DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.4.048>
УДК 61-616.8-056.76

Белая С.А., Лихачев С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Belaya S., Likhachev S., Kulikova S., Zaitsev I., Kozyreva I.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Поражение нервной системы, ассоциированное с ТСК, в детском возрасте. Собственные наблюдения

A Lesion of the Nervous System Associated
with TSC in Childhood. Own Observations

Резюме

Введение. Туберозный склерозный комплекс (ТСК) – это нейрокожный синдром, характеризуется поражением центральной нервной системы, кожи, глаз, почек, сердца, легких и других органов гамартомами. ТСК относится к генетической патологии, которая развивается из-за нарушения функций генов опухолевых супрессоров TSC1 или/и TSC2 с образованием аномального белкового комплекса туберин – гамартин и последующим формированием гамартром в различных органах и тканях пациента, характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-ной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью.

Цель. Изучить признаки поражения ЦНС, ассоциированные с ТСК, у детей (от 0 до 18 лет) в Республике Беларусь в период с 01.01.2015 по 31.12.2019, их корреляцию с возрастом диагностирования заболевания, особенности времени выявления церебральных поражений при спорадической и семейной формах.

Материалы и методы. Была создана электронная база данных пациентов с ТСК, которая включает информацию о 87 пациентах. Диагноз был верифицирован в соответствии с обновленными критериями 2012 г.

В базе – 85 пациентов с диагнозом клинически достоверного ТСК, из них патология генетически подтверждена у 13 человек, и 2 человека с диагнозом безусловного ТСК без клинических признаков заболевания.

Средний возраст пациентов на момент окончания исследования составлял 9 лет и 7 месяцев [1 месяц, 17 лет 11 месяцев 29 дней]. Из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Медиана возраста диагностики ТСК – 1 год и 4 месяца [6 месяцев, 6 лет и 1 месяц].

У 80,46% (70 человек) спорадическая форма ТСК, средний возраст 9 лет и 6 месяцев, у 17 пациентов (19,54%) – семейные случаи, средний возраст 12 лет и 5 месяцев.

Результаты. Туберы были выявлены у 93% мальчиков, Ме возраста обнаружения 1 год 5 месяцев [6 месяцев, 7 лет 5 месяцев], у 95,5% девочек, Ме 1 год 4 месяца [6 месяцев, 3 года 4 месяца], без значимых отличий для пола по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера. В 94,05% случаев было отмечено наличие клубней в 2 полушариях, в 5,95% – в одном полушарии головного мозга.

СУ были идентифицированы в 80,5% случаев, Ме возраста обнаружения 1 год 1 месяц [6 месяцев, 3 года и 6 месяцев], у 74,4% мальчиков, Ме 1 год 1 месяц [4 месяца, 5 лет и 3 месяца], у 86,4% девочек, Ме 1 год 1 месяц [6 месяцев, 3 года], без значимых отличий для пола.

СЭГА были определены у 28,7% пациентов, Ме возраста выявления 9 лет [3 года и 2 месяца, 11 лет и 8 месяцев], у 20,9% мальчиков, Ме 8 лет и 1 месяц [9 месяцев, 12 лет и 11 месяцев], у 36,4% девочек, Ме 9 лет [4 года 1 месяц, 11 лет], без значимых отличий для пола.

Выводы. У пациентов детского возраста с ТСК, проживающих в Беларуси, впервые изучена эпидемиология церебральных клинических критериев и признаков ТСК в глазном яблоке. Определена корреляция между временем выявления туберов, СУ и возрастом диагностирования ТСК. Изучены особенности неврологических проявлений при отягощенном семейном анамнезе и спорадической форме, причины поздней диагностики ТСК.

Сведения о возрасте выявления туберов, СУ и СЭГА, с учетом пола пациентов, у детей с ТСК в Республике Беларусь в основном коррелируют с результатами исследований, опубликованными в медицинской литературе.

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, туберы, радиальные линии миграции, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, астроцитарные гамартомы сетчатки.

Abstract

Introduction. Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neuro-cutaneous syndrome characterized by lesions of the central nervous system, skin, eyes, kidneys, heart, lungs and other organs with hamartomas. TSC refers to a genetic pathology that develops due to a violation of the functions of the tumor suppressor genes TSC1 or/and TSC2 with the formation of an abnormal protein complex tuberin – hamartin and subsequent formation of hamart in various organs and tissues of the patient, characterized by an autosomal dominant type of inheritance with 100% penetrance and varying expressiveness. TSC refers to organ pathology.

Purpose. To study the signs of CNS lesions associated with TSC in children (from 0 to 18 years) in the Republic of Belarus in the period from 01.01.2015 to 31.12.2019, their correlation with the age of diagnosis of the disease, features of the time of detection of cerebral lesions in sporadic and familial forms.

