Белая С.А., Лихачев С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В., Иванов С.А.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Belaya S., Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Kozyreva I., Ivanov S.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Эпидемиология туберозного склерозного комплекса в Республике Беларусь у пациентов в детском возрасте

Epidemiology of the Tuberous Sclerosis Complex in the Republic of Belarus in Pediatric Patients

Резюме

Введение. Туберозный склерозный комплекс (ТСК), туберозный склероз, болезнь Бурневилля, относится к нейрокожным синдромам с гамартмным поражением кожных покровов, центральной нервной системы, глаз, почек, сердца, легких и других органов, с аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-ной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Заболевание развивается в результате мутаций в генах – опухолевых супрессорах TSC2 или/и TSC1. ТСК относится к орфанной патологии. Заболеваемость ТСК оценивалась до 1980-х годов примерно от 1/100 000 до 1/200 000 человек; по современным данным, распространенность ТСК варьирует в зависимости от стран от 0,7 до 10,6 на 100 000 человек. В штате Миннесота заболеваемость ТСК в городе Рочестер с 1950 по 1982 г. составляла 0,56, в округе Олмстед – 0,28 на 100 000 человек. Эпидемиологическое исследование на острове Тайвань определило общую заболеваемость ТСК как 1,58 на 100 000 тайваньского населения с 1997 по 2010 г., первичная заболеваемость ТСК на Тайване – в пределах 0,15 на 100 000 человеко-лет. Согласно популяционным исследованиям в Великобритании, примерно у 1 из 12 000–14 000 детей в возрасте до 10 лет есть ТСК. Ежегодный уровень первичной заболеваемости ТСК в Германии оценивается как минимум как 1:17 785 живорождений.

Цель. Изучить первичную заболеваемость (ПЗ) и общую заболеваемость (ОЗ) ТСК в детском возрасте (с 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней) в Республике Беларусь в период с 01.01.2015 по 30.12.2019.

Материалы и методы. Была создана электронная база данных пациентов с ТСК, которая включает информацию о 87 пациентах, средний возраст на момент окончания исследования – 9 лет и 7 месяцев [1 месяц; 17 лет 11 месяцев 29 дней], из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Первичные сведения о пациентах с диагнозом ТСК были получены в результате запросов, отправленных врачам-педиатрам и детским неврологам г. Минска и регионов Республики Беларусь. В 35% случаев первично диагноз ТСК был верифицирован при обращении пациентов по поводу симптоматической эпилепсии в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.

Результаты. ОЗ ТСК в детском возрасте в Республике Беларусь составляет 3,77 (от 3,02 до 4,5) в расчете на 100 000 человек, среди девочек – 4,29 (от 3,45 до 5,07), среди мальчиков – 3,27 (от 2,61 до 3,95). ПЗ ТСК в республике составляет 0,48 (от 0,5 до 0,43) на 100 000 детского населения, ПЗ ТСК среди девочек – 0,42 (от 0,23 до 0,9), ПЗ ТСК среди мальчиков – 0,55 (от 0,32 до 0,76) на 100 000 детей каждого пола соответственно.

Заключение. Полученные данные коррелируют с результатами опубликованных исследований, проведенных в Германии и Великобритании, и отличаются от ОЗ ТСК и ПЗ ТСК населения Тайваня, что можно объяснить различиями в географическом расположении и исторически сложившимися традициями формирования семей в Юго-Восточном регионе.

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, общая заболеваемость, первичная заболеваемость.

Abstract

Introduction. Tuberous sclerosis complex (TSC), tuberous sclerosis, Bourneville's disease refers to neuro-cutaneous syndromes with hamartomic lesions of the skin, central nervous system, eyes, kidneys, heart, lungs and other organs, with an autosomal dominant type of inheritance with 100% penetrance and varying expressiveness. The disease develops as a result of mutations in the tumor suppressor genes TSC2 or/and TSC1. TSC refers to orphan diseases. The incidence of TSC was estimated until 1980 from about 1/100 000 to 1/200 000 people; according to modern data, the prevalence of TSC varies from 0.7 to 10.6 per 100 000 people depending on countries. In the state of Minnesota, the incidence of TSC from 1950 to 1982 in the city of Rochester was 0.56, in Olmsted County – 0.28 per 100 000 people. Epidemiological study on the island of Taiwan determined the total incidence of TSC of 1.58 per 100 000 Taiwanese population from 1997 to 2010; the primary incidence of TSC in Taiwan – in the range of 0.15 per 100 000 person-years. According to population studies in the UK, about 1 in 12 000–14 000 children under the age of 10 have TSC. The annual primary incidence of TSC in Germany is estimated at least 1:17 785 live births.

