

Туберозный склероз: особенности клинических проявлений, диагностики и терапии у детей

В.И.Шелковский, В.М.Студеникин, О.И.Маслова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В работе представлены современные данные (литературные и на основе собственного опыта) о распространенности туберозного склероза, затронуты этиопатогенетические и генетические его аспекты, описаны особенности клинических проявлений заболевания у детей, а также методы лечения и диагностики туберозного склероза (включая методы нейровизуализации). Обсуждается проблема профилактической вакцинации пациентов с ТС с использованием вакцины АКДС.

Ключевые слова: туберозный склероз, факоматоз, инфантильные спазмы, нейровизуализация, дети

Tuberous sclerosis: peculiarities of clinical manifestations, diagnosis and treatment in children

V.I.Shelkovskiy, V.M.Studenikin, O.I.Maslova

Scientific Centre for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors present herein the present-day data (both literature-derived and based on own experience) concerning the prevalence of tuberous sclerosis, touching upon the aetiopathogenetic and genetic aspects thereof, describing peculiarities of clinical manifestations of the disease in children, as well as methods of treatment and diagnosis of tuberous sclerosis (including methods of neurovisualization), also discussing the problem related to preventive immunization of patients with TB using the diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine.

Key words: tuberous sclerosis, phacomatosis, infantile spasms, neurovisualization, children

Факоматозы (от греч. *phakos* – родимое пятно) являются гетерогенной группой заболеваний, сопровождающихся изменениями центральной нервной системы и кожных покровов. Большинство этих заболеваний считаются наследственными, носят семейный характер и, по-видимому, являются следствием дефекта дифференцировки примитивной эктодермы. К факоматозам относятся: туберозный склероз, нейрофиброматоз, болезнь Стердж–Уэбера (Штурге–Вебера), болезнь фон Гиппеля–Ландау, гипомеланоз Ито, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи–Бар), синдром линейного невуса, а также *incontinentia pigmenti* (синдром Bloch–Sulzberger) [1]. В педиатрической практике особого внимания заслуживает туберозный склероз.

Туберозный склероз (синонимы: эпилепсия, болезнь Бурневилля–Прингля) – генетически гетерогенное заболевание с вариабельной экспрессивностью, характеризующееся разнообразными поражениями нервной системы, органов зрения, внутренних органов, эндокринных желез,

кожных покровов, слизистых оболочек, а также костной системы.

Впервые туберозный склероз был описан von F.D.Recklinghausen в 1863 г. D.M.Bourneville (1880) представил подробное описание неврологической картины и патологических изменений в мозге у 3 детей с глубокой умственной отсталостью [2]. У 1 новорожденной девочки им были отмечены судорожные пароксизмы с заведением глазных яблок и поражением кожи лица по типу сливной везикулопапулезной сыпи на носу, щеках, лбу, которую исследователь назвал «*acne rosacea*» (угри розовые). Впоследствии, Принглем (1890) был введен другой термин «*adenoma sebaceum*», или ангиофиброма. Посмертное исследование головного мозга больного мальчика с этим заболеванием (которое автор назвал «туберозный склероз») выявило своеобразные изменения в виде участков гипертрофии головного мозга, склерозирования борозд и узловатого вида извилин из-за множества клубневидных, твердых образований. В последующие годы многие исследователи обращали внимание на полисистемность поражений при туберозном склерозе, внутри- и межсемейный клинический его полиморфизм [2].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность туберозного склероза варьирует в относительно широких пределах. Ранее считалось, что она не превышает 1 случая на 50 000 населения, но, по последним данным, туберозный склероз встречается в различных популя-

Для корреспонденции:

Шелковский Владимир Иванович, кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, врач отделения психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 2/62
Телефон: (095) 134-04-09

Статья поступила 01.07.2002 г., принята к печати 16.11.2002 г.

циях от 1 случая на 6000 населения до 1 – на 15 400 (вне зависимости от возраста) [2].

Этиология и патогенез туберозного склероза на сегодняшний день остаются практически не изученными, несмотря на мультидисциплинарный подход к нему на протяжении многих десятилетий. Известно, что при туберозном склерозе характерные поражения головного мозга представлены туберсами, которые располагаются в извилинах церебральных гемисфер, и присутствуют обычно также в субэпендимальном регионе, где и подвергаются кальцификации с последующим проецированием в полость желудочков (вид «тающих свечей»). Туберсы в области отверстия Монро могут вызывать обструкцию тока спинно-мозговой жидкости и гидроцефалию. Гистологически в них выявляется сниженное количество нейронов, пролиферация астроцитов и мультинуклеарные гигантские нейроны [1].

Внимания заслуживают некоторые генетические аспекты туберозного склероза. В настоящее время выяснено, что ген туберозного склероза, наследуемого по аутосомно-доминантному типу, располагается на хромосомах с локусами 9q34,3 (TSC1) и 16p13,3 (TSC2). Каждый из этих локусов ответственен за 50% семейных случаев [3]. По-видимому, фенотипическая экспрессия обоих названных генетических дефектов является сходной либо идентичной. Примерно $\frac{1}{3}$ заболеваний – семейные формы, а остальные $\frac{2}{3}$ обусловлены новыми мутациями [4]. На сегодняшний день установлены белки генов туберозного склероза: гамартин и туберин, первый из которых является продуктом TSC1, а второй – TSC2 [2].

