

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 23.01.2024

Принята к публикации: 10.06.2024.

УДК: 616.831-004.4
МРНТИ: 76.29.49

DOI: 10.24412/2790-1289-2024-2-57-66

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

М. М. Лепесова^{1,2}, А. А. Исабекова^{*1,2}, Д. А. Кудербаева¹, Б. А. Оразалиев¹

¹ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

² КГП на ПХВ «Детская городская клиническая больница №2»

Управления общественного здравоохранения города Алматы, Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Туберозный склероз – генетическое заболевание из группы факоматозов, характеризующееся поражениями кожи, нервной системы и внутренних органов, связанными с нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии.

При туберозном склерозе часто поражаются различные органы, а лечение впервые диагностированных случаев туберозного склероза обычно является мультидисциплинарным, что создает проблему для комплексного клинического ведения пациентов с туберозным склерозом. Традиционно терапия туберозного склероза в основном состоит из хирургического лечения и симптоматической поддерживающей терапии. Однако в последние годы предложена концепция прецизионной медицины и все большее внимание уделяется молекулярной таргетной терапии.

В статье описан редкий случай генетически детерминированного полисистемного заболевания – туберозного склероза (болезнь Бурневилля-Прингла). Правильная и своевременная диагностика туберозного склероза имеет основополагающее значение, поэтому в статье подробно изложены современные эпидемиологические данные, генетические и клинические критерии диагностики заболевания и лечение. На примере истории болезни пациента с туберозным склерозом проанализированы особенности течения заболевания в детском возрасте.

В представленном клиническом примере демонстрируется классическая симптоматика ТС и рекомендации.

Ключевые слова: детская неврология, генетические заболевания, туберозный склероз.

Введение

Туберозный склероз (далее – ТС) – ауто-сомно доминантное генетически мультисистемное заболевание, манифестирующее преимущественно в детском возрасте и проявляющееся образованием в различных органах и тканях доброкачественных новообразований (гамартомы) [1].

Типы туберозного склероза:

Первый тип: TSC1 - 9q34 (кодирует гамартин);

Второй тип: TSC2 - 16p13 (кодирует туберин);

Третий тип: TSC3 - 11q23 (дополнительный локусН).

У 80-85 % пациентов ТС имеются мутации в генах TSC1 и / или TSC2, что приводит к активации пути сигнальной передачи mTOR1,2. Продукты генов гамартин и туберин являются супрессорами процесса образования опухолей, регулирующие клеточный рост [2; 3].

Ключевой признак ТС - развитие доброкачественных опухолей и других изменений в различных органах, в том числе в коже, головном мозге, глазах, почках, печени и сердце.

История. Впервые туберозный склероз

был описан Реклингхаузенем в 1862 г. Француз Бурневиль в 1880 г. подробно исследовал морфологические изменения, происходящие в головном мозге при этом заболевании, и впервые употребил термин «туберозный склероз». В 1890 г. дерматолог Прингл сделал описание ангиофибром лица у пациентов с ТС. Поэтому в литературе по неврологии можно встретить синонимичное название ТС – болезнь Бурневилля-Прингла [1; 4]. Развитие туберозного склероза определяется двумя генами (таблица 1).

Таблица 1. Типы ТС

Тип	Хромосома. локус	Белок
1 тип - TSC1	34 длинного плеча 9-й хромосомы	гамартин
2 тип - TSC2	13 короткого плеча 16-й хромосомы	туберин

Источник: составлено авторами

75 % случаев – это спонтанные мутации, в 25 % – передача по аутосомно-доминантному типу наследования от родителей.