Purpose. To study the general morbidity (GM) and the primary morbidity (PM) of the tuberous sclerosis complex in childhood (from 0 to 17 years, 11 months, 29 days) in the Republic of Belarus in the period from 01.01.2015 to 30.12.2019.

Materials and methods. An electronic database of patients with TSC was created, which includes information about 87 patients. The average age at the end of the study was 9 years and 7 months [1 month; 17 years, 11 months, 29 days]. Among patients, 43 (49.43%) ones were boys and 44 (50.57%) were girls. Primary information about patients diagnosed with TSC was obtained as a result of requests sent to pediatricians and pediatric neurologists in Minsk and the regions of the Republic of Belarus. In 35% of cases, the primary diagnosis of TSC was verified when patients were treated for symptomatic epilepsy at the RNPC of Neurology and Neurosurgery.

Results. GM TSC in childhood in the Republic of Belarus is 3.77 (from 3.02 to 4.5) per 100 000 people; among girls – 4.29 (from 3.45 to 5.07), among boys – 3.27 (from 2.61 to 3.95). PM TSC in our republic is 0.48 (from 0.5 to 0.43) per 100 000 children; PM TSC among girls – 0.42 (from 0.23 to 0.9), PM TSC among boys – 0.55 (from 0.32 to 0.76) per 100 000 children of each sex, respectively.

Conclusion. The obtained data correlate with the results of the published studies conducted in Germany and the United Kingdom and differ from the GM and PM TSC of the population of Taiwan, which can be explained by the differences in geographical location and historical traditions of family formation in the south-eastern region.

Keywords: tuberous sclerosis complex, general morbidity, primary morbidity.

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склерозный комплекс (ТСК), или туберозный склероз (ТС), болезнь Бурневилля, относится к нейрокожным синдромам с гаммартонным поражением кожных покровов, центральной нервной системы, глаз, почек, сердца, легких и других органов, с аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-ной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [1–3].

ТСК является орфанным заболеванием, заболеваемость ТСК оценивалась до 1980-х годов примерно от 1/100 000 до 1/200 000 человек [4, 5]. По современным данным, распространенность ТСК варьирует в зависимости от стран от 0,7 до 10,6 на 100 000 человек, исходя из опубликованных исследований, включавших от 8 до 365 случаев в различных странах. Предполагается, что в мире от 1 до 2 миллионов пациентов с ТСК [6–9].

Наследственная природа ТСК и аутосомно-доминантный характер наследования были продемонстрированы P. Schuster в 1914 г., B.M. Gunter и L.S. Penrose в 1935 г., N.C. Nevin и W.G. Pearce в 1968 г. благодаря наблюдениям за семейными случаями ТСК в 2–3 поколениях [10]. В 1987 г. две группы исследователей – Fryer и соавторы и Northrup и соавторы – открыли расположенный на хромосоме 9q34 ген – опухолевый супрессор TSC1, в 1997 г. было выявлено, что он кодирует белок гамартин. В 1992 г. Kandt и соавторы идентифицировали на хромосоме 16p13 ген TSC2, который кодирует белок туберин (было доказано в 1993 г.) [10].

Туберин и гамартин у здоровых людей образуют функциональный белковый комплекс, являющийся негативным регулятором онкогенеза: в активном состоянии комплекс туберин – гамартин постоянно ингибирует универсальный, имеющийся во всех клетках организма, сигнальный путь mTOR (mammalian target of rapamycin). Путь mTOR – это внутриклеточный регулятор онкогенеза, центральным звеном которого является серин-треониновая киназа mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих. Система mTOR через биохимические реакции с поверхности клеток получает информацию о наличии глюкозы, аминокислот, жирных кислот, кислорода и других нутриентов во внеклеточном пространстве, контролирует синтез внутриклеточных белков и таким образом влияет на основные клеточные функции, такие как рост и пролиферация. У пациентов с ТСК утрата функции гена TSC1 или/и TSC2 приводит к избирательной активации каскада mTOR, что приводит к увеличению рибосомного белка S6, субстанции p70S6-киназы и 4E-BP1 (репрессор трансляции мРНК), которые усиливают рост клеток, способствуют цитомегалии, характерной для гамартом у пациентов с ТСК [11].

Основным элементом ТСК является гамартома (от древнегреческого ἀμάρτημα – «ошибка», «изъян» и -ωμα от οὐκωμα – «опухоль») – узловое доброкачественное опухолевидное новообразование, представляющее собой тканевую аномалию развития, которое состоит из тех же тканевых компонентов, что и орган, где она расположена, при этом отличается аномальным строением и степенью дифференцировки тканей. Термин был предложен в 1904 г. немецким патологоанатомом Е. Альбрехтом (Eugen Albrecht, 1872–1908 гг.) при описании дизэмбриоплазий печени [12].