Несмотря на значительные достижения генетики, генетические методы диагностики при туберозном склерозе, применяются пока весьма ограниченно. $\frac{2}{3}$ случаев туберозного склероза являются спорадическими, а значительная часть даже наиболее тяжелых случаев болезни может вызываться мозаицизмом и пропускаться при скринировании лейкоцитов [52]. К сожалению, для пренатальной диагностики туберозного склероза рутинное генетическое тестирование пока широко не применяется ни в одной стране мира [53].

Клинические проявления. Симптомы туберозного склероза значительно варьируют в зависимости от возраста пациента к дебюту заболевания, тяжести и темпов его прогрессирования [1, 2]. Поскольку по мере развития болезни наблюдается динамическое изменение клинической симптоматики, многие исследователи считают целесообразным выделять как основные признаки болезни, позволяющие достоверно установить диагноз туберозного склероза, так и второстепенные симптомы, встречающиеся и при некоторых других заболеваниях. В настоящее время выделяют 4 основных клинических симптома туберозного склероза: 1) судорожные пароксизмы; 2) поражение кожных покровов; 3) нарушения интеллекта; 4) наличие опухолевидных образований в различных органах; включая головной мозг [2].

Наряду с этими основными клиническими симптомами, для туберозного склероза характерны и другие патологические признаки: 1) пигментные пятна цвета «кофе с молоком»; 2) участки так называемой «шагреновой кожи»; 3) мягкие фибромы на шее; туловище, конечностях, 4) гамартомы сетчатки и зрительного нерва; 5) adenoma sebaceum век; 6) пигментные изменения ресниц; 7) гетерохромия и гипопигментные пятна радужной оболочки глаза; 8) фибромы десен; 9) лимфоангиоматоз легких; 10) кисты костей и почек;

11) гамартоматозные полипы прямой кишки. Считается, что частота этих симптомов при туберозном склерозе колеблется от 5–10 до 50–60% [5–10]. Такие симптомы как гипопигментные пятна, кальцификаты в головном мозге, а также инфантильные спазмы, не всегда являются патогномоничным для туберозного склероза и наблюдаются при других заболеваниях генетической и негенетической природы [11].

Нарушения со стороны нервной системы доминируют в клинической картине туберозного склероза. Наиболее частые и характерные симптомы: 1) судорожные приступы; 2) умственная отсталость; 3) нарушения поведения; 4) изменения в цикле «сон–бодрствование» [2, 6–8].

Судорожные приступы в большинстве случаев являются манифестными симптомами заболевания и наблюдаются у 80–92% больных [12]. В то же время, американские исследователи отмечают, что судороги наблюдаются у всех детей с туберозным склерозом и умственной отсталостью в разные возрастные периоды [2]. Судорожные пароксизмы чаще всего проявляются в виде инфантильных спазмов, парциальных моторных и генерализованных тонико-клонических приступов. Дебют эпилепсии при туберозном склерозе чаще приходится на первый год жизни (особенно на первые месяцы), являясь основной причиной обращений к врачу [13, 14]. Наиболее распространенным вариантом судорожных пароксизмов на первом году жизни являются инфантильные спазмы, частота которых у пациентов с туберозным склерозом колеблется от 68 до 88% [15]. Основной пик их дебюта приходится на возраст от 3 до 9 мес, но возможно и более раннее (до 3 мес) появление судорожных приступов. Однако в большинстве случаев дебют инфантильных спазмов при туберозном склерозе совпадает с временем манифестирования инфантильных спазмов другой этиологии и варьирует в период от 3 до 5 мес [6]. При этом наблюдаются 3 основных типа инфантильных спазмов: 1) флексорные; 2) экстензорные и 3) флексорно-экстензорные (смешанные) [15]. Тип спазмов зависит от того, какая мускулатура задействована в приступе: сгибательная, разгибательная или одновременно вовлечены и та и другая. Инфантильные спазмы, как правило, асимметричны и касаются одной половины тела. Парциальный их компонент проявляется ритмическим подергиванием глазных яблок, девиацией глаз, головы, насильственной улыбкой на лице, которые наблюдаются во время спазма или предшествуют ему [14].

В большинстве случаев инфантильные спазмы при туберозном склерозе трансформируются в симптоматические парциальные пароксизмы, простые или со вторичной генерализацией [6], в отдельных случаях последние наблюдаются в неонатальном периоде или в первые дни жизни ребенка, а также могут предшествовать, сочетаться или трансформироваться в инфантильные спазмы. Парциальные судорожные приступы протекают преимущественно без потери сознания и характеризуются унилатеральным тоническим напряжением или клоническими подергиваниями в конечностях. Кроме того, они могут проявляться трудно уловимыми судорогами с признаками латерализации (отклонения глазных яблок, поворот головы или одностороннее гримасничанье) [8]. Эти судороги встречаются часто, но не всегда фиксируются и распознаются родителями, вплоть до появления инфантильных спазмов.