Materials and methods. An electronic database of patients with TSC was created, which includes information about 87 patients. The diagnosis was verified in accordance with the updated criteria of 2012.

There are 85 patients in the database with a diagnosis of clinically reliable TSC, of which pathology is genetically confirmed in 13 people, and 2 people with a diagnosis of unconditional TSC without clinical signs of the disease.

The average age of patients at the end of the study was 9 years and 7 months [1 month; 17 years, 11 months, 29 days]. Of these, 43 (49.43%) are boys and 44 (50.57%) are girls. Median age of diagnosis of TSC is 1 year and 4 months [6 months, 6 years and 1 month].

80.46% (70 people) have a sporadic form of TSC, the average age is 9 years and 6 months, 17 patients (19.54%) have family cases, the average age is 12 years and 5 months.

Results. Tubers were detected in 93% of boys, lu detection age 1 year 5 months [6 months, 7 years 5 months], in 95.5% of girls, lu 1 year 4 months [6 months, 3 years 4 months], without significant differences for gender according to the Mann – Whitney criterion and the exact Fisher criterion. In 94.05% of cases, the presence of tubers was noted in 2 hemispheres, in 5.95% – in one hemisphere of the brain. SU was identified in 80.5% of cases, lu detection age 1 year 1 month [6 months, 3 years and 6 months], in 74.4% of boys, lu 1 year 1 month [4 months, 5 years and 3 months], in 86.4% of girls, lu 1 year 1 month [6 months, 3 years], without significant differences for gender. SEGA was determined in 28.7% of patients, lu age of detection 9 years [3 years and 2 months, 11 years and 8 months], in 20.9% of boys, lu 8 years and 1 month [9 months, 12 years and 11 months], in 36.4% of girls, lu 9 years [4 years 1 month, 11 years], without significant differences for gender. A high correlation was revealed between the age of diagnosis of tubers, subependymal nodes and TSC in

patients. These data are explained by the presence in the study of 93% of children with focal epilepsy, in which neuroimaging is mandatory, as well as by the fact that signs of TSC in the central nervous system are verified from birth and in utero, clinical criteria from other organs are age-dependent.

Conclusions. Epidemiology of cerebral clinical criteria and signs of TSC in the eyeball was studied for the first time in children with TSC living in Belarus. The correlation between the time of detection of tubers, SU and the age of diagnosis of TSC was determined. The features of neurological manifestations with a burdened family history and sporadic form, the causes of late diagnosis of TSC were studied.

Data on the age of detection of tubers, SU and SEGA, taking into account the gender of patients, in children with TSC in the Republic of Belarus, mainly correlate with the results of researchers published in the medical literature.

Keywords: tuberous sclerotic complex, tubers, radial migration lines, subependimal nodes, subependimal giant cell astrocytoma, astrocytic retinal hamartomas.

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склерозный комплекс (ТСК), или туберозный склероз (ТС), болезнь Бурневилля, относится к нейрокожным синдромам, характеризуется поражением центральной нервной системы (ЦНС), кожного покрова, глаз, почек, сердца, легких и других органов гамартомами [1].

Гамартома – это узловое доброкачественное опухолевидное новообразование, тканевая аномалия развития, которая состоит из тех же компонентов тканей, что и орган, где она расположена, при этом отличается аномальным строением и степенью дифференцировки [2]. Термин был предложен в 1904 г. немецким патологоанатомом Е. Альбрехтом [2].

ТСК относится к генетической патологии, которая развивается из-за нарушения функций генов опухолевых супрессоров TSC1 или/и TSC2 с образованием аномального белкового комплекса туберин – гамартин и последующим формированием гамартом в различных органах и тканях пациента. Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования со 100%-ной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью [1].

ТСК – это орфанное заболевание с распространенностью 1:14 000–1:25 000 населения [1]. В Республике Беларусь в детском возрасте общая заболеваемость (prevalence) ТСК составляет 3,77 в расчете на 100 000 человек, первичная заболеваемость (incidence) – 0,48 на 100 000 человек (была изучена в период с 01.01.2015 по 31.12.2019) [3].

Туберы, субэпендимальные узлы (СУ) и субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы (СЭГА) относятся к проявлениям ТСК в центральной нервной системе (ЦНС). По данным разных исследователей, туберы при ТСК встречаются в 51,5–82,2% случаев, субэпендимальные узлы и СЭГА – у 47,7–78,2% и 5,8–19,6% пациентов соответственно [4–7]. Обычно у одного пациента присутствуют и туберы, и СУ по данным нейровизуализации.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить признаки поражения ЦНС, ассоциированные с ТСК, у детей (от 0 до 18 лет) в Республике Беларусь в период с 01.01.2015 по

31.12.2019, их корреляцию с возрастом диагностирования заболевания, особенности времени выявления церебральных поражений при спорадической и семейной формах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения признаков поражения ЦНС, ассоциированных с ТСК, в детском возрасте была создана электронная база пациентов с ТСК, проживающих на территории Беларуси. В ней имеется информация о 87 пациентах.