Открытие генов TSC2 и TSC1 и доказательство их непосредственного участия в патогенезе ТСК позволили в современные диагностические критерии, сформулированные в 2012 г. Международной консенсусной конференцией по комплексному туберозному склерозу (International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference), внести независимый диагностический критерий для постановки безусловного диагноза – это обнаружение патогенных мутаций в генах TSC1 или/и TSC2 [13, 14]. У 85–90% людей с клиническим диагнозом ТСК выявляются патогенные

мутации в генах TSC1 или/и TSC2 [15]. У оставшихся 10–15% в ходе секвенирования ДНК следующего поколения (next generation DNA sequencing, NGS), высокопроизводительного секвенирования были выявлены мозаичные или интронные мутации в генах TSC1 или TSC2 в подавляющем большинстве [16].

При отсутствии возможности выполнить генетическую верификацию для постановки диагноза клинического ТСК используются комбинации больших и малых клинических признаков ТСК [17, 18].

К большим признакам относятся [17, 18]:

- гипопигментные пятна (≥ 3 , по крайней мере 5 мм в диаметре);
- ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на голове;
- фибромы дистальной фаланги (≥ 2);
- участок «шагреневой кожи»;
- множественные гамартомы сетчатки;
- кортикальные дисплазии в виде туберов и радиальных миграционных линий в белом веществе головного мозга;
- субэпендимальные узелки;
- субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА);
- рабдомиомы сердца;
- лимфангиолойомiomатоз легких (ЛАМ);
- ангиомиолипомы почек (≥ 2).

К малым признакам относятся [16, 17]:

- кожные поражения типа «конфетти»;
- углубления в зубной эмали (> 3);
- фибромы полости рта (≥ 2);
- ахроматические участки сетчатки;
- множественные кисты почек;
- внепочечные гамартомы.

Клинически достоверный ТСК формулируется при наличии 2 больших признаков или 1 большого и 2 и более малых признаков. Если у пациента есть 1 большой признак или 2 и более малых признака, то диагноз звучит как возможный ТСК [17, 18]. При наличии у пациента только ангиомиолипом почек и лимфангиолойомiomатоза легких диагноз ТСК неправомерен, так как в такой ситуации эти два симптома считаются 1 диагностическим критерием [17, 18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить первичную и общую заболеваемость ТСК в детском возрасте (с 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней) в Республике Беларусь и в ее регионах в период с 01.01.2015 по 30.12.2019.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения эпидемиологии ТСК в детском возрасте была создана электронная база данных пациентов с ТСК, проживающих на территории Беларуси. Она включает информацию о 87 пациентах, средний возраст на момент окончания исследования – 9 лет и 7 месяцев [1 месяц; 17 лет 11 месяцев 29 дней]; из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Частично первичные сведения о пациентах с диагнозом ТСК, включающие паспортные данные пациентов, возраст диагностирования и контактные телефоны родителей или других ответственных за

пациентов лиц, были получены в результате запросов, отправленных врачам-педиатрам и детским неврологам г. Минска и регионов Республики Беларусь. Более чем в 35% случаев первично диагноз ТСК был верифицирован при обращении пациентов по поводу симптоматической эпилепсии в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При создании электронной базы также были использованы данные пациентов, которые находятся на учете в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГиИ). Для анализа клинических особенностей ТСК в детском возрасте было проведено ретроспективное и проспективное обследование 87 пациентов.

Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности распределения [19, 20]. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна – Уитни (U-критерий) – для независимых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) – для зависимых групп, критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий) – для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера – для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (r_s) – для оценки взаимосвязи между показателями [19, 20]. Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала Ме (25%; 75%) [19, 20].

Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05 [19, 20]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10».

Для изучения основных эпидемиологических параметров ТСК была использована информация о численности населения республики, размещенная на официальном сайте Национального статистического комитета Республики Беларусь [21].

Основным предметом эпидемиологических исследований является заболеваемость. Заболеваемость какой-либо болезнью – это объективное явление, представленное всеми существующими (выявленными и невыявленными) случаями этой болезни в данное время и на данной территории [22].

При описании заболеваемости ТСК использовались следующие характеристики, однозначно определенные 5-м Комитетом экспертов ВОЗ в 1956 г. [23]:

1. Общая заболеваемость (ОЗ), которая рассчитывается по следующей формуле: число всех зарегистрированных случаев данного заболевания $\times$ 100 000 / среднегодовая численность населения.