Особый и редко встречающийся вид эпилептических приступов при туберозном склерозе – парциальные рота-

торные пароксизмы. Они характеризуются поворотом больных вокруг своей оси по или против часовой стрелки, чаще контралатерально по отношению к эпилептическому очагу. Обычно приступ состоит из 2–5 ротаторных циклов и может сопровождаться вторичной генерализацией и появлением тонико-клонических судорог. Отличительной особенностью подобных приступов является их симптоматический характер и связь с морфологическим патологическим очагом в головном мозге [16].

При туберозном склерозе, как и при других видах симптоматической эпилепсии, судорожные пароксизмы нередко резистентны к антиконвульсантной терапии [15, 17]. Среди факторов, детерминирующих эту резистентность, наибольшее значение имеют: 1) дебют заболевания в возрасте до 1 года; 2) высокая частота приступов; 3) наличие нескольких типов судорог; 4) парциальные приступы, следующие за тоническими. Имеются и определенные факторы благоприятного прогноза судорог, к которым относятся: 1) дебют судорог после 2 лет; 2) низкая частота приступов; 3) один тип судорог; 4) симметричные изолированные инфантильные спазмы; 5) хорошая реакция на терапию [18]. К настоящему времени причины развития судорожных пароксизмов при туберозном склерозе (как и соответствующий ген) окончательно не определены. По мнению Gomez, et al. (1982), даже при отсутствии специфических изменений в мозге, при туберозном склерозе присутствует эпилептогенный фактор, который обуславливает ранний дебют судорог и в свою очередь нарушает нормальное развитие центральной нервной системы [19]. В то же время, А.А.Алиханов (1998) указывает, что тяжесть и частота инфантильных спазмов, а также степень задержки психомоторного развития зависят от количества кортикальных туберсов, но не от места их преимущественной локализации в головном мозге [20]. Исследователь считает, что при туберозном склерозе тяжесть эпилепсии и выраженность психомоторной задержки у детей с инфантильными спазмами практически не зависит от количества и локализации субэпендимальных узлов.

Нарушения интеллекта и поведения. Эта группа симптомов является второй по клинической значимости. Уровень интеллектуального дефицита у больных при туберозном склерозе колеблется в широких пределах: от легкой интеллектуальной недостаточности до глубокой умственной отсталости. Лишь в некоторых случаях интеллект остается сохранным. Задержка умственного развития наблюдается у 48–56% больных. Характерно, что у всех пациентов с тяжелой степенью умственной отсталости отмечался ранний дебют эпилептических приступов (преимущественно в виде инфантильных спазмов). Вообще, считается, что умственная отсталость характерна для больных с инфантильными спазмами [21]. Среди детей с судорогами, начавшимися в возрасте до 1 года, лишь у 8% отмечался нормальный интеллект. Среди умственно отсталых детей только 15% пациентов развивались (психически) нормально до 3 лет, а первые признаки интеллектуального распада у них появлялись в возрасте от 8 до 14 лет [22]. По мнению A.Borberg, эти проявления могли быть следствием либо частых неконтролируемых судорог, либо развития повышенного внутричерепного давления вследствие обструкции отверстия Монро.

Определенный интерес представляют так называемые «фруст»-формы туберозного склероза, при которых, наряду

с типичными нейрорадиологическими проявлениями и характерными кожными изменениями, могут отсутствовать судорожные пароксизмы, интеллектуальный дефицит и нарушения поведения [23, 24].

В настоящее время в литературе имеется немало сообщений о прямой зависимости умственной отсталости от наличия корковых туберсов. В возникновении ментальных и поведенческих нарушений играют роль как топографические особенности туберсов, так и их количество. Некоторые когнитивные нарушения тесно связаны с топическим расположением корковых туберсов. Так, при расположении их в височной области отмечаются речевые нарушения, при локализации в лобной доле – психозы, в теменно-затылочной области – зрительные расстройства [25].

P.F.Bolton и P.D.Griffiths (1997) высказали предположение о взаимосвязи между аутизмом и корковыми туберсами, расположенными в височных долях [26]. Это наблюдение представляет значительный интерес, так как нарушение интеллекта при туберозном склерозе нередко сочетается у детей с изменениями поведения в виде аутизма (первазивного нарушения развития), гиперактивности или агрессивности, являющимися частыми симптомами заболевания. Эти психические расстройства наблюдаются у 56% больных [27].

Так, среди пациентов с туберозным склерозом, наблюдаемых в США (Университет Калифорнии), у 28,5% были клинические проявления аутизма, а у 14,2% – симптомы первазивного нарушения развития [28]. По другим данным, распространенность аутизма была значительно выше [29]. Он чаще возникает в раннем детском возрасте и является одной из самых серьезных проблем туберозного склероза. Тем не менее первые признаки аутизма редко фиксируются врачами, поскольку возникают на фоне задержки нервно-психического развития. Одним из наиболее ранних симптомов аутизма у детей первого года жизни является «безразличное отношение к состоянию комфорта». Находясь в состоянии естественного комфорта, ребенок равнодушен к родителям, вяло реагирует на голос матери, кормление грудью, апатичен, не улыбается, не проявляет интереса к игрушкам, не реагирует на обращенную к нему речь [27]. Наличие аутизма у ребенка предопределяет сложные взаимоотношения в семье. В некоторых случаях родители, разочарованные эмоциональной вялостью ребенка, сами прекращают активную родительскую опеку и перестают с ним общаться.

