рис.1. Кожные проявления в виде гипопигментированных пятен у ребенка 2 лет с туберозным склерозом

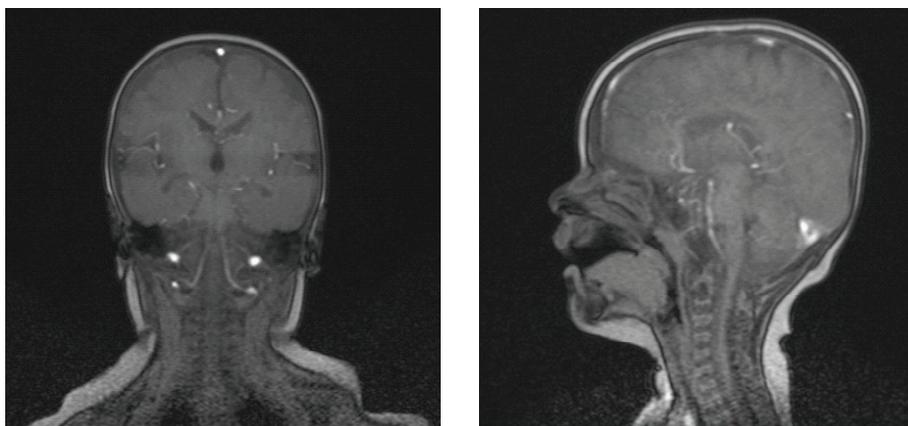


Рис.2. Туберозный склероз у ребенка 10 месяцев. Множественные очаги с гиперинтенсивным сигналом на T1ВИ, изоинтенсивные на T2ВИ в субкортикальном белом веществе обоих полушарий головного мозга

нии нейровизуализационных методов исследования головного мозга субэпендимальные и/или субкортикальные узлы отмечались у всех обследованных детей (рис. 2), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома – у 1 ребенка. Осмотр глазного дна показал наличие ретиальных гамартом у 1 ребенка (14%). Проведенные другие параклинические методы исследования (УЗИ органов брюшной полости, ЭхоКГ, КТ грудной клетки) позволили диагностировать поликистоз почек у 2 детей, почечную ангиомиолипому – у 1 ребенка, множественные рабдомиомы сердца – у 2 детей, лимфангиолейомиоматоз легких – у 1 ребенка.

Проводилась симптоматическая терапия. Лечение эпилепсии проводилось антиконвульсантами в виде монотерапии вальпроатами у 5 детей, политерапии вальпроат+окскарбазепин у 1 ребенка, вальпроат+топирамат у 1 пациента.

Вывод. Несмотря на невысокую частоту встречаемости, туберозный склероз имеет тяжелое течение, вы-

сокий процент инвалидизации и плохо поддается коррекции. Своевременно поставленный диагноз позволяет определить дальнейшую тактику ведения больного, а также обеспечить медико-генетическое консультирование членам семьи, что должно способствовать снижению частоты заболевания. Для улучшения диагностики туберозного склероза всем врачам необходимо обращать внимание при осмотре детей на кожные проявления заболевания. Также существует необходимость внедрения проведения молекулярно-генетического анализа для подтверждения диагноза и пренатальной диагностики туберозного склероза в Якутии.

Литература

1. Евтушенко С.К. Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых / С.К. Евтушенко. – Донецк, 2003. – С. 20-28.
Yevtushenko S.K. Neurologic manifestations in children neurofakomatozov / S.K. Yevtushenko // Extraordinary (rare) syndromes and diseases of the nervous system in children and adults. – Donetsk, 2003. – P. 20-28.
2. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз у детей / М.Ю. Дорофеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 4. – С. 33-41.
Dorofeyeva M. Yu. Tuberous sclerosis in children / Dorofeyeva M.Yu. // Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. – 2001. – №4. – P. 33-41.
3. Дорофеева М.Ю. Возможности патогенетической терапии туберозного склероза / М.Ю. Дорофеева // Педиатрия. – 2012. – №4. – С. 50-58.
Dorofeyeva M.Yu. Possibility of pathogenetic therapy tuberous sclerosis / M.Yu. Dorofeyeva // Effective pharmacotherapy. Pediatrics. – 2012. – № 4. – P. 50 – 58.
4. Львов А.Н. Болезнь Бурневилля–Прингла / А.Н. Львов, Н.П. Теплюк, Г.С. Паничкина // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2001. – No 6. – С. 12 – 16.
Lvov A.N. Bourneville-Pringle's disease / A.N. Lvov, N.P. Teplyuk, G.S. Panichkina // Rossijski zhurnal kozhnykh vener. boleznei. – 2001. – №6. – P.12-16.
5. Тишendorf Франк В. Диагноз по внешним признакам / Франк В. Тишendorf. – М.: Мед. лит-ра, 2008. – С. 190 – 191.
Tischendorf Frank W. Diagnosed by their appearance / Frank W. Tischendorf. – M. : Med. Lit., 2008. – P. 190 – 191.
6. Gary M. White, Neil H. Cox. Diseases of the skin / M. Gary White. – New York: Mosby Elsevier, 2006. – P. 402.
7. Hyman M.H. National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex / M.N. Hyman., V.H. Whittemore // Arch. Neurol. – 2000. – Vol. 57. – P. 662 – 665.
8. John R.W. Tuberous sclerosis / R. John // Europ. J. Human Genetics. – 2006. – Vol. 14, No 10. – P. 1065–1073.
9. Kane Kay Shou-Mei. Stratigos. Color atlas & synopsis of pediatric dermatology / Kay Shou-Mei Kane, Peter A. Lio, Alexander J. – New York: Medical, 2002. – P. 227–231.
10. Osborne J.P. Epidemiology of Tuberous Sclerosis / J.P. Osborne, A. Fryer, D. Webb // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1991. – Vol. 615. – P. 125 – 128.
11. Roach E.S. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation / E.S. Roach, F.J. Di Mario, R.S. Kandt, H.Northrup // Journal of Child Neurology. – 1999. – Vol. 14. – P. 401-407.
12. Wee Sue Ann. Tuberous sclerosis / Sue Ann Wee, Bill Fangman // Dermatology Online J. – 2007. – Vol. 13. – No 1. – P. 22.