Диагноз ставили в соответствии с обновленными критериями 2012 г., которые были рекомендованы Международной консенсусной конференцией по туберозному склерозному комплексу (International Tuberosus Sclerosis Complex Consensus Conference) [4].

При выявлении патогенетических мутаций в генах TSC1 или/и TSC2 диагностировался безусловный ТСК.

При отсутствии возможности проведения генетического исследования или при его отрицательном результате использовались клинические критерии [4].

Клинически достоверный ТСК формулировался при наличии 2 основных (больших) признаков или 1 большого и 2 и более малых (второстепенных) признаков [4].

У пациентов при верификации диагноза использовались 2 и более основных клинических признака 2 и более пораженных систем, в большинстве случаев были признаки поражения кожи и ЦНС.

В базе были 85 пациентов с диагнозом клинически достоверного ТСК, из них патология генетически верифицирована у 12 человек, и 2 человека с диагнозом безусловного ТСК без клинических признаков заболевания.

Средний возраст пациентов на момент окончания исследования составлял 9 лет и 7 месяцев [1 месяц, 17 лет 11 месяцев 29 дней]. Из них 43 (49,43%) мальчика и 44 (50,57%) девочки. Медиана возраста диагностики ТСК составила 1 год и 4 месяца [6 месяцев, 6 лет и 1 месяц].

У 80,46% (70 человек) была спорадическая форма ТСК, средний возраст 9 лет и 6 месяцев, у 17 пациентов (19,54%) – семейные случаи, средний возраст 12 лет и 5 месяцев.

Часть первичных сведений о пациентах с ТСК была получена в результате запросов, отправленных врачам-педиатрам и детским неврологам г. Минска и регионов Республики Беларусь. Более чем в 35% случаев первичный диагноз ТСК был установлен при обращении пациентов по поводу симптоматической эпилепсии в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. При создании электронной базы также были использованы данные пациентов, которые состоят на учете в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИИ).

Для анализа клинических особенностей ТСК в ЦНС в детском возрасте было проведено ретроспективное и проспективное обследование 87 пациентов.

Для верификации признаков ТСК в ЦНС были выполнены МРТ-исследования головного мозга с напряженностью магнитного поля 3 тесла (Тл) и/или 1,5 Тл. МР-идентификация осуществлялась в соответствии с рекомендациями специалистов Международной противозлептической лиги [8, 9].

Участки повышенной интенсивности сигнала в области коры и подкорковых зон полушарий головного мозга на T2-взвешенных или T2 FLAIR (режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости) изображениях врачом-радиологом идентифицировались как туберы.

МР-характеристика туберов включала все признаки, характерные для фокальных кортикальных дисплазий (ФКД): увеличенную толщину коры по сравнению со здоровой окружающей тканью, извилины и бороздки с аномально большими или маленькими складками, размытую границу между серым и белым веществом.

Радиальные линии миграции на МРТ выглядели в виде линий аномального сигнала, соответствующего по характеристикам сигналу от серого вещества, который распространяется от коры до латеральной стенки бокового желудочка.

При выполнении МРТ СУ имели характеристики, отличные от коры головного мозга, а также было накопление контрастного вещества в большинстве случаев при отсутствии кальцификации, и СУ были ориентированы перпендикулярно стенкам желудочка.

Традиционно при описании признаков ТСК в ЦНС авторы характеризуют признаки поражения глазного яблока. Это связано с идентичной гистологической структурой СЭГА и астроцитарных гамартом сетчатки (АГС) у пациентов с ТСК.

Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, 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) – для оценки взаимосвязи между показателями [10, 11]. Результаты представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала Me (25%; 75%) [10, 11]. Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принято за 0,05 [10, 11]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10», лицензия STA999K347156-W.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клубни и радиальные линии миграции у пациентов с ТСК

Клубни (tubers) – это фокальные, чаще множественные, пороки развития головного мозга у пациентов с ТСК, находятся в коре и подкорковых зонах больших полушарий головного мозга и мозжечка. Относятся к ФКД IIb типа [8], являются одними из наиболее часто встречаемых основных клинических диагностических критериев ТСК в ЦНС. У плода клубни могут быть верифицированы с 19–21-й недели гестации при помощи ультрасонографии и/или МРТ головного мозга, к 36-й неделе имеют клеточный состав, соответствующий антенатальному периоду, и наиболее точно определяются при нейровизуализации [12]. Интерес исследователей к туберам объясняется тем, что согласно современным представлениям эти образования и перитуберальная зона являются местом

инициации эпилептических припадков и причиной неврологических и психиатрических проявлений ТСК у пациентов. Туберы и линии миграции у пациентов с ТСК на МРТ головного мозга изображены на рис. 1.