Ведущими симптомами аутизма у детей более старшего возраста являются коммуникационные нарушения и поведенческая ригидность [26]. У многих из них отмечается задержка речевого развития, вялая, аграмматичная речь. Частым проявлением речевых нарушений является эхолалия – повторение слов или предложений (непосредственно после их произнесения или через некоторое время).

Так называемая «ригидность поведения» – весьма характерный признак аутизма, она проявляется в виде патологической фиксации на каком-либо (одном) виде деятельности. У этих пациентов наблюдается навязчивое стремление беседовать на одну тему, следовать какому-либо одному маршруту, зачастую поведение вообще является бесцельным. Для аутичных детей характерны навязчивые действия, односторонние интересы, которые ими постоянно обсуждаются. Эти больные избегают смотреть в глаза, у них часто наблюдаются своеобразные «селективные» страхи [6]. Про-

явления аутизма и гиперкинетического поведения у детей с выраженной умственной отсталостью при туберозном склерозе традиционно связывают с наличием туберсов в лобных и задних отделах мозга [14].

Нарушения сна. По данным A.Hunt и J.Dennis (1987), они выявляются у $\frac{2}{3}$ больных моложе 15 лет. Чаще это проблемы, связанные с засыпанием, ранним пробуждением, а также снохождением [27].

Кожные проявления. К значимым симптомам туберозного склероза относятся изменения кожных покровов в виде гипопигментных и пигментных пятен, фиброзных бляшек, белых прядей волос, депигментированных бровей, ресниц, ангиофибром лица, участков «шагреновой кожи», а также околоногтевых фибром. Депигментированные невусы, напоминающие витилиго, встречаются наиболее часто (у 90% больных) [30]. Внешний вид, размер и количество пятен могут варьировать в широких пределах. Они могут быть округлой формы или в виде овальных очагов с неровными краями, напоминающими «пепельные» или «кленовые» листья. Их количество колеблется от 3–4-х до 100 и более. Нередко наблюдаются множественные мелкие пятна по типу «рассыпанного конфетти». Гипопигментные пятна чаще располагаются асимметрично на туловище, конечностях и очень редко – на лице. Их можно заметить уже при рождении ребенка, а более чем у половины пациентов они становятся видны в возрасте 2–3 лет жизни [31, 32]. Депигментированные невусы отличаются от витилиго тем, что при витилиго отсутствуют меланоциты, а при туберозном склерозе в депигментированных пятнах меланоциты остаются нормальными, но при этом снижено число меланосом и содержание меланина. Участки со сниженным содержанием меланина при освещении ультрафиолетовым светом ярко светятся по сравнению с тусклой здоровой кожей. С этой целью применяется лампа Вуда (со сниженным коэффициентом поглощения света, длина волны – 360 нм). Американские неврологи рекомендуют исследовать с лампой Вуда всех больных с судорогами и умственной отсталостью. Кроме гипопигментных пятен на коже, важным клиническим симптомом заболевания являются пряди седых или белых волос, а также депигментированные брови и ресницы. Они нередко предшествуют появлению гипопигментных пятен, а следовательно, являются самым ранним клиническим симптомом заболевания. Следует помнить, что гипопигментные пятна отмечаются у 0,8%, а депигментированные волосы, брови и ресницы – у 0,3% здоровых новорожденных [33].

Среди других особенностей кожных проявлений при туберозном склерозе в различных местах тела, включая туловище, десны и околоногтевые участки, встречаются плоские фибромы [30]. У некоторых детей первого года жизни фибромы обнаруживаются вдоль линии роста волос или бровей. Гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком» имеют овальную или округлую форму, их размеры колеблются в пределах 1–5 см (обычно число пятен не превышает 5). Указанные пятна отмечаются у 7–16% больных, что не превышает частоту таковых в популяции. Их изолированное появление не является доказательством диагноза нейрофиброматоза.

Ангиофибромы – характерное поражение кожных покровов при туберозном склерозе (частота встречаемости от 50 до 90%). Ангиофибромы (аденомы слюнных желез) представляют собой возвышающиеся над поверхностью кожи

гамартомы в виде красных пятен или узелков с гладкой блестящей поверхностью [33]. Излюбленным местом локализации ангиофибром являются центральные отделы лица, чаще – в области носогубных складок, крыльев носа, щек и/или подбородка. Патогномоничным является их билатерально-симметричное расположение, что позволяет сравнить ангиофибромы на лице с «крыльями бабочки». Обычно аденомы слюнных желез появляются в возрасте 1–5 лет. По опыту G.Pampiglione и E.J.Moynahan (1976), у 12% больных эти кожные изменения развивались к концу первого года жизни, а у 40% – к 3-летнему возрасту [31].

Участки «шагреновой кожи», как и ангиофибромы лица, – облигатный признак туберозного склероза [34]. Частота встречаемости этого симптома колеблется от 21 до 80%, причем в большинстве случаев участки «шагреновой кожи» появляются лишь на втором десятилетии жизни. «Шагреновая кожа» обычно желто-коричневого или розового цвета, плотной консистенции, напоминает кожу поросенка или шкурку апельсина, расположены асимметричными участками на дорсальной поверхности туловища, чаще всего – в лumbосакральных отделах. Гистологическим субстратом «шагреновых» пятен являются также гамартомы 2 типов: это гамартomatозная инфильтрация 1) всех слоев дермы или 2) только средних и глубоких при нормальной структуре поверхностных слоев.