Распространенность: Частота туберозного склероза в популяции составляет у новорожденных – 1:6000. Распространенность ТС

варьируется: 6,8-12,4 / 100 тыс., равномерно распределена среди всех этнических групп и обоих полов. Комплекс туберозного склероза поражает одного из 10 000 новорожденных, и большинству пациентов диагноз ставится в течение первых 15 месяцев жизни. Диагности-

Таблица 2. Клинические критерии ТС

Большие признаки	Малые признаки
Гипопигментные пятна (>3, как минимум 5 мм в диаметре);	Пятна «конфетти» на коже;
Ангиофибромы лица (> 3);	Многочисленные углубления в эмали зубов (> 3);
Нетравматические околоногтевые фибромы (> 2);	Фибромы десен (> 2)
Участки «шагренево́й кожи»;	Ахроматический участок сетчатки глаза;
Множественные гамартомы сетчатки;	Поликистоз почек;
Фиброзные бляшки на лбу;	Гамартомы внутренних органов (внепочечные гамартомы).
Кортикальные дисплазии в виде кортикальных туберсов; миграционных трактов;	
Субэпендимальные узлы;	
Гигантоклеточная астроцитома;	
Гигантоклеточная астроцитома;	
Рабдомиомы сердца, множественные или одиночные;	
Лимфангиматоз легких;	
Ангиомиолипоматоз (> 3);	
Множественные субэпендимальные кальцификаты в стенках латеральных желудочков	

Источник: составлено авторами

ческие критерии туберозного склероза были пересмотрены в 2012 году на II Международной конференции по комплексному консенсусу по туберозному склерозу [5]. Диагноз основывается на генетических критериях, путем выявления инактивирующей патогенной мутации генов-супрессоров опухоли TSC1 и TSC2, и клинических критериях, включая кожные, почечные, легочные, сердечные и неврологические проявления (таблица 2).

Диагноз туберозный склероз устанавливают на основании наличия: 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков [6; 7].

Неврологические проблемы ТС составляют наиболее важную причину нарушений у большинства пациентов из-за их распространенности и тяжести симптомов [8]. Спектр проявлений включает эпилепсию, корковые туберкулезы, субэпендимальные узелки и гигантоклеточные астроцитомы, умственную отсталость, расстройства аутистического спектра и поведенческие проблемы [9; 10]. Основным неврологическим симптомом при ТС является эпилепсия, от которой страдают 90 % пациентов [11].

Начало эпилепсии варьируется, но у большинства пациентов она возникает в возрасте до 1 года [12]. Все типы приступов можно увидеть с помощью ТС. Наиболее распространенным типом приступов в раннем возрасте являются инфантильные спазмы, от которых страдают почти 40 % пациентов с эпилепсией, связанной с комплексом туберозного склероза (далее – КТС) [13]. Хотя более ранние исследования подтвердили гипотезу о приступах, происходящих из корковых клубней, точное происхождение и механизм эпилептогенеза до сих пор дискутируются [14]. Несколько исследований продемонстрировали отсутствие корреляции между тяжестью туберкулеза и тяжестью эпилепсии [15]. До 38-50 % пациентов с приступами невосприимчивы к хирургическому вмешательству [16]. Возраст начала и тяжесть приступов наиболее предсказывают долгосрочные когнитивные и поведенческие результаты [17; 18].

Кортикальные клубни (80-90 %) представляют собой один из типов пороков развития головного мозга, которые и дали название забо-

леванию. Считается, что они вызваны нарушением клеточной дифференцировки и миграции нейронов во время развития нервной системы [19]. Линии радиальной миграции возникают вследствие аналогичного процесса и наблюдаются на клубнях. Кортикальные клубни содержат гигантские диспластические нейроны и астроциты и имеют тенденцию оставаться стабильными в размерах [20]. Микроклубни также можно обнаружить в нормальном на вид белом веществе.

Субэпендимальные узелки (далее – SEN) – образования, возникающие преимущественно вдоль боковых стенок и стенок третьего желудочка, наблюдаются более чем у 80 % больных. Примерно 5-15 % этих разрастаний трансформируются в субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (далее – SEGA). SEGA состоят из ганглиоподобных гигантских клеток, экспрессирующих как нейрональные, так и астроцитарные маркеры. SEN / SEGA могут оставаться бессимптомными. Однако если они расположены в отверстии Монро, они потенциально могут вызывать обструктивную гидроцефалию и повышение внутричерепного давления. И SEN, и SEGA могут быть обнаружены пренатально или при рождении, и SEGA редко растут после 20 лет. Большинство этих поражений имеют тенденцию к прогрессивной кальцификации [21; 22].