В группе обследованных пациентов туберы были выявлены во время проведения МРТ у 93% мальчиков, Ме возраста обнаружения 1 год 5 месяцев [6 месяцев, 7 лет 5 месяцев], у 95,5% девочек, Ме 1 год 4 месяца [6 месяцев, 3 года 4 месяца], без значимых отличий для пола по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера. В 94,05% случаев было отмечено наличие клубней в 2 полушариях, в 5,95% – в одном полушарии головного мозга.

Во время проведения исследования 8 пациентов (9,19%) были прооперированы по поводу фармакорезистентной эпилепсии. При гистологическом исследовании образцов, полученных в результате интраоперационной биопсии, во всех случаях были определены признаки

Рис. 1. Множественные туберы с радиальными линиями миграции (МРТ и КТ головного мозга)

Fig. 1. Multiple tubers with radial migration lines (MRI and CT of the brain)

ФКД IIb типа в виде: нечетких слоев коры, наличия разбросанных по слоям цитомегалотических аномальных нейронов, баллонных клеток, что соответствует данным других авторов [13].

При верификации туберов проводился дифференциальный диагноз с ФКД II типа с другими мальформациями коркового развития. В случаях выявления множественных клубней с линиями миграции в сочетании с СУ и/или СЭГА это не представляло трудностей. Наиболее сложные диагностические варианты были при наличии у пациента одиночного или множественных туберов без других признаков ТСК со стороны ЦНС и других органов и систем. В таких случаях пациентам была рекомендована генетическая верификация.

Субэпендимальные узлы

Субэпендимальные узлы (СУ) – это образования, которые исходят из субэпендимальной зоны (область, окружающая желудочки мозга), находятся рядом с хвостатым ядром (прилегает к желудочкам мозга) и около отверстия Монро [13]. Относятся к основным клиническим критериям ТСК в ЦНС, встречаются у 85% и более пациентов, обычно в сочетании с туберами [14]. У пациентов с ТСК идентифицируются при нейровизуализации: МРТ с контрастированием гадолинием, КТ (при их кальцификации); изображены на рис. 2.

В нашем исследовании СУ были выявлены в 80,5% случаев, Ме возраста обнаружения 1 год 1 месяц [6 месяцев, 3 года и 6 месяцев], у 74,4% мальчиков, Ме 1 год 1 месяц [4 месяца, 5 лет и 3 месяца], у 86,4% девочек, Ме 1 год 1 месяц [6 месяцев, 3 года], без значимых отличий для пола по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера.

При выявлении СУ проводился дифференциальный диагноз с перивентрикулярными узловыми гетеротопиями, которые изоинтенсивны

Рис. 2. Субэпендимальные узлы и туберы с радиальными линиями миграции (МРТ и КТ головного мозга)

Fig. 2. Subependymal nodes and tubers with radial migration lines (MRI and CT of the brain)

серому веществу головного мозга [15]. В связи с неизвестным вкладом СУ в неврологические и психические нарушения у пациентов с ТСК эти образования не являются целью для хирургического лечения, а значит, и для изучения гистологической структуры. Благодаря исследованиям мозга плодов с ТСК Gelot и Represa, опубликованным в 2020 г., было подтверждено время их появления в мозге – с 19-й гестационной недели, описан клеточный состав: дисморфные астроциты, гигантские клетки глиального типа, дисморфические, цитомегалические нейроны [12].

Взаимосвязь между временем выявления туберов, СУ и возрастом диагностики ТСК у пациентов в детском возрасте

Для оценки взаимосвязи между показателями возраста диагностирования туберов и возраста верификации диагноза ТСК у пациентов был применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена, который составил $r_{xy} = 0,945969$ (при наличии у пациентов эпилепсии), $r_{xy} = 0,898645$ (при отсутствии в анамнезе у детей эпилептических припадков), теснота (сила) корреляционной связи по шкале Чеддока соответствует весьма высокой и высокой. Полученные данные отражены на рис. 3.

Взаимосвязь между показателями возраста диагностирования СУ и возраста верификации диагноза ТСК у пациентов была оценена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который составил

Рис. 3. Корреляция между возрастом диагностирования туберов и возрастом верификации диагноза ТСК

Fig. 3. Correlation between the age of diagnosis of tubers and the age of verification of the diagnosis of TSC

Рис. 4. Корреляция между возрастом диагностирования СУ и возрастом верификации диагноза ТСК

Fig. 4. Correlation between the age of diagnosis of subependymal nodes and the age of verification of the diagnosis of TSC

$r_{xy} = 0,893963$ (при наличии фокальной эпилепсии), $r_{xy} = 1,000000$ (при отсутствии анамнеза эпилепсии), теснота (сила) корреляционной связи по шкале Чеддока соответствует высокой и весьма высокой. Полученные данные отражены на рис. 4.