Изменения органов зрения выявляются примерно у 50% больных с туберозным склерозом в виде гамартом сетчатки и зрительного нерва [32]. Ретинальные гамартомы подразделяют на 2 большие группы: некальцинированные и кальцинированные. Первые из них (чаще наблюдаемые) оранжево-розового цвета, полупрозрачные, округлой или овальной формы, имеют нежную, относительно плоскую и гладкую поверхность. Они локализуются преимущественно в поверхностных слоях сетчатки, в области заднего полюса или в непосредственной близости к нему. Кальцинированные гамартомы имеют узловатый вид, напоминают тутовую ягоду, располагаясь возле или по краю диска зрительного нерва. Клинические нарушения при наличии гамартом наблюдаются крайне редко. Основным симптомом является прогрессирующее снижение остроты зрения [34].

Изменения внутренних органов многочисленны и включают разнообразные нарушения в сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной и других системах [1, 2, 6].

В частности, характерным и частым проявлением туберкулезного склероза в сердечно-сосудистой системе являются рабдомиомы сердца. Нередко они, наряду с гипопигментными пятнами, оказываются первыми клиническими признаками заболевания [35]. Рабдомиома является самой часто встречаемой опухолью сердца у новорожденных и детей раннего возраста (наблюдается у 60% пациентов), причем в 2 раза чаще она встречается у мальчиков. В 50% случаев она располагается интрамурально и может пролабировать в полость сердца. Клинические симптомы: нарушения сердечного ритма и проводимости (тахикардия, миграция водителя ритма, блокады, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, фибрилляция желудочков и т.д.), сократительной функции миокарда (при интрамуральном расположении опухоли) и сердечная недостаточность (вследствие обструкции камер сердца опухолью) [36, 37].

Рабдомиомы, пролабирующие в полости сердца, часто являются основной причиной развития тяжелой сердечной недостаточности и летального исхода у новорожденных в первые сутки жизни. Как правило, они быстро растут во второй половине беременности и достигают максимальных размеров к моменту рождения ребенка. В последующем они постепенно уменьшаются и у большинства больных исчезают бесследно [30].

Поражение сосудов при tuberозном склерозе встречается крайне редко, имеются лишь единичные сообщения о коарктации и аневризме аорты [36]. Причиной развития аневризмы считают изменения сосудистой стенки, сходные с таковыми при синдроме Марфана и Элерса-Данлоса, а именно обширную дегенерацию средних слоев артериальной стенки.

Патологические нарушения в системе **органов дыхания** также крайне редки и наблюдаются преимущественно у девочек. Лимфангиоматоз легких является возрастзависимым симптомом и появляется обычно на 3–4-й декаде жизни (у более старших редко). Клиническими его проявлениями являются спонтанный пневмоторакс и тяжелая дыхательная недостаточность, которые обычно быстро прогрессируют и приводят к летальному исходу [32].

Поражение **пищеварительной системы** встречается у 25% больных в виде патологии ротовой полости, печени и прямой кишки [1]. Типичными для ротовой полости являются дефекты эмали зубов, гиперплазия десен, фибромы или папилломы. В печени наблюдаются одиночные или множественные гамартомы и ангиомиолипомы, в кишечнике – ректальные полипы, которые чаще выявляются у пациентов старше 20 лет. Клинически последние практически бессимптомны и обычно прогностически благоприятны.

При tuberозном склерозе выявляется **дисфункция желез внутренней секреции** плюригландулярного характера [2]. Наиболее часто это – патология надпочечников в виде ангиомиолипом, которые могут быть одиночными или множественными, локализоваться уни- или билатерально. У детей с tuberозным склерозом иногда наблюдают дизэнцефальный синдром, преждевременное половое созревание, несахарный диабет, гипотиреозидизм или гипертиреозидизм, а также гиперпаратиреозидизм.

Изменения в почках – частое и характерное проявление tuberозного склероза (наблюдаются у 50–80% больных) [34]. Чаще наблюдаются множественные ангиомиолипомы, кисты, значительно реже – злокачественные почечно-клеточные карциномы. Такие нарушения встречаются преимущественно у девочек и манифестируют на 2–3-й декаде жизни. Ангиомиолипомы – облигатный признак этого заболевания. Отличительная особенность этих опухолей – их множественный, билатеральный характер и доброкачественное течение без тенденции к малигнизации.

Поликистозное поражение почек может длительно протекать бессимптомно. Клиническими признаками выраженного поликистоза почек являются артериальная гипертензия, умеренная азотемия и развитие почечной недостаточности. Существует мнение, что у больных tuberозным склерозом повышен риск возникновения карциномы почек. Однако анализ 107 случаев, проведенный R.Tello, et al. (1998), показал, что частота злокачественных опухолей у таких больных не превышает соответствующих показателей в популяции [9].

За период с 1995 по 2002 гг. в психоневрологическом и

консультативном отделениях и в Консультативно-диагностическом центре Научного центра здоровья детей РАМН нами наблюдались и обследовались 35 детей в возрасте от 8 мес до 14 лет с tuberозным склерозом (23 мальчика и 12 девочек). Симптоматика tuberозного склероза у наших пациентов полностью соответствовала изложенным выше клиническим проявлениям заболевания и их возрастным особенностям.