При туберозном склерозе часто поражаются различные органы, а лечение впервые диагностированных случаев ТС обычно является мультидисциплинарным, что создает проблему для комплексного клинического ведения пациентов с ТС. Традиционно терапия ТС в основном состоит из хирургического лечения и симптоматической поддерживающей терапии. Однако в последние годы предложена концепция прецизионной медицины и все большее внимание уделяется молекулярной таргетной терапии.

Выбор конкретных антиэпилептических препаратов (далее – АЭП) для лечения судорог у пациентов с ТС основан на типе (типах) приступов пациента, синдроме (синдромах) эпилепсии, других вовлеченных системах органов, возрасте пациента, а также профилях побочных эффектов АЭП и доступных рецептурах. В качестве профилактической терапии в исследовании использовался Вигабатрин, препарат первой линии для лечения инфантильных спазмов у младенцев с

ТС. Было установлено, что Вигабатрин (далее – ВГБ) является эффективным противоэпилептическим препаратом для уменьшения детских спазмов примерно у 50 % пациентов, и он был признан наиболее эффективным при детских спазмах, вызванных туберозным склерозом, при котором до 95 % младенцев полностью прекращали свои спазмы. ВГБ был синтезирован для усиления ингибирующей гамма-аминомасляной ацидергической кислоты (далее – ГАМК) ацидергической передачи передачи путем повышения уровня ГАМК посредством необратимого ингибирования ГАМК-трансаминазы. Механизм, лежащий в основе особой эффективности ВГБ при ТС, до сих пор неизвестен. Однако его эффективность предполагает, что эпилептогенез при ТС может быть связан с нарушением ГАМК-Кергической передачи. ВГБ следует рассматривать в качестве монотерапии первой линии для лечения инфантильных спазмов у младенцев с подтвержденным диагнозом КТС. Эффективность лечения ВГБ можно оценить менее чем за 10 дней, но обычно лечение в течение нескольких дней дозой около 100 мг / кг / сут купирует детские спазмы. Прекращение спазмов связано с заметным улучшением поведения и умственного развития. К сожалению, стало ясно, что использование ВГБ связано с поздним появлением дефектов поля зрения до 50 % пациентов. В настоящее время неизвестны минимальная продолжительность и дозы лечения ВГБ, которые могут вызывать побочные эффекты. Следует изучить целесообразность использования коротких периодов лечения (2-3 месяца).

В качестве примера клинической диагностики приводим описание случая ребенка с подозрением на ТС. Мальчик Е., возраст на момент осмотра 7 месяцев.

Жалобы: на короткие вздрагивания всем телом с икотой, выраженное беспокойство после этих эпизодов, нарушение сна, задержка в развитии.

Анамнез заболевания: со слов родителей, данные жалобы появились в течение последних 5 дней. На представленном родителями видео зафиксированы 2 эпизода коротких вздрагиваний с икотой, схожие с эпилептическими спаз-

мами. По поводу вышеописанных жалоб родители обратились к неврологу.

Анамнез жизни от 3 беременности, 2 родов на фоне анемии, при УЗИ-скрининге на 22 недели диагностирован врожденный порок сердца (далее – ВПС), рабдомиома. Роды срочные, вес при рождении 3800 грамм, выписан на 5 сутки. Неонатальный период протекал благоприятно, моторное развитие по возрасту, контроль положения головы в 2 месяца, активно переворачивался к 7 месяцам, гудение – с 4 месяцев.

Семейный анамнез: со слов родителей, не отягощен по неврологическим заболеваниям. Известно, что ребенок от 2 беременности умер антенатальный гибель плода в доношенном сроке, тугое обвитие пуповины вокруг шеи.

Объективный статус: состояние по поражению центральной нервной системы (далее – ЦНС) среднетяжелое на момент осмотра. Нормостенического телосложения, повышенного питания. Пароксизмальные расстройства на момент осмотр не выявлены. Форма головы округлая с выступающими теменными буграми и с деформацией в теменно-затылочной области слева за счет позиционной кривошеи. Окружность головы 45,0 см, БР – открыт, 2,0 x 2,0 см, не напряжен. Черепно-мозговые нервы: очаговой краниальной симптоматики нет. Генерализованная двигательная активность по возрасту, быстро истощаются. Тонус мышц снижен, симметричный. Сухожильные рефлексy – живые, D = S.