2. Первичная заболеваемость (ПЗ) – для расчета этого показателя используется формула: число впервые в жизни зарегистрированных случаев данного заболевания $\times$ 100 000 / среднегодовая численность населения [24].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с диагнозом ТСК в Республике Беларусь, внесенных в электронную базу данных, в 97,7% случаев (85 пациентов) диагноз был сформулирован в соответствии с обновленными критериями как

клинически достоверный. При этом у каждого пациента при верификации диагноза использовались более 2 основных клинических признаков более 2 пораженных систем, в большинстве случаев были признаки поражения кожи и ЦНС. Был поставлен диагноз безусловного ТСК у 2 пациентов по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования и подтвержденный NGS, секвенированием по Сэнгеру при отсутствии диагностически значимых клинических критериев у пациентов. Из 13 (14,94%) обследованных пациентов с диагнозом клинически достоверного ТСК у 9 (10,34%) человек были выявлены патогенные мутации в гене TSC2, у 4 (4,59%) – в гене TSC2, у 2 (2,30%) пациентов диагностически значимых мутаций, характерных для ТСК, выявлено не было. Медиана возраста диагностики ТСК – 1 год и 4 месяца [6 месяцев; 6 лет и 1 месяц]. В 80,46% (70 человек) случаев – спорадическая форма ТСК, у 17 пациентов (19,54%) – семейные случаи.

Республика Беларусь (207,6 тыс. км²) расположена в Восточной Европе и в административном отношении состоит из 6 областей и столичного региона, на территории республики с 2015 по 2019 г. проживали 9490,2 тыс. человек, из них 1 839 760 детей – 946 213 мальчиков и 893 547 девочек (указанные цифры являются средними арифметическими за истекшие 5 лет) [21]. В таблице отражено количество пациентов, в том числе в зависимости от пола, в Республике Беларусь в указанный временной промежуток, отражены эпидемиологические показатели: общая заболеваемость ТСК, первичная заболеваемость ТСК среди пациентов детского возраста с 2015 по 2019 г.

Сводная таблица общей и первичной заболеваемости ТСК в Республике Беларусь в зависимости от пола с 2015 по 2019 год

Республика Беларусь									
Год	Дети от 0 до 17 лет	Дети / ТСК общая заболеваемость	Дети / ТСК первичная заболеваемость	Девочки от 0 до 17 лет	Девочки / ТСК общая заболеваемость	Девочки / ТСК первичная заболеваемость	Мальчики от 0 до 17 лет	Мальчики / ТСК общая заболеваемость	Мальчики / ТСК первичная заболеваемость
2019	1 868 329	84/4,50	8/0,43	907 458	46/5,07	5/0,55	960 871	38/3,95	4/0,42
2018	1 864 519	76/4,08	8/0,43	905 588	41/4,53	3/0,33	958 931	35/3,65	5/0,52
2017	1 852 224	70/3,78	8/0,43	899 589	38/4,22	1/0,11	952 635	32/3,36	7/0,73
2016	1 824 054	63/3,45	11/0,60	885 715	37/4,18	8/0,90	938 339	26/2,77	3/0,32
2015	1 789 677	54/3,02	9/0,50	869 385	30/3,45	2/0,23	920 292	24/2,61	7/0,76

Summary table of the general and primary morbidity of TSC in the Republic of Belarus, depending on gender, from 2015 to 2019

Republic of Belarus									
Year	Children from 0 to 17 years	Children / TSC general morbidity	Children / TSC primary morbidity	Girls from 0 to 17 years	Girls / TSC general morbidity	Girls / TSC primary morbidity	Boys from 0 to 17 years	Boys / TSC general morbidity	Boys / TSC primary morbidity
2019	1 868 329	84/4.50	8/0.43	907 458	46/5.07	5/0.55	960 871	38/3.95	4/0.42
2018	1 864 519	76/4.08	8/0.43	905 588	41/4.53	3/0.33	958 931	35/3.65	5/0.52
2017	1 852 224	70/3.78	8/0.43	899 589	38/4.22	1/0.11	952 635	32/3.36	7/0.73
2016	1 824 054	63/3.45	11/0.60	885 715	37/4.18	8/0.90	938 339	26/2.77	3/0.32
2015	1 789 677	54/3.02	9/0.50	869 385	30/3.45	2/0.23	920 292	24/2.61	7/0.76

ОЗ ТСК в этой группе населения в Республике Беларусь составляет 3,77 (от 3,02 до 4,5) в расчете на 100 000 человек, среди девочек – 4,29 (от 3,45 до 5,07), среди мальчиков – 3,27 (от 2,61 до 3,95), эти данные отражены на диаграмме на рис. 1.

ПЗ ТСК в республике составляет 0,48 (от 0,5 до 0,43) на 100 000 детского населения, ПЗ ТСК среди девочек – 0,42 (от 0,23 до 0,9), ПЗ ТСК среди мальчиков – 0,55 (от 0,32 до 0,76) на 100 000 детей каждого пола соответственно, что проиллюстрировано на рис. 2.