Диагностика. В целом диагноз tuberозного склероза основывается преимущественно на характерных поражениях кожи, наличии судорожных пароксизмов и дефектов интеллекта. Диагностическими критериями у младенцев являются сочетание депигментированных участков кожи с инфантильными спазмами и отставанием в психомоторном развитии. Независимо от самочувствия и проявлений болезни пациенты должны регулярно наблюдаться невропатологом. При необходимости у них должны быть применены нейрорадиологические методы исследования: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалография (ЭЭГ), а также ЭЭГ-видеомониторинг, ЭЭГ-картирование, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца (эхокардиография), УЗИ органов брюшной полости, позволяющие вовремя выявлять и отслеживать динамику развития гамартом [18, 38].

Роль нейровизуализации, по мнению P.D.Griffiths и T.R.Martland (1997), заключается в подтверждении клинического диагноза, в оценке выраженности имеющихся нарушений, в поиске клинически не обнаруженных ассоциированных аномалий, а также в объективном наблюдении за процессом прогрессирования болезни [39].

Для подтверждения диагноза tuberозного склероза наиболее важны КТ и МРТ, позволяющие обнаружить множественные рассеянные кальцификаты различной величины, локализованные преимущественно вблизи стенок боковых и третьего желудочков возле отверстия Монро. По данным D.P.E.Kingsley, et al. (1986), только у 5% больных с клиническими признаками tuberозного склероза не отмечено изменений при КТ-исследовании [32]. В то же время указывается, что при КТ могут визуализироваться церебральная корковая атрофия, расширение желудочков и кальцифицированные массы в пределах коры и белого вещества, но не выявляются корковые туберсы, если они не кальцифицированы. Хотя МРТ менее информативна, по сравнению с КТ-сканированием для выявления кальцифицированных участков, она более предпочтительна для визуализации корковых туберсов, различных поражений белого вещества, а также очагов гетеротопии и гамартом. На МРТ также четко демонстрируются островки абнормальных гетеротипических гигантских клеток, которые распространяются радиально от эпендимы к коре, и наиболее типичны для лобных долей и мозжечка [40, 41]. Корковые туберсы (обнаруживаются у 95–100% больных) выглядят как утолщение коры, гиперинтенсивное на T2-взвешенных изображениях, с размытой дифференцировкой на серое и белое вещество. Для выявления маленьких туберсов применяются исследования в режиме FLAIR (fluid attenuated inversion recovery – жидкостно-аттенуированное восстановление инверсии) с подавлением сигнала от спинно-мозговой жидкости. Субэпендимальные узелки гипоинтенсивны на T1-взвешенных изображениях. Они видны примерно у 95% больных tuberозным склерозом, при-

чем объем кальцификатов увеличивается возрастом пациентов. Дифференциальная диагностика между субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомой и доброкачественным субэпендимальным узелком осуществляется с использованием гадолиний-усиленной МРТ [40, 42]. Таким образом, КТ и МРТ необходимы для полной оценки состояния больного ребенка, особенно, для обнаружения гетеротопий. Последние, по мнению J.H.Menkes, H.B.Sarnat (2000), являются очагами эпилептической активности и причиной судорожных пароксизмов [2]. Предметом дебатов продолжает оставаться вопрос о периодичности проведения нейровизуализации для обнаружения у пациентов с туберозным склерозом субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов. По мнению P.Curatolo (1995), при нейрорадиологическом определении до 5 туберсов небольшого размера только в затылочной области, прогноз заболевания считается сравнительно благоприятным, наличие же более 10 больших туберсов в парасагиттальной и лобной областях – неблагоприятным [18].

Электроэнцефалография обладает сравнительно небольшой диагностической значимостью [2]. Примерно у 1/3 детей отмечается гипсаритмия, которая может персистировать в измененной форме до 8-летнего возраста или определяются очаговые и мультиочаговые пароксизмальные разряды [31, 43]. Медленноволновые нарушения зачастую указывают на наличие крупных внутримозговых кальцификатов или масс.

В спинно-мозговой жидкости таких больных специфических изменений не выявляется. Тем не менее содержание белка может быть повышенным, особенно у больных с крупными внутрижелудочковыми узелками, которые препятствуют циркуляции спинно-мозговой жидкости.

У многих больных туберозным склерозом не наблюдается полного набора типичных клинических симптомов. Диагноз в этих случаях подтверждается генетическими исследованиями.

Лечение. В настоящее время специфической терапии туберозного склероза не существует, используются преимущественно симптоматические средства.

Так, при судорожных пароксизмах применяются противосудорожные препараты с индивидуальным подбором антиконвульсантов, зависящим от вида эпилептических приступов [44].