Высокая сила корреляционной связи между возрастом диагностики туберов, СУ и ТСК у пациентов объясняется следующим:

1. В популяционном исследовании в Беларуси 93% детей были с фокальной эпилепсией (88,4% у мальчиков и 97,7% у девочек). По мнению большинства авторов [1, 4–6], занимающихся изучением ТСК в детском возрасте, первичное обращение к врачу родителей пациентов происходит в связи с появлением у детей эпилептических припадков, когда выполняется нейровизуализация.
2. Средний возраст пациентов по окончании исследования составил 9 лет и 7 месяцев [1 месяц, 17 лет 11 месяцев 29 дней], признаки ТСК в ЦНС верифицируются с рождения и внутриутробно, клинические критерии со стороны других органов и систем имеют возрастзависимый характер.

Туберы и СУ у пациентов с семейным и спорадическим вариантами

При изучении возраста диагностирования туберов у пациентов с семейной формой и со спорадическим вариантом ТСК были получены следующие результаты:

- спорадический вариант – Ме возраста выявления 1 год 4 месяца [6 месяцев, 3 года 3 месяца];
- семейная форма – Ме возраста идентификации 8 лет [1 год 8 месяцев, 12 лет 11 месяцев].

Были получены статистически значимые различия по U-критерию, $p = 0,0095$. Полученные данные отображены на рис. 5.

При изучении времени верификации СУ у пациентов с семейной формой и со спорадическим вариантом ТСК были получены следующие данные:

- спорадический вариант – Ме возраста выявления 11 месяцев [6 месяцев, 3 года];
- семейная форма – Ме возраста идентификации 5 лет и 8 месяцев [6 месяцев, 13 лет 5 месяцев].

Статистически значимых различий по U-критерию ($p = 0,058$) получено не было.

Возраст диагностики ТСК у пациентов при отягощенном семейном анамнезе и при спорадической форме в нашем исследовании имел такие характеристики:

- спорадический вариант – Ме возраста верификации диагноза 1 год 2 месяца [6 месяцев, 3 года 6 месяцев];

Рис. 5. Диаграмма возраста выявления туберов у пациентов с семейной формой и со спорадическим вариантом ТСК

Fig. 5. Diagram of the age of detection of tubers in patients with familial form and with a sporadic variant of TSC

- семейная форма – Ме возраста диагностирования 7 лет 8 месяцев [2 года 5 месяцев, 11 лет 8 месяцев].

Имеются статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни, $p = 0,0036$.

Объяснение более поздних сроков выявления признаков поражения ЦНС и диагностики ТСК у пациентов с семейной формой: в исследовании участвовали пациенты, у которых биологические родители характеризовались асоциальным поведением, частыми сменами места проживания, после передачи детей в приемные семьи они были полностью обследованы и был установлен диагноз ТСК.

Нейровизуализация (МРТ головного мозга) выполнялась пациентам в возрасте до 3 лет, были получены ложноотрицательные результаты. Это связано с тем, что от 2–3 месяцев жизни до окончания процесса миелинизации (примерно 3–4 года) фокальные кортикальные дисплазии, в том числе и туберы, могут быть практически неотличимы от окружающей нормальной ткани мозга [14]. Диагноз ТСК был верифицирован после контрольной МРТ в более старшем возрасте.

Это объясняется также неудовлетворительным качеством выполненных исследований из-за негативного отношения родителей к выполнению МРТ-исследования с применением общей анестезии; недостаточной осведомленностью медицинского персонала о проявлениях ТСК как в детском возрасте, так и у взрослых пациентов. Отмечены 4 случая верификации ТСК у родителей пациентов после установления диагноза у детей.

Особый интерес представляют пациенты с ТСК без клинических признаков со стороны органов и систем, у которых безусловный диагноз был установлен после обнаружения патогенных мутаций в гене TSC2. Секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) было выполнено в связи с наличием у пациентов эпилептических припадков. После дообследования по методу Сэнгера идентичные мутации были обнаружены у родителей. Клинических признаков ТСК у родителей не отмечено.

Ограничения метода: в нашем исследовании к семейным случаям относились семьи, в которых у ребенка и биологических родителей по клиническим критериям был верифицирован ТСК. Всем родителям пациентов исследователь рекомендовал дообследование, часть из них не обсуждали полученные результаты с исследователем по личным соображениям. Генетическая верификация проводилась семьями детей с ТСК за собственные средства, NGS было выполнено у 15 пациентов (17,24%), в 10 случаях было произведено секвенирование по Сэнгеру у всех членов семей, у 2 пациентов был семейный вариант. Возможно, при проведении генетического дообследования всех семей пациентов с ТСК соотношение между спорадической и семейной формами было бы иным – вероятно, у родителей в большем количестве были бы выявлены фруст-формы ТСК.