Рис. 1. Общая заболеваемость ТСК в Республике Беларусь

Fig. 1. General morbidity of TSC in the Republic of Belarus

Рис. 2. Первичная заболеваемость ТСК в Республике Беларусь

Fig. 2. Primary morbidity of TSC in the Republic of Belarus

В столичном регионе в период с 2015 по 2019 г. зарегистрированы в среднем за год 358 575 детей, из них 174 824 девочки и 183 751 мальчик. Значительный вклад жителей г. Минска в показатели заболеваемости (ОЗ ТСК у детей составляет 5,91 (от 5,59 до 6,19), среди девочек – 8,12 (от 7,84 до 8,36), среди мальчиков – 3,80 (от 3,44 до 4,2) на 100 000 населения, ПЗ ТСК в городе – 0,34 (от 0,27 до 0,57) на 100 000 детского населения, ПЗ ТСК среди девочек – 0,23 (от 0 до 0,58), ПЗ ТСК среди мальчиков – 0,44 (от 0 до 0,57)), вероятно, обусловлен большей доступностью специализированной медицинской помощи, лучшими диагностическими возможностями города и миграционными потоками населения. ОЗ ТСК и ПЗ ТСК в г. Минске отражены на рис. 3 и рис. 4.

Рис. 3. Общая заболеваемость ТСК в г. Минске

Fig. 3. General morbidity of TSC in Minsk

Рис. 4. Первичная заболеваемость ТСК в г. Минске

Fig. 4. Primary morbidity of TSC in Minsk

В 6 регионах Республики Беларусь, за исключением столичного, по данным «Демографического ежегодника Республики Беларусь, 2019», проживают 798 611 девочек и 723 121 мальчик [21]. ОЗ ТСК за изучаемый период в регионах в среднем равна 3,31, колеблется от 0,98 до 5,26 на 100 тыс. детского населения; среди девочек – 3,17 (от 1,1 до 5,79), среди мальчиков – 2,88 (от 0,94 до 4,76). ПЗ ТСК за 2015–2019 гг. в областях Республики Беларусь составляет 0,53 (от 0,34 до 1,94) на 100 тыс. детского населения, среди девочек – 0,45 (от 0,7 до 2,21), среди мальчиков – 0,60 (от 0,66 до 3,78). ОЗ ТСК и ПЗ ТСК среди пациентов детского возраста в регионах республики и в столице отображены на рис. 5 и рис. 6 соответственно.

Самые высокие цифры ОЗ ТСК (за исключением столичного региона) – 4,63 и 4,32 – в Могилевской и Гомельской областях соответственно, самая низкая ОЗ ТСК (1,82) – в Гродненской области. Средняя ПЗ ТСК 0,34 в г. Минске – это самая низкая заболеваемость в Республике Беларусь за изученный период, ПЗ 0,67 в Витебской области и 0,62 в Брестском регионе – самые высокие показатели в Республике Беларусь.

Расчет достоверности полученных показателей невозможен из-за ограниченного времени наблюдения (с 2015 по 2019 г.) за этой группой населения в Республике Беларусь.

Хотелось бы отметить увеличение количества пациентов с диагнозом ТСК среди детей в нашей стране с 54 до 84 (3 пациента перешли в категорию взрослых) с 2015 по 2019 г. в связи с усовершенствованием методов диагностики в Республике Беларусь, позволяющих выявлять трудно диагностируемые случаи заболевания. Прежде всего это связано с оснащением всех регионов МРТ-аппаратурой мощностью более

Рис. 5. Общая заболеваемость ТСК в регионах Республики Беларусь

Fig. 5. General morbidity of TSC in the regions of the Republic of Belarus

Рис. 6. Первичная заболеваемость ТСК в регионах Республики Беларусь

Fig. 6. Primary morbidity of TSC in the regions of the Republic of Belarus

1 ТСЛ, в г. Минске с 2012 г. возможно обследование детей на аппарате мощностью 3 ТСЛ по эпилептической программе в условиях общей седации, что значительно повысило диагностические возможности в плане верификации патологических признаков ТСК в ЦНС у детей, в том числе в возрасте до 3 лет, и/или у пациентов с особенностями поведения и психо-речевого развития. Оснащение кабинетов ультразвуковой диагностики в регионах республики современным оборудованием экспертного класса, знание специалистами признаков ТСК при поражении внутренних органов и глазного яблока улучшили диагностические возможности этого орфанного заболевания в Беларуси. Популяризация знаний о современных диагностических критериях ТСК среди врачей позволила диагностировать это заболевание в раннем детском возрасте и улучшить качество диспансерного наблюдения за этой группой населения.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования ТСК достаточно редки, исходя из доступных опубликованных материалов. В медицинской литературе есть данные о двух небольших эпидемиологических исследованиях, выполненных в Миннесоте (США), где была оценена первичная заболеваемость ТСК как 0,28–0,56 на 100 000 человеко-лет (PY) на основе наблюдения <12 пациентов. Одно исследование было проведено в городе Рочестер, где, исходя из 8 случаев ТСК, за которыми наблюдали с 1950 по 1982 г., сообщили о заболеваемости 0,56 на 100 000 PY [25]. В другом

исследовании, выполненном в округе Олмстед, сообщили о заболеваемости 0,28 на 100 000 человеко-лет на основе 12 случаев наблюдения с 1950 по 1989 г. [26].

Крупное эпидемиологическое исследование ТСК на острове Тайвань определило общую заболеваемость ТСК 1,58 на 100 000 среди тайваньского населения с 1997 по 2010 г. исходя из выявленных 365 случаев ТСК к 2010 г. ОЗ ТСК увеличилась с 0,04 на 100 000 населения Тайваня в 1997 г. до 1,58 на 100 000 в 2010 г. В 2010 г. ОЗ ТСК среди мужчин и женщин были схожи – 1,59 на 100 000 человеко-лет и 1,56 на 100 000 человеко-лет соответственно. В этом исследовании с использованием продольной базы данных по здравоохранению Тайваня, где был верифицирован 471 пациент с ТСК, удалось определить ПЗ ТСК на Тайване в пределах 0,15 на 100 000 человеко-лет [27]. Hong и соавторы, проводившие данное эпидемиологическое исследование, отметили постоянную тенденцию в виде выявления 20–60 новых случаев ТСК в год среди населения Тайваня. Авторы объясняют эту тенденцию улучшением осведомленности медицинского персонала страны о ТСК и улучшением диагностической базы на Тайване. Невысокие цифры ОЗ авторы связывают с нетяжелым клиническим фенотипом, характерным для населения, и приверженностью людей к помощи традиционной китайской медицины [27].

Согласно популяционным исследованиям в Великобритании, примерно у 1 из 12 000–14 000 детей в возрасте до 10 лет есть ТСК [28–31]. По данным продольного исследования, ретроспективно были идентифицированы с 1987 по 2013 г. 334 пациента с ТСК в базе данных исследований клинической практики (Clinical Practice Research Datalink (CPRD)) и в связанной с этой базой статистике больничных эпизодов (Hospital Episodes Statistics (CPRD-HES)), а также из Регистра смертности Управления национальной статистики (The Office of National Statistics, ONS) в соответствии с обновленными критериями 2012 г. Средний возраст пациентов в когорте – 30,3 года [6, 18], из них 53% женского пола и 47% – мужского, возраст верификации диагноза ТСК – 3,2 года [2, 4], в когорте было 29% педиатрических пациентов. Оценочная распространенность диагностированных ТСК в популяции – 1/20 000, с учетом недиагностированных случаев – 1/11 000 среди населения [28].

Ebrahimi-Fakhari и соавторы в 2018 г. опубликовали данные проспективного национального эпиднадзорного исследования, которое проводилось с 1 марта 2015 г. по 28 февраля 2017 г. в Германии, куда были включены 86 пациентов в возрасте до 18 лет с впервые установленным диагнозом достоверного или возможного ТСК в соответствии с обновленными критериями 2012 г. [32]. Из них было 48 мальчиков (55,8%) и 38 девочек (44,2%). Основываясь на выводах авторов, можно заключить, что ежегодный уровень первичной заболеваемости ТСК в Германии оценивается как минимум как 1:17 785 живорождений, однако с поправкой на занижение данных с использованием данных из предыдущих анализов оценочная частота определенных или возможных ТСК составляет примерно 1:6,760–1:13,520 живорождений в Германии [32].

Из включенных в исследование 73,3% пациентов был поставлен клинически достоверный диагноз ТСК в среднем возрасте 6 месяцев жизни (диапазон от 5 месяцев интранатального периода до 16 лет и 5 месяцев жизни), 26,7% детей наблюдались с диагнозом возможного ТСК

с 3 месяцев жизни. Средний возраст диагностирования в данном исследовании, при исключении пациентов, выявленных пренатально, составил 11 месяцев с диапазоном от 0 до 16 лет 5 месяцев [32].