При судорожных приступах, протекающих по типу инфантильных спазмов, препаратом выбора является сабрин (вигабатрин) [30, 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 у детей в первые 3 года жизни и способствует ремиссии у 50–100% больных [45]. Отмена препарата производится постепенно: доза снижается в течение 2–3 нед во избежание учащения припадков. В то же время вигабатрин может вызывать учащение и усиление абсансов и миоклонических приступов. В конце 1990-х годов появились сообщения об изменении (сужении) полей зрения у больных, принимающих вигабатрин. Необратимое выпадение периферических полей зрения регистрировалось преимущественно у взрослых больных, и протекало субъективно бессимптомно в большинстве случаев [46]. Поэтому при приеме вигабатрина обязательно тестирование полей зрения больных [47]. Споры о целесообразности назначения вигабатрина детям про-

должаются [48]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 1998 г., но в настоящее время он не продается.

При лечении инфантильных спазмов также используют производные вальпроевой кислоты (депакин и др.), назначаемые детям в начальной дозе 20–30 мг/кг/сут с постепенным ее повышением (еженедельно) до достижения клинического эффекта, либо до появления выраженных побочных реакций. Максимальная доза препаратов вальпроевой кислоты достигает 200 мг/кг/сут, однако, по мнению некоторых авторов она может быть и выше [17].

При атипичных инфантильных спазмах при их сочетании с другими типами приступов – с парциальным компонентом, латерализацией и др., применяется комбинация вальпроатов с препаратами карбамазепинового ряда (финлепсин, тегретол, тимонил 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 вальпроевой кислоты с ламикталом (ламотриджином) в дозе 0,2–5 мг/кг/сут [30].

При резистентных к лечению формах эпилепсии у больных туберозным склерозом значительное урежение приступов может быть достигнуто посредством нейрохирургического вмешательства (резекция кортикального эпилептогенного клубня стереотаксическим методом или открытой краниотомии) [49].

Возможность развития специфических опухолевидных образований и истинных опухолей в центральной нервной системе и других органах ставит в каждом конкретном случае вопрос о целесообразности хирургического вмешательства или проведения радиационной терапии. Решение этого вопроса зависит от тяжести и степени выраженности функциональных нарушений у пациента. При наличии вентрикулярной обструкции проводится резекция внутрижелудочковых опухолей [2].

Проблема коррекции умственной отсталости у детей с туберозным склерозом чрезвычайно актуальна. Применение стимулирующей терапии и ноотропных препаратов у большинства больных противопоказано из-за судорожных приступов. Поэтому в основном усилия медиков направлены на адекватную нейропсихологическую реабилитацию [1].

Проблема профилактической вакцинации. До настоящего времени не утихают споры о том, провоцируют ли профилактические прививки против коклюша начало инфантильных спазмов у больных туберозным склерозом, предрасположенных к таким приступам [50]. Проведенные исследования, а также наблюдения M.R.Gomez (1988) продемонстрировали, что иммунизация против коклюша (вакциной АКДС) достоверно часто предшествует началу инфантильных спазмов у младенцев с туберозным склерозом (время между вакцинацией и появлением припадков – менее 24 ч). По этой причине профилактическую вакцинацию против коклюша таким детям лучше не проводить [8].

Весьма часто у пациентов могут наблюдаться лишь такие изолированные клинические симптомы, как adenoma sebaceum, ретикулярные гамартомы, adenoma sebaceum с внутримозговыми опухолями (но без судорог или интеллектуальной недостаточности), а также опухоли внутренних органов без вовлечения головного мозга [43]. При МРТ-скринировании здоровых родителей детей с туберозным склерозом

зом, лишь у 0,8% из них отмечались типичные МРТ-изменения, при этом отсутствовали какие-либо отклонения при физикальном осмотре [51]. По этой причине тщательный физикальный осмотр родителей не менее важен и обходится значительно дешевле, чем методы нейровизуализации.