Кожные покровы бледные, на спине в ниже грудной области депигментированное одно пятно размером 2,0 x 1,0 см, слева в боковой поверхности мелкие депигментированные 3 пятна. Имеются 3 завитка на макушке волосистой части головы (рисунок 1).



Рисунок 1. Ребенок, 7 месяцев д / з. Первичный туберозный склероз с формированием энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии, эпилептических спазмов
Источник: из медицинской карты пациента

Эмоции скудные, предречевое развитие: голосовая активность и звукопроизведение бедные. Моторное развитие: контроль положения головы по возрасту, переворачивается неактивно, опора слабая.

Результаты исследования: нейросоногра-

фия головного мозга. Заключение: расширение боковых желудочков головного мозга.

ЭхоКГ, заключение: рабдомиома без обструкции выводного отдела правого желудочка. Незначительный стеноз на клапане легочной артерии (рисунок 2).

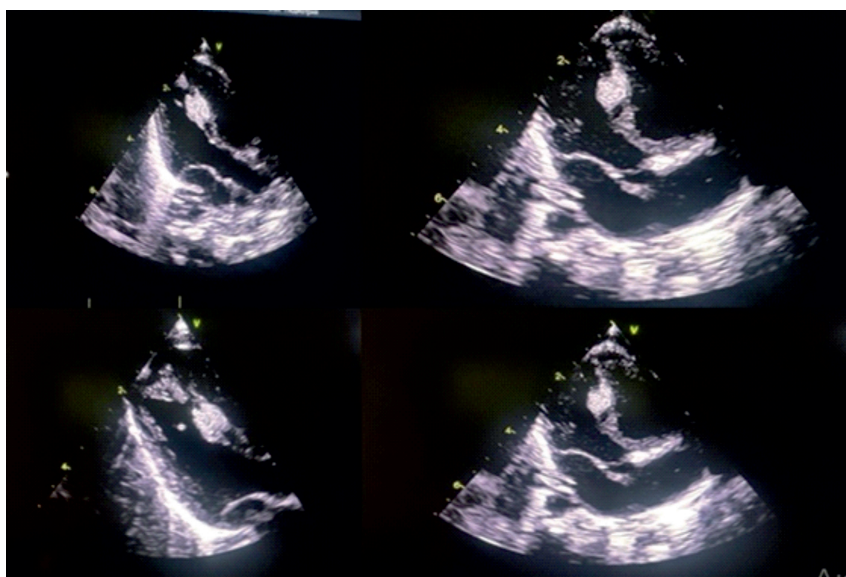


Рисунок 2. Ребенок 7 месяцев д / з. Первичный туберозный склероз с формированием энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии, эпилептических спазмов.
Рабдомиома правого желудочка
Источник: из медицинской карты пациента

Консультация кардиохирурга, заключение: рабдомиома правого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости: Диффузные изменения паренхимы печени. Консультация окулиста: Ангиопатия сосудов сетчатки.

ЭЭГ мониторинг сна (3-х часовой): Патологический тип ЭЭГ, представленный паттерном модифицированной гипсаритмии. Во время обследования неоднократно зарегистрированы эпизоды спазмов в виде разведения рук в сто-

роны, с коротким тоническим напряжением мышц, с соответствующим иктальным паттерном на ЭЭГ. Кроме того, имели место эпизоды остановки двигательной активности, во время чего на ЭЭГ регистрировалась диффузная быс-

страя активность, с акцентом в лобных отведениях и эпизоды staring (шире открывает глаза), соответственно чему также регистрируется быстрая активность с акцентом бифронтально (рисунок 3).

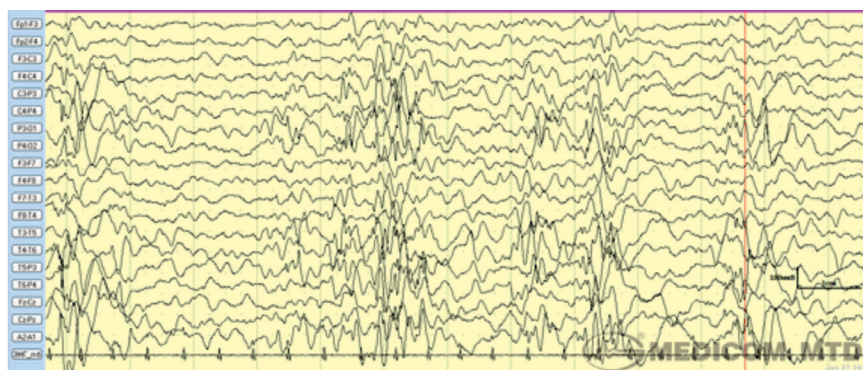


Рисунок 3. Ребенок, 7 месяцев. Первичный туберозный склероз с формированием энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии, эпилептических спазмов. ЭЭГ – картина гипсаритмии

Источник: из медицинской карты пациента

МРТ головного мозга: МР картина субэпендимарных образований мозга. Вышеиз-

ложенная картина характерна для туберозного склероза (рисунок 4).

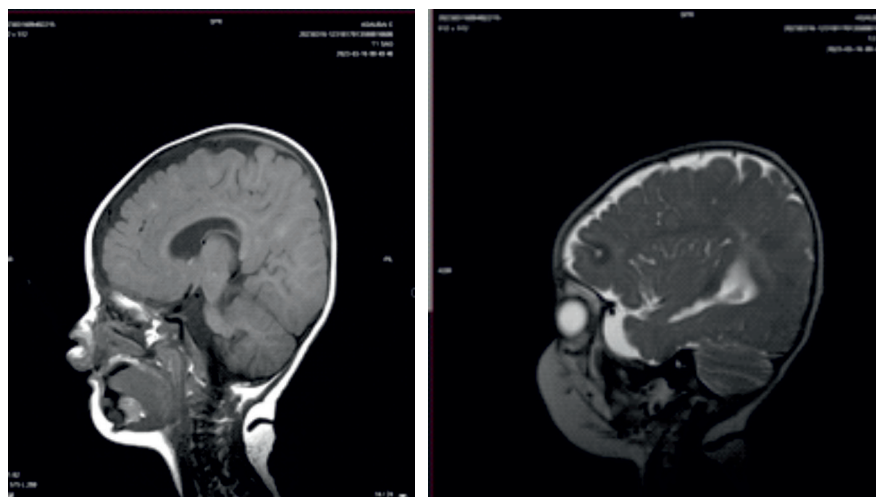


Рисунок 4. Ребенок, 7 месяцев. Первичный туберозный склероз с формированием энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии, эпилептических спазмов. МР картина туберозного склероза

Источник: из медицинской карты пациента

На основании жалоб на судороги в виде эпилептических спазмов, задержку в развитии, данных анамнеза – пренатально диагностированная рабдомиома, клинического осмотра – фактоматоз, задержка психомоторного развития, данных результатов обследования (рабдомиома, гипсаритмия на ЭЭГ, субэпендимарные туберсы на МРТ) не исключается генетическое заболевание: Первичный туберозный склероз с формировани-

ем энцефалопатии развития и эпилептической энцефалопатии, эпилептических спазмов.

Ребенку было назначено лечение: Вигабатрил в суточной 500 мг (50 мг / 1 кг веса) с последующей коррекцией до 80 мг / кг веса.

Рекомендовано проведение генетического исследования и консультация генетика.

Выводы

В представленном клиническом примере

демонстрируется классическая симптоматика ТС: наличие 3 больших признаков – рабдомиома, депигментированные пятна, субэпендимальные узлы. Ранняя манифестация эпилептических припадков, дебют с эпилептических спазмов, рабдомиома сердца характерны для большинства пациентов с этим заболеванием. Аутистические особенности поведения, отсутствие предречевого развития, синдром гиперреактивности, отмечаемые у пациентов младшего возраста, также являются характерными симптомами туберозного склероза. Комплексное лечение туберозного склероза заключается, главным образом, в купировании симптомов, вызванных гамартомами, и в профилактике органной недостаточности. Рекомендуется мультидисциплинарный подход для достижения лучших клинических результатов: наблюдение невролога, педиатра, кардиолога, окулиста, нейрохирурга, нефролога.

Список источников

1. Под ред. Дорофеевой М. Ю. Туберозный склероз. – Москва: Практическая медицина. – 2012. – 240 с.
2. Osborne J. P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1991. – Vol. 615. – P. 125-128.
3. Дорофеева М. Ю., Страхова О. С., Катышева О. В., Осипова Э. К., Чумак О. И., Добрынина М. В. Туберозный склероз [Электронный ресурс] // *Лечащий врач*. – 2005. – URL: <http://www.lvrach.ru/2005/08/4532910/> (дата обращения: 20.02.2024).
4. Kwiatkowski D. J., Reeve M. P., Cheadle J. P., Sampson J. R. Molecular Genetics. In: *Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes*. – Ed: Curatolo P. London, England: Mac Keith Press. – 2003. – P. 228-263.
5. Дорофеева М. Ю., Белоусова Е. Д. Возможности патогенетической терапии туберозного склероза // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. – 2012. – № 4. – С. 50-58.
6. Krueger D. A., Northrup H. The International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference // *Pediatric Neurology*. – 2013. – Vol. 49. – P. 255-265.
7. Юсупова Л. А., Гараева З. Ш., Жунусова Е. И. и др. Болезнь Бурневилля-Прингла // *Лечащий врач*. – 2012. – № 10. – С. 18-21.
8. Curatolo P., Moavero R., J de Vries P. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex // *Lancet Neurology*. – 2015. – Vol. 14(7). – P. 733-745.
9. Luat A. F., Makki M., Chugani H. T. Neuroimaging in tuberous sclerosis complex // *Current Opinion in Neurology*. – 2007. – Vol. 20. – P. 142-150.
10. Francis J., DiMario Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex // *Journal of Child Neurology*. – 2004. – Vol. 19. – P. 650-657.
11. Curatolo P., Bombardieri R. Tuberous sclerosis // *Lancet*. – 2008. – Vol. 72. – P. 657-668.
12. Islam M. P., Roach E. S. Tuberous sclerosis complex // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2015. – Vol. 132. – P. 97-109.
13. Chu-Shore C. J., Major P., Camposano S., Muzykewicz D., Thiele E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – P. 1236-1241.
14. Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domanska-Pakiela D., Syczewska M., Lojszczyk B. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52. – P. 22-21.
15. Uysal Sanem Pinar, Şahin M. Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 50(7). – P. 1665-1676.
15. Zhang K., Hu W-H, Zhang C., Meng F-G., Chen N., Zhang J-G. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Research*. – 2013. – Vol. 105. – P. 377-383.
17. Capal J. K., Bernardino-Cuesta B., Horn P. S., Murray D., Byars A. W. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. // *Epilepsy & Behavior*. – 2017. – Vol. 70. – P. 245-252.
18. Jansen F. E., Vincken K. L., Algra A., Anbeek P., Braams O. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70. – P. 916-923.
19. Ehninger D., Sano Y., de Vries P. J., Dies K., Franz D. Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal sur-

vival and may perturb social behavior in adult mice // *Molecular Psychiatry*. – 2012. – Vol. 17 – P. 62-70.

20. Franz D. N., Bissler J. J., McCormack F. X. Tuberous sclerosis complex: Neurological, renal, and pulmonary manifestations // *Neuropediatrics*. – 2010. – Vol. 41. – P. 199-208.

21. Sharma M. C., Ralte A.M., Gaekwad S., Santosh V., Shankar S.K., Sarkar C. Subependymal giant cell astrocytoma – a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis // *Pathology & Oncology Research*. – 2004. – Vol. 10. – P. 219-224.

22. Grajkowska W., Kotulska K., Jurkiewicