

УДК 616.831-004.4

*М. М. Лепесова, Ю. А. Федянина, Д. Е. Ахметова***Казахский медицинский университет непрерывного образования****г. Алматы, Казахстан****ЕДИНИЧНЫЙ ПРИМЕР ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА  
И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ****АННОТАЦИЯ**

На примере клинического случая поднимается актуальный вопрос о диагностических критериях туберозного склерозного комплекса, необходимых для правильной постановки клинического диагноза, и современных представлениях по данной теме. Рассматриваются новые данные о механизмах патогенеза туберозного склероза и основных мутациях в генах TSC1 и TSC2, локализирующихся в хромосомах 9 и 16 соответственно, лежащих в основе данной патологии. Установлено, что дисфункция генов TSC1 и TSC2 ведет к морфологическим изменениям нейронов и нейромедиаторным нарушениям. Рассмотрены функции белков гамартин и туберин как часть естественной противоопухолевой системы. Учитывая многообразие клинических проявлений, описаны дискуссионные вопросы достоверности критериев туберозного склероза комплекса. Отмечено, что классическая триада признаков в виде судорог, умственной отсталости и «adenoma sebaceum\* на сегодняшний день считается устаревшей. Выявлено, что диагнозы «эпилепсия», «умственная отсталость» и «аутизм» должны выставляться не как основные, а как сопутствующие. Для наглядности клинические признаки туберозного склерозного комплекса, представлены в виде таблицы. Показана корреляция между количеством диагностических критериев и достоверностью диагноза. Приведен клинический случай с диагнозом «туберозный склерозный комплекс». Отображены данные анамнеза, соматического и неврологического статуса, указывающие на рассматриваемую нозологию. Проведено медико-генетическое консультирование и выявлена отягощенная наследственность по туберозному склерозу в семье. Статья содержит данные инструментальных методов исследования (электроэнцефалографии, эхокардиографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга). Наглядно представлены морфологические изменения головного мозга в виде корковых туберов на примере магнитно-резонансной томографии пациента Т. Обобщены клинико-диагностические критерии, позволяющие установить несомненный диагноз туберозного склероза.

**Ключевые слова:** туберозный склерозный комплекс, гены TSC1 и TSC2, гамартин и туберин, корковые туберы.

**Введение.** Туберозный склерозный комплекс - это полисистемное, генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием и варибельной экспрессивностью, относящийся к группе нейрокожных синдромов, с поражением головного мозга, кожи, глаз и внутренних органов, в виде доброкачественных опухолей (гамартом) [1].

**Патогенез и генетика.** Туберозный склероз развивается в результате мутаций в генах TSC1 (хромосома 9q34) TSC2 (хромосома 16p13.3). Некоторые авторы считают, что тяжелые формы туберозного склероза чаще бывают спорадическими, тогда как легкие формы заболевания более склонны к семейному проявлению [2]. Число спорадических случаев со-

ставляет 50-70 % [3]. Белки - продукты генов TSC1 и TSC2 гамартин и туберин в норме представляют собой естественные гены-супрессоры опухолевого роста. В результате их повреждения происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, что приводит к росту и пролиферации клеток. Белки гамартин и туберин экспрессированы в различных органах, включая почки, головной мозг, легкие и поджелудочную железу. При потере функции TSC1/TSC2 в нейронах гиппокампа наблюдаются увеличение размеров тел нейронов, аномалии корешков дендритов, усиление глутамат-эргической нейротрансмиссии [3, 4]. Экспрессия ионотропных рецепторов к глутамату наблюдается в аномальных клетках туберов, что ведет

к постоянному состоянию гипервозбудимости и гибели нейронов [5]. Таким образом, мутации в данных генах через нисходящие эффекторы нейронных и синаптических структур и нейронной передачи могут приводить к альтерациям в нервной системе, что проявляется дисбалансом между процессами возбуждения и торможения, ведет к эпилепсии, умственной отсталости и аутизму [6].

**Клиническая картина.** Долгое время единственной общепринятой в клинической диагностике туберозного склероза была триада признаков (1908, Н.Vogt): судороги, умственная отсталость и «adenoma sebaceum» [7]. Однако некоторые из признаков появляются лишь в стадии развернутых клинических проявлений болезни [8]. В связи с расширением спектра нейровизуализационных и молекулярно-генетических методов возникла необходимость пересмотра диагностических критериев. Так, согласительной комиссией по туберозному склерозу в 1998 г. было предложено деление признаков туберозного склероза на первичные (большие) и вторичные (или малые), которые применяются до настоящего времени (таблица). Также было принято решение исключить эпилепсию, умственную отсталость и аутизм из диагностических критериев, так как эти состояния имеют различные этиологические факторы и часто встречаются в общей популяции [8, 9].

Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия двух-первичных признаков или одного первичного и двух вторичных признаков. Возможный диагноз: один первичный признак и один вторичный признак. Предположительный диагноз: один первичный признак, либо два (и больше) вторичных признаков [9]. В качестве примера использования данных клинических критериев для постановки диагноза туберозного склерозного комплекса представим клинический случай.

*Пациент Т., мальчик 5 лет* поступил в клинику в экстренном порядке с жалобами со слов мамы: на учащение судорожных приступов, задержку психоречевого развития.

Анамнез заболевания: дебют судорог с 8 месяцев в виде инфантильных спазмов. В 10 месяцев состояние ребенка ухудшилось в виде аггравации судорожных приступов, было проведено обследование. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга показали признаки туберозного склероза. Ребен-

#### Диагностические критерии туберозного склероза

Первичные признаки	Вторичные признаки
<p><i>Кожные проявления:</i></p> <p>Ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу</p> <p>Нетравматические околоногтевые фибромы</p> <p>Гипопигментные пятна (больше 3-х)</p> <p>Участок «шагреновой кожи»</p> <p><i>Данные инструментальных исследований:</i></p> <p>Множественные гамартомы сетчатки</p> <p>Корковые туберы</p> <p>Субэпендимальные узлы</p> <p>Гигантоклеточная астроцитомы</p> <p>Рабдомиомы сердца множественные или одиночные</p> <p>Лимфангиомиоматоз легких</p> <p>Множественные ангиомиолипомы почек</p>	<p><i>Кожные проявления:</i></p> <p>Гипопигментные пятна «конфетти» на коже</p> <p><i>Проявления со стороны внутренних органов:</i></p> <p>Многочисленные углубления в эмали зубов</p> <p>Фибромы десен</p> <p>Гамартомы внутренних органов</p> <p>Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза</p> <p>Множественные кисты почек (требуется гистологическое подтверждение)</p> <p>Гамартоматозные ректальные полипы (требуется гистологическое подтверждение)</p> <p><i>Данные инструментальных исследований:</i></p> <p>Костные кисты (достаточно рентгенологического подтверждения)</p> <p>Миграционные тракты в белом веществе головного мозга</p>

ку назначены противосудорожные препараты в виде моно- и политерапии. На фоне самопроизвольной отмены родителями противосудорожных препаратов рецидив судорог в возрасте 3-х лет с эволюцией приступов. Со временем родители стали отмечать изменения в характере ребенка: замкнутость, агрессивность.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза, анемии легкой степени в первом триместре. Роды первые, срочные, физиологические. Вес при рождении - 3,200 г, рост - 54 см, окружность головы - 36 см. Ребенок кричал сразу, к груди приложен сразу. Формула раннего развития: держит голову с 2-х месяцев, сидит с 6 месяцев, ходит с одного года; разговаривает на уровне отдельных слов с 3-х лет.

Неврологический статус: задержка психоэмоциональной и речевой сферы. Черепно-мозговая иннервация центральный парез лицевого нерва справа. Девиация языка вправо. Двигательная сфера: умеренное снижение мышечного тонуса. Сухожильные рефлексы D=S, оживлены. Патологических стопных знаков нет. Чувствительных нарушений нет. Признаки динамической и статической мозжечковой атаксии.

Соматический статус: депигментированные «седые» пряди волос (рис. 1). В области пояснично-крестцовой области, нижних конечностей наблюдаются депигментированные участки кожи (пятна), не выступающие над поверхностью кожи, различных размеров и форм, больше напоминающие форму «листа ясеня». На пальцах стопы имеются околоногтевые фибромы. Со стороны внутренних органов и систем патологии не выявлено.



Рис.1. Кожные проявления туберозного склероза у пациента Т., 5 лет: депигментированные пятна (справа) и седые пряди волос (слева)

Проведенные инструментальные исследования за период стационарного лечения: электроэнцефалография - мониторинг сна: заключение. Эпилептиформная активность по морфологии в виде модифицированных доброкачественных электрических паттернов детства (ДЭПД) с региональной амплитудной акцентуацией по теменным, затылочным и височным отведениям акцент справа. При нейровизуализационных исследованиях обнаружено: МРТ головного мозга - гиперинтенсивные очаги в T2W и изогипоинтенсивные в T1W режимах, расположенные преимущественно кортикально и субкортикально; характерные для корковых туберов (рис. 2).

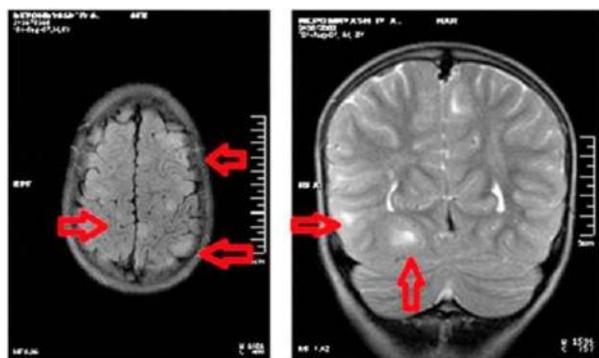


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Т., 5 лет (стрелками указаны корковые туберы)

По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга обнаружены субэпендимальные кальцинаты с четкими контурами. По данным эхокардиографии обнаружена рабдомиома правого желудочка. Медико-генетическое консультирование выявило наличие у отца пробаанда эпилепсию в детском возрасте и при осмотре в поясничной области обнаружено локальное скопление фиброзных бляшек, выступающих над поверхностью кожи. Выясненные данные могут свидетельствовать о возможном наличии туберозного склероза у отца ребенка.

Диагностические критерии туберозного склероза, найденные у пациента: гипопигментные пятна, околоногтевые фибромы, рабдомиома сердца, корковые туберы и субэпендимальные узлы. Таким образом, поставленный диагноз «туберозный склерозный комплекс» является несомненным, так как отмечается наличие 5 первичных признаков. Сопутствующий диагноз «резистентная форма симптоматической эпилепсии». Задержка психо-речевого развития.

**Выводы.** Информированность врачей широкого профиля о первичных и вторичных диагностических критериях и медико-генетическое консультирование туберозного склерозного комплекса способствуют ранней диагностике заболевания. Мультидисциплинарный подход, ранняя реабилитация и социальная адаптация являются основными направлениями ведения пациентов с туберозным склерозным комплексом.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Туберозный склероз / под ред. М.Ю.Дорофеевой. - М.: Практическая медицина, 2014. - 240 с.
- 2 Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.Д., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.: Практика, 2014. - 410 с.
- 3 Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2ed ed. London: MacKeithPress. 2010. - 751 p.
- 4 Факоматозы / под ред. А.М.Шамишновой. - М.: Медицина, 2010. - 347 с.
- 5 Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: рук-во для врачей / под ред. В.П.Зыкова. - М.: «Триада-Х», 2013. - 224 с.
- 6 Сб. матер, конгресса / под ред. В.И.Гузевой. - СПб.: «Человек и его здоровье», 2015. - С. 434-456.

7 Катшышева О.В., Игнатова М.С., Харина Е.А., Темин П.А. и др. Почечные синдромы при туберозном склерозе // Практическая нефрология. - 2011. - №3. - С. 20-26.

8 Curatolo P. Diagnostic Criteria. In: Tuberous Sclerosis complex: From Basic Science to Clinical

Phenotypes // MacKeithPress, 2015. - P. 11-25.

9 Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под общ. ред. В.Н. Штока, О.С. Левина: 2-е изд. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. - 499 с.

#### ТУЙІН

Туберозды склероз кешенше диагноз коюдагы кындыктар осы дерт туралы жалпы тусшктерге тән клиникалык байкалуының кеп гмшши-ппне байланысты. Біс усынтан мақал ада клиникалык жағдай мысалында дурыс клиникалык диагноздоюға кәжегп туберозды склероз кешешіңз диагностикалык сипатбелгтері туралы езеуі мәселелер, сонымен қатар осы тақырыпка байланысты заманәуи угымдар талкыланды. Туберозды склероз патогенезтің механизмдері және осы патология неіззі болып табылатын, 9 және 16 хромосомаларда орналасқан, TSC1 және TSC2 гендершедеп неізп мутациятуралы сипаттамалар мен заманәуи утымдар усынылған. TSC1 және TSC2 гендершц эрекетаздіктері нейрондардың морфологиялык өзгерулеры және нейромедиаторлык булшулерге әкеледі, бул мәселелер де мақалада сипатталған. Табиғи ісікке қарсы жүйе белі ретшеде гамартин және туберин ақуыздарының, қызметтері де қарастырылды. Клиникалык беллдердц кептін ескере отырып, туберозды склероз кешен беллдершц деректін катысты тюрталастық сурактар талкыланды. Сіңіртартылу, ақыл-ой кемтарлығы мен «adenoma sebaceum» туршедеп классикалык **вурік** беллдер бунпн танда есфген **қавідат** екенді де айтылған. Эпилепсия, ақыл-ой кемтарлығы және аутизм неізп ауру белпа ретшеде емес, қосымша беллдер ретшеде гана бертулер қажет екендіп анықталды. Кернектк ретшеде, туберозды склероз **КемеНіНік** клиникалык беллдер! кесте ретінде келтіртген. Диагностикалык сипатбеллдер саны мен диагноздың деректіліп арасындаты корреляция керсеттген. Туберозды склероз кешеш деген диагноз қойылған бжасар ул бала, емделуші Т. клиникалык жағдайы келтіртген. Қарастырылып отырған дерт туралы жалпы тусшкке катысты анамнез, соматикалык және неврологиялык ахуалы туралы мәліметтер. Медико-генетикалык сараптама жүрпзіп, жануядаты туберозды склероз бойынша ауырлаша ауырлаша туаретш тукым қуалаушылык анықталды. Мақалада курал-жабдықтар эдісімен (электроэнцефалография, эхокардиография, компьютерлік томография және басмиының магниттік-резонанстық томографиясы) тексеру мәліметтерін қамтиды. Емделуші Т. магнитк-резонанстық томографиясының мысалында қыртысты тубер турбдеп бас мидың морфологиялык өзгерістері кернеу релнде келтіртген. Қорыта айтқанда, туберозды склероз диагнозын қумәназ коюға мумюндік беретін клинико-диагностикалык сипатбеллдер жиынтықталды.

Түйінді **сөздер**: туберозды склероз кешеш, TSC1 және TSC2 тендере гамартин және туберин, қыртысты тубер.

#### SUMMARY

Difficulties in the diagnosis of tuberous sclerosis complex associated with the polymorphism of clinical manifestations specific to this disease. We presented the article on the example of clinical case raised an important question about the diagnostic criteria for tuberous sclerosis complex, required for correct clinical diagnosis, and modern views on the subject. We present the definition of new data on the mechanisms of pathogenesis of tuberous sclerosis and major mutations in genes TSC1 and the TSC2, localized in the chromosomes 9 and 16, respectively, underlying the disease. Dysfunction of genes TSC1 and TSC2 leads to morphological changes of neurons and neurotransmitter disorders, which are also described in the article. We also examined the functions of proteins and hamartintuberin, as part of the natural antitumor systems. Here are described the controversial issues of the reliability criteria of tuberous sclerosis complex given the variety of clinical manifestations. It is noted that the classical triad of signs in the form of seizures, mental retardation, and «adenoma sebaceum», is today considered obsolete. It was revealed that diagnosis of epilepsy, mental retardation and autism should not be exhibited as major diagnosis and related diagnosis. For clarity, the clinical signs of tuberous sclerosis complex presented in the form of a table. There was presented clinical case of the patient T., five-year-old boy with a diagnosis of tuberous sclerosis complex. There was displayed the data history, somatic and neurological status, indicating the considered nosology. It was carried out a genetic screening and identified family history of tuberous sclerosis in the family. This article contains information instrumental methods (electroencephalography, echocardiography, computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain). It has been clearly presented morphological changes in the brain in the form of cortical Tuber on the example of magnetic resonance imaging, patient T. In conclusion, summarizes the clinical and diagnostic criteria to establish a definite diagnosis of tuberous sclerosis.

**Key words:** tuberous sclerosis complex, TSC1 and TSC2 genes, hamartin and tuberin, cortical tubers.