Литература

- Nelson textbook of pediatrics. Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. 16th ed. Philadelphia-London: W.B.Saunders; 2000.
- Child Neurology. Menkes J.H., Sarnat H.B., eds. 16th ed. Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
- Kwiatkowski D.J. An index marker map of chromosome 9 provides strong evidence for positive interference. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1279–88.
- Hunt A., Lindenbaum R.H. Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. *J Med Genet* 1984; 21: 272–7.
- Калинина П.В., Гусев Е.И. Наследственные болезни метаболизма и факотомозы. М.: 1981: с. 128.
- Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Клиника, диагностика, лечение. *Вестник практической неврологии* 1998; 4: 228–41.
- Williams R., Taylor D. Tuberous sclerosis. *Sur Ophthalmol* 1985; 30: 143–54.
- Gomez M.R. Neurologic and psychiatric features. In: Tuberous sclerosis. Gomez M.R., ed. New York: Raven Press; 1988; 21–49.
- Tello R., Shakudo M., Kohno K. Meta-analysis of the relations between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 1998; 27: 131–8.
- Hass-Teller C., Rohrwacher F., Wiedemann P. Bilateral retinal tumours in a child. Tuberous sclerosis with retinal astrocytomas. *Ophthalmology* 1998; 95: 348–9.
- Dulac O., Plowin P., Jambaque J. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 747–56.
- Webb D.M., Fryer A.E., Osborne J.P. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 146–55.
- Cusami R., Dulac O., Diebler C. Lesions focales dans les spasmes infantiles. *Neurophysiol Clin* 1998; 18: 235–41.
- Curatolo P., Arpino C., Stazi M.A., et al. Risk factors for the co-occurrence of partial epilepsy, cerebral palsy and mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1995; 9: 776–82.
- Медведев М.И. Резистентные эпилептические синдромы раннего детского возраста. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 1998; 32.
- Ramelli C.P., Donati F., Kollar M., Remondo L., Vassella F. Rotatory seizures in a patient with tuberous sclerosis. *Epileptic Disorders* 1999; 1: 233–5.
- Медведев М.И., Алиханов А.А. Современные подходы к лечению инфантильных спазмов. *Вестник практической неврологии* 1996; 2: 96–100.
- Curatolo P. Tuberous sclerosis: relationships between clinical and EEG findings and magnetic resonance imaging. In: Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. R.Guerrini ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1996; 191–8.
- Gomez M.R. Tuberous sclerosis, early onset of seizures and mental subnormality: study of discordant monozygous twins. *Neurology* 1982; 32: 604–11.
- Алиханов А.А. Нейровизуализация в клинической диагностике эпилепсии у детей. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 1998; 34.
- Yamamoto N., Watanabe K., Negoro T., Matsumoto A., et al. Long-term prognosis of tuberous sclerosis with epilepsy in children. *Brain Develop* 1997; 9: 292–5.
- Borberg A. Clinical and genetic investigation into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis: contribution to elucidation of interrelationship and eugenics of the syndromes. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1951; 71: 211–39.
- Andermann F., Olivier A., Melanson D., et al. Epilepsy due to focal cortical dysplasia with microgyria and the forme fruste of tuberous sclerosis: a study of 15 cases. In: Advances in Epileptology. M.Dam, P.Wolf eds. New York: Raven Press; 1987; 35–8.
- Yoshida T., Nakagawa S.J., Tabata K., et al. A case of forme fruste of tuberous sclerosis having been treated as genuine epilepsy. *Rinsho-Shinkeigaku* 1994; 34: 925–7.
- Демушкина А.А. Электро-клинические и нейрорадиологические характеристики туберозного склероза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2000; 22.
- Bolton P.F., Griffiths P.D. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997; 349: 392–5.
- Hunt A., Dennis J. Psychiatric disorders among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 190–8.
- Gillberg J.C., Gillberg C., Ahlsen G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population based study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 50–6.
- Gutierrez G.C., Smalley S.L., Nanguey P.E. Autism in tuberous sclerosis complex. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 97–103.
- Темин П.А., Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. В кн.: «Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей». Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М.: Медицина; 2001; 288–312.
- Pampiglione G., Moynahan E.J. The tuberous sclerosis syndrome: clinical and EEG studies in 100 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 666–73.
- Kingsley D.P., Kendall B.E., Fits C.R. Tuberous sclerosis: a clinical-pathological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986; 28: 38–46.
- Alper J.C., Holmes J.B. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 58–68.
- Osborne J.P. Diagnosis of tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1423–5.
- Belozero J.M. Myocardial affection in patients with tuberous sclerosis and heart tumours. Myocardial color echocardiography coding. TSA International Research Symposium'96. UK: Bath; 1996; 30.
- Quek S.T., Yip W., Chang S.K., et al. Cardiac manifestation in tuberous sclerosis: a 10-year review. *Paediatr Chil Health* 1998; 34: 283–7.
- O'Callaghan F.J., Clarke A.C., Joffe H., et al. Tuberous sclerosis complex and Wolf-Parkinson-White syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 78: 159–62.
- Manchini J. Tuberous sclerosis and epilepsy: a retrospective analysis of 54 cases. *Epilepsia* 1995; 36(3): 235.
- Griffiths P.D., Martland T.R. Tuberous sclerosis complex: the role of neuroradiology. *Neuropediatrics* 1997; 28: 244–52.
- Truhan A.P., Filipek P.A. Magnetic resonance imaging. Its role in the neuroradiologic evaluations of neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber syndrome. *Arch Dermatol* 1993; 129: 219–26.
- Inoue Y. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1998; 20: 209–21.
- Martin N. Gadolinium-DTPA enhanced MR imaging in tuberous sclerosis. *Neuroradiology* 1990; 31: 492–7.
- Progress in tuberous sclerosis (editorial). *Lancet* 1990; 336: 598–9.
- Вольф К. Медикаментозное лечение эпилепсии. В кн.: «Диагностика и лечение эпилепсии у детей». Под ред. П.А.Темина, М.Ю.Никаноровой. М.–Можайск: Терра; 1997; 581–631.
- Chiron C. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389–95.
- Зенков Л.П. Лечение эпилепсии. Справочное руководство для врачей. М., 2001; 61–2.
- Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б. и соавт. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Мегреп; 2000; 39–40.
- Feeley M. Drug treatment of epilepsy. *Br Med J* 1999; 318: 106–9.
- Bebin E.M., Kelly P.J., Gomez M.R. Surgical treatment for epilepsy in cerebral tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1993; 111: 651–7.
- Goodman M., Lamm S.H., Bellaman M.H. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998; 16: 225–31.
- Roach E.S. Diagnosis and management of neurocutaneous syndromes. *Semin Neurol* 1988; 8: 83–96.
- Kwiatkowska J. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 703–7.
- Tuberous sclerosis complex. M.R.Gomez, J.R.Sampson, V.H.Whittemore, eds. 3d ed. Oxford New York-Oxford: University Press; 1999; P. 340.