В Республике Беларусь эпидемиологическое исследование ТСК не проводилось.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые выполнено эпидемиологическое популяционное исследование ТСК у пациентов в детском возрасте, проживающих на территории Республики Беларусь, установлены ОЗ и ПЗ ТСК в республике и в ее регионах. ОЗ ТСК в этой группе населения составляет 3,77 (от 3,02 до 4,5) в расчете на 100 000 человек, среди девочек – 4,29 (от 3,45 до 5,07), среди мальчиков – 3,27 (от 2,61 до 3,95). ПЗ ТСК в республике составляет 0,48 (от 0,5 до 0,43) на 100 000 детского населения, ПЗ ТСК среди девочек – 0,42 (от 0,23 до 0,9), ПЗ ТСК среди мальчиков – 0,55 (от 0,32 до 0,76) на 100 000 детей каждого пола соответственно.

Полученные данные коррелируют с результатами опубликованных исследований, проведенных в Германии и Великобритании, и отличаются от ОЗ ТСК и ПЗ ТСК населения Тайваня, что можно объяснить различиями в географическом расположении и исторически сложившимися традициями формирования семей в Юго-Восточном регионе.

Основными элементами ранней диагностики ТСК являются:

1. Достаточный уровень оснащенности медицинских учреждений современным диагностическим оборудованием.
2. Доступность исследований для пациентов детского возраста и с особенностями психо-речевого развития и поведения.
3. Наличие у медицинского персонала знаний об орфанной патологии.
4. Формулировка диагноза «возможный туберозный склерозный комплекс», которая практически не применяется в Республике Беларусь, способствует более пристальному наблюдению медицинскими работниками за пациентом и выявлению в дальнейшем возрастзависимых критериев со стороны различных органов и систем, позволяющих или верифицировать клинически достоверный ТСК, или исключить эту патологию у пациента. Нельзя не отметить, что это будет способствовать некоторой гипердиагностике ТСК среди детей и значительной стрессовой ситуации в семье пациента, поэтому при постановке такого диагноза нужно проявить максимум деликатности и предоставить родителям полноценную информацию о заболевании и о возможных методах диагностики, в том числе о генетической верификации ТСК.

Вклад авторов: составление базы данных пациентов с туберозным склерозным комплексом в Республике Беларусь в детском возрасте с 2015 по 2019 г., статистическая обработка, анализ, выводы, оформление статьи – Белая С.А.; редактирование статьи, выводов – Лихачев С.А.; редактирование резюме – Куликова С.Л.; оформление статьи, статистическая обработка данных – Зайцев И.И.; помощь в составлении базы данных – Козырева И.В., Иванов С.А.

Authors' contribution: compilation of a database of patients with tuberous sclerosis complex in the Republic of Belarus in childhood from