СЭГА

СЭГА относится к доброкачественным новообразованиям I типа, трансформируется из СУ примерно у 20% пациентов, гистологических маркеров, позволяющих различить СУ и СЭГА, в данное время

Рис. 6. МРТ СЭГА, СУ и туберы у пациента с ТСК

Fig. 6. MRI of SEGA, SN and tubers in a patient with TSC

не существует. СЭГА характеризуется активным накоплением контрастного вещества во время нейровизуализации, диагностируется при доказанном увеличении размеров во время последовательных МРТ-исследований головного мозга и при наибольшем диаметре образования от 10 мм. Наиболее значимым критерием в данное время, по мнению большинства авторов, является продолженный рост [13]. При локализации СЭГА рядом с отверстием Монро увеличивающаяся опухоль может блокировать поток ликвора и вызвать окклюзионную гидроцефалию с высоким риском летального исхода для пациента. В таких случаях оперативное лечение осуществляется по экстренным показаниям. На рис. 6 представлены СЭГА, СУ и туберы на МРТ головного мозга у пациента в детском возрасте.

Среди детей с ТСК в Республике Беларусь СЭГА были определены у 28,7% пациентов, Ме возраста выявления 9 лет [3 года и 2 месяца, 11 лет и 8 месяцев], у 20,9% мальчиков, Ме возраста обнаружения 8 лет и 1 месяц [9 месяцев, 12 лет и 11 месяцев], у 36,4% девочек, Ме 9 лет [4 года и 1 месяц, 11 лет], без значимых отличий для пола по критерию Манна – Уитни.

По поводу СЭГА были прооперированы 6 человек (26,09% из случаев диагностированных СЭГА), Ме возраста оперативного лечения 9 лет и 7 месяцев [2 месяца, 16 лет и 5 месяцев]. Один пациент был прооперирован дважды.

В Республике Беларусь под наблюдением специалистов РНПЦ ДОГиИ находятся 8 пациентов, которые получают таргетную терапию – эверолимус по поводу СЭГА, ассоциированной с ТСК, в суточной дозе от 5 мг на м² площади тела при концентрации в крови эверолимуса в диапазоне от 3 до 15 нг/мл, без признаков продолженного роста СЭГА в среднем в течение от 12 до 36 месяцев.

Астроцитарные гамартомы сетчатки и хориоретинальные очаги депигментации

Астроцитарные гамартомы сетчатки относятся к основным (большим) диагностическим критериям ТСК, могут встречаться у 50% пациентов [4, 15]. Это опухоль в слое нервных волокон сетчатки, обычно со стационарным течением, по гистологическому составу идентичная СЭГА в головном мозге, ассоциированной с ТСК [4]. В медицинской литературе есть описание единичных случаев АГС с агрессивным течением в раннем детском возрасте, приводивших к вторичной отслойке сетчатки и неоваскулярной глаукоме, которые завершились энуклеацией пораженного глаза [15].

Хориоретинальные очаги депигментации относятся к дополнительным (малым) диагностическим критериям ТСК, имеют возрастзависимый характер [4].

В нашем исследовании офтальмологические признаки оценивались с помощью прямой офтальмоскопии, ультразвукового исследования глаза, биомикроскопического исследования с использованием щелевой лампы под общей анестезией.

АГС обнаружены у 26 пациентов (29,89%), с двусторонним расположением у 14 человек (16,09%), с поражением одного глазного яблока у 12 детей (13,79%). Выявлены АГС у 14 мальчиков (32,55%), Ме возраста выявления 6 лет и 9 месяцев [3 года и 9 месяцев, 10 лет и 4 месяца], у 12 девочек (27,26%), Ме возраста обнаружения 8 лет и 4 месяца [6 лет и 2 месяца, 11 лет и 6 месяцев], без значимых отличий для пола по критерию Манна – Уитни.

Хориоретинальная депигментация определена у 6 человек (6,89%). В 3 случаях (пациенты женского пола) выявлены унилатеральные коллобомы радужки (3,45%). Друзы зрительного нерва в правом глазном яблоке верифицированы у 1 пациента (мальчик) (1,15%).

Проведение офтальмологических осмотров пациентов с ТСК в детском возрасте затруднено в связи с сопутствующими особенностями психоречевого развития (умственная отсталость у 51,72% пациентов) и нарушениями поведения аутистического спектра (в 44,83% случаев).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные сведения о возрасте выявления туберов, СУ и СЭГА, с учетом пола пациентов, у детей с ТСК в Республике Беларусь в основном коррелируют с результатами исследований, опубликованными в медицинской литературе. При сравнении распространенности проявлений ТСК в ЦНС у детей в Федеративной Республике Германия (ФРГ) на основании данных, опубликованных в 2018 г. [7], и в Республике Беларусь получены достоверные различия по точному критерию Фишера по наличию у пациентов СЭГА, туберов и СУ. Сравнительная характеристика церебральных проявлений у пациентов детского возраста в ФРГ и в Республике Беларусь представлена в табл. 1.

Это можно объяснить включением в исследование, проведенное в ФРГ, 26,7% пациентов с возможным диагнозом ТСК (в Республике Беларусь в исследование были включены пациенты только с клинически достоверным диагнозом ТСК), средним возрастом включенных

Таблица 1

Сравнительная характеристика распространенности церебральных проявлений ТСК у детей в ФРГ и в Республике Беларусь

Table 1

Comparative characteristics of the prevalence of cerebral manifestations of TSC in children in Germany and in the Republic of Belarus

Критерий	Германия	Беларусь	p
Церебральные проявления			
СЭГА	5/86 (5,8%)	25/87 (28,73%)	0,0001*
Туберы	44/86 (51,5%)	82/87 (94,25%)	0,0074*
Субэпендимальные узлы	41/86 (47,7%)	70/87 (80,46%)	0,023*
Гамартумы сетчатки	5/86 (5,8%)	26/87 (29,9%)	0,0003*

Примечание: * различия достоверны по точному критерию Фишера.

в исследование пациентов 6 месяцев (диапазон: от 5 месяцев до рождения до 197 месяцев жизни), проспективным характером наблюдения в течение 2 лет в ФРГ – большинство исследуемых выполняли нейровизуализацию в возрасте до 3 лет, в этом возрасте высока вероятность получения ложноотрицательного результата [14].

В 2017 г. были опубликованы данные Реестра туберозного склероза для повышения осведомленности о болезнях (Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)), в который были включены сведения о пациентах с ТСК из 170 центров из 31 страны [6]. Средний возраст пациентов составил 13 лет (диапазон 0–71), из них 63,3% – пациенты детского возраста [6]. При сравнении данных TOSCA и данных эпидемиологического исследования в Республике Беларусь получены достоверные различия по χ^2 при сравнении показателей распространенности гамартом сетчатки. Распространенность церебральных проявлений ТСК, признаков поражения глаз у пациентов по данным TOSCA и в Республике Беларусь отражена в табл. 2.

Более высокая распространенность гамартом сетчатки у пациентов в Республике Беларусь, возможно, связана с применением биомикроскопического исследования с использованием щелевой лампы под общей анестезией у детей с ТСК.

Таблица 2

Сравнительная характеристика проявлений ТСК в ЦНС и в глазных яблоках по данным TOSCA и в Беларуси

Table 2

Comparative characteristics of TSC manifestations in the central nervous system and in the eyeballs according to TOSCA data and in Belarus

Критерий	TOSCA	Беларусь	p
Церебральные проявления			
СЭГА	До 18 лет, 410/2093 (19,6%)	25/87 (28,73%)	0,1
Туберы	1721/2093 (82,2%)	82/87 (94,25%)	0,38
Субэпендимальные узлы	1636/2093 (78,2%)	70/87 (80,46%)	0,86
Гамартумы сетчатки	294/2093 (14,0%)	26/87 (29,9%)	0,0009*

Примечание: * различия достоверны по точному критерию Фишера.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов детского возраста с ТСК, проживающих в Беларуси, впервые изучена эпидемиология церебральных клинических критериев и признаков ТСК в глазном яблоке. Определена корреляция между временем выявления туберов, СУ и возрастом диагностирования ТСК. Изучены особенности неврологических проявлений приотягощенном семейном анамнезе и спорадической форме, причины поздней диагностики ТСК.
2. Туберы были выявлены у 93% мальчиков, Ме возраста обнаружения 1 год 5 месяцев [6 месяцев, 7 лет 5 месяцев], у 95,5% девочек, Ме 1 год 4 месяца [6 месяцев, 3 года 4 месяца], без значимых отличий для пола по критерию Манна – Уитни и точному критерию Фишера. В 94,05% случаев было отмечено наличие клубней в 2 полушариях, в 5,95% – в одном полушарии головного мозга.
3. СУ были идентифицированы в 80,5% случаев, Ме возраста обнаружения 1 год 1 месяц [6 месяцев, 3 года и 6 месяцев], у 74,4% мальчиков, Ме 1 год 1 месяц [4 месяца, 5 лет и 3 месяца], у 86,4% девочек, Ме 1 год 1 месяц [6 месяцев, 3 года], без значимых отличий для пола.
4. СЭГА были определены у 28,7% пациентов, Ме возраста выявления 9 лет [3 года и 2 месяца, 11 лет и 8 месяцев], у 20,9% мальчиков, Ме 8 лет и 1 месяц [9 месяцев, 12 лет и 11 месяцев], у 36,4% девочек, Ме 9 лет [4 года 1 месяц, 11 лет], без значимых отличий для пола.
5. Сведения о возрасте выявления туберов, СУ и СЭГА, с учетом пола пациентов, у детей с ТСК в Республике Беларусь в основном коррелируют с результатами исследований, опубликованными в медицинской литературе.
6. При сравнении распространенности проявлений ТСК в ЦНС у детей в ФРГ и в Республике Беларусь получены достоверные различия по точному критерию Фишера по наличию у пациентов СЭГА, туберов и СУ. Это можно объяснить средним возрастом включенных в исследование пациентов в ФРГ (6 месяцев), проспективным характером наблюдения в течение 2 лет и возрастом выполнения нейровизуализации до 3 лет.
7. При сравнении данных TOSCA и эпидемиологического исследования в Республике Беларусь были получены достоверные различия по χ^2 при сравнении показателей распространенности гамартом сетчатки, возможно, в связи с применением биомикроскопического исследования с использованием щелевой лампы под общей анестезией у детей с ТСК в Беларуси.
8. Была выявлена высокая сила корреляционной связи между возрастом диагностики туберов, СУ и ТСК у пациентов. Эти данные объясняются наличием в исследовании 93% детей с фокальной эпилепсией, при которой обязательно выполняется нейровизуализация, а также тем, что признаки ТСК в ЦНС верифицируются с рождения и внутриутробно, клинические критерии со стороны других органов имеют возрастзависимый характер.

Вклад авторов: Белая С.А. – 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; Лихачев С.А. – редактирование статьи, выводов; Куликова С.Л. – редактирование статьи; Зайцев И.И. – оформление статьи, статистическая обработка данных; Козырева И.В. – помощь в составлении базы данных.

Authors' contribution: Belaya S. – 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, design of the article; Likhachev S. – editing of the article, conclusions; Kulikova S. – editing of the article; Zaitsev I. – design of the article, statistical data processing; Kozyreva I. – assistance in compiling the database.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aikardi Z. (2011) *Tuberous sclerosis. Diseases of the nervous system in children*. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119. (in Russian)
2. Semashko N.A. (1929) *Hamartoma, Hamartia, Hamartoblastoma. Great Medical Encyclopedia*. Moscow: Soviet Encyclopedia, no 6, pp. 697–698. (in Russian)
3. Belaya S.A., Likhachev S.A., Kulikova S.L., Zaitsev I.I., Kozyreva I.V., Ivanov S.A. (2021) Epidemiology of the tuberous sclerosis complex in the Republic of Belarus in pediatric patients. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 11, no 3, pp. 314–327. doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.044>. (in Russian)
4. Northrup H., Kruger D.A., on behalf of the International Consensus Group on Comprehensive Management of Tuberous Sclerosis (2013) *Updating the criteria for the comprehensive diagnosis of tuberous sclerosis: recommendations of the 2012 International Consensus Conference on Complex Tuberous Sclerosis*. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
5. Curatolo P., Moavero R., de Vries P.J. (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*, no 14, pp. 733–745.
6. Kingswood J.C., d'Augères G.B., Belousova E., and on behalf of TOSCA consortium and TOSCA investigators (2017) Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12, no 2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-522.
7. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L.L., 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.
8. Blümcke I., Muhlechner A. (2011) Neuropathological work-up of focal cortical dysplasias using the new ILAE consensus classification system – practical guideline article invited by the Euro-CNS Research Committee. *Clin Neuropathol*, no 30, pp. 164–177.
9. Hulshof H.M., Benova B., Krsek P., Kyncl M., Lequin M.H., Belohlavkova A., Jezdik P., Kees P.J. Braun, Jansen F.E. (2021) *The epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex is characterized by prominent features of focal cortical dysplasia*. Available at: <https://doi.org/10.1002/epi4.125299>.
10. Glantz S. (1998) *Medical and biological statistics: trans. from English*. Moscow: Practice, p. 459. (in Russian)
11. Rebrova O.Yu. (2002) *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package*. Moscow: MediaSfera, p. 312. (in Russian)
12. Gelot A., Represa A. (2020) Progression of Fetal Brain Lesions in Tuberous Sclerosis Complex. *Frontiers in Neuroscience, Frontiers*, no 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00899>.
13. Feliciano D.M. (2020) The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Front Neuroanat*, no 14, p. 39. doi: 10.3389/fnana.2020.00039.
14. Hasbani D.M., Crino P.B. (2018) Tuberous sclerosis complex. *Handb. Clin. Neurol.*, no 148, pp. 813–822.
15. Severino M., Geraldo A.F., Utz N., Tortora D., Pogledic I., Klonowski W., Triulzi F., Arrigoni F., Mankad K., Leventer R.J., Mancini G., Barkovich J.A., Lequin M.H., Rossi A. (2020) Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*, vol. 143, no 10, pp. 2874–2894. doi: 10.1093/brain/awaa174.
16. (2004) *Trans Am Ophthalmol Soc*, no 102, pp. 139–148.

Подана/Submitted: 17.11.2021

Принята/Accepted: 13.12.2021

Контакты/Contacts: bela.sveta@mail.ru