2015 to 2019, statistical processing, analysis, conclusions, article design – Belaya S.; editing of the article, conclusions – Likhachev S.; abstract editing – Kulikova S.; paper design, statistical data processing – Zaitsev I.; assistance in compiling the database – Kozyreva I., Ivanov S.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aikardi Z. (2011) Tuberоzний skleroz [Tuberous sclerosis]. *Zabolevaniya nervnoy sistemi u detei* [Diseases of the nervous system in children]. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119. (in Russian)
2. Petruhin A. (2008) Tuberоzний skleroz [Tuberous sclerosis]. *Klinicheskaya detskaya neurologiya* [Clinical pediatric neurology]. Moscow: Publishing House "Medicine", pp. 532–540. (in Russian)
3. Muhin K., Petruhin A., Holin A. (2011) Tuberоzний skleroz [Tuberous sclerosis]. *Epilepticheskie entsefalopatii i shozhie sindromy u detei* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: ArtServisLtd, pp. 176–222. (in Russian)
4. Stevenson A., Fischer O. (1956) Frequency of epiloia in Northern Ireland. *Br J Prev Soc Med*, no 10, pp. 134–135.
5. Nevin N., Pearce W. (1968) Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis. *J Med Genet*, no 5, pp. 273–280.
6. Hong C.H., Darling T.N., Lee C.-H. (2009) Prevalence of tuberous sclerosis complex in Taiwan: a national population-based study. *Neuroepidemiology*, no 33, pp. 335–41.
7. Devlin L.A., Shepherd C.H., Crawford H. (2006) Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol*, no 48, pp. 495–9.
8. Ahlsen G., Gillberg I.C., Lindblom R. (1994) Tuberous sclerosis in Western Sweden. A population study of cases with early childhood onset. *Arch Neurol*, no 51, pp. 76–81.
9. O'Callaghan F.J., Shiell A.W., Osborne J.P. (1998) Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*, no 351, p. 1490.
10. Dorofeeva M. (2012) *Tuberоzний skleroz* [Tuberous sclerosis]. Moscow: Izdatel'stvo Practical medicine, pp. 1–240. (in Russian)
11. Farach L.S., Pearson D.A., Woodhouse J.P., Schraw J.M., Sahin M., Krueger D.A., Wu J.Y., Bebin E.M., Lupo Ph.J., Kit Sing Au, Northrup H. (2019) Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatr Neurol*, no 96, pp. 58–63. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.003
12. Semashko N.A. (1929) *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Gamartoma, gamartiya, gamartoblastoma* [Great Medical Encyclopedia. Hamartoma, Hamartia, Hamartoblastoma]. Moscow: Soviet Encyclopedia, no 6, pp. 697–698. (in Russian)
13. Curatolo P., Moavero R., Petrus J. de Vries (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurology*, vol. 14, pp. 733–45.
14. Dorofeeva M., Saharova O. (2012) Put' signal'noi peredachi PI3K/Akt/mTOR – kak mishaen'patogeneticheskoi terapii rasseyannogo skleroza [The path of signal transmission PI3K/Akt/mTOR as a target of pathogenetic therapy of multiple sclerosis]. *Medical advice*, no 1, pp. 91–100.
15. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. (2008) Tuberous sclerosis. *Lancet*, vol. 372, pp. 68–657.
16. Tyburczy M.E., Dies K.A., Glass J., Camposano S., Chekaluk Y., Thorner A.R., Lin L., Krueger D., Franz D.N., Thiele E.A. (2015) Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with No mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet*, no 11:e1005637. doi: 10.1371/journal.pgen.1005637
17. Curatolo P., Moavero R., Petrus J. de Vries (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurology*, vol. 14, pp. 733–45.
18. Dorofeeva M., Saharova O. (2012) Put' signal'noi peredachi PI3K/Akt/mTOR – kak mishaen'patogeneticheskoi terapii rasseyannogo skleroza [The path of signal transmission PI3K/Akt/mTOR as a target of pathogenetic therapy of multiple sclerosis]. *Medical advice*, no 1, pp. 91–100.
19. Glantz S. (1998) *Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl.* [Medical and biological statistics: trans. from English]. Moscow: Practice, p. 459. (in Russian)
20. Rebrova O.Yu. (2002) *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera, p. 312. (in Russian)
21. (2019) *Natsional'nyy statisticheskiy komitet Respubliki Belarus'. Demograficheskiy yezhegodnik Respubliki Belarus'* [National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Demographic Yearbook of the Republic of Belarus]. Available at: <https://www.belstat.gov.by/>.
22. Pokrovsky V.I., Briko N.I. (2017) *Obshchaya epidemiologiya s osnovami dokazatel'noy meditsiny* [General Epidemiology with the Basics of Evidence-Based Medicine]. Moscow, publishing group "GEOTAR-Media". (in Russian)
23. Albitsky V.A., Modestov A.A., Bondar V.I., Volkov I.M., Kosova S.A. (2010) K voprosu o ispol'zovanii definitsiy zabolevayemosti pri provedenii nauchnykh issledovaniy [On the use of definitions of morbidity in scientific research]. *Electronic scientific journal "Systemic integration in healthcare"*, no 2 (8).
24. «Ob utverzhdenii primernogo Perechnya osnovnykh indikatorov zdravookhraneniya i zdorov'ya naseleniya i metodik ikh rascheta» [“On approval of the approximate List of main indicators of public health and methods of their calculation”]. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated March 25, 2019 No 363.
25. Wiederholt W.C., Gomez M.R., Kurland L.T. (1950) Incidence and prevalence of tuberous sclerosis in Rochester, Minnesota, through 1982. *Neurology*, no 35, pp. 600–3.
26. Shepherd C.W., Beard C.M., Gomez M.R. (1991) Tuberous sclerosis complex in Olmsted County, Minnesota, 1950–1989. *Arch Neurol*, no 48, pp. 400–1.
27. Hong C.-H., Tu H.-P., Lin J.-R., Lee C.-H. (2016) An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997–2010). *British J Dermatology*, no 174, pp. 1184–1185. doi: 10.1111/bjd.14415
28. Kingswood Ch., Bolton P., Crawford P., Harland Ch., Johnson S., Sampson J., Shepherd Ch., Spink J., Demuth D., Lucchese L., Nasuti P., Gray E., Pinnegar A., Magestro M. (2016) The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol*, no 20 (2), pp. 296–308. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.11.011
29. O'Callaghan F.J., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N. (1998) Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*, no 351, p. 1490.
30. Sampson J., Scallan S., Stephenson J., Mann L., Connor J. (1989) Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet*, no 26, pp. 28–31.
31. Webb D., Clarke A., Fryer A., Osborne J. (1996) The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol*, no 135, pp. 1–5.
32. Ebrahimi-Fakhari D., Mann Lilian Lisa, Graf N., von Kries R., Heinrich B., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M., Meyer S. (2018) Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*, no 13. doi: 10.1186/s13023-018-0870-y.

Подана/Submitted: 05.07.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: bela.sveta@mail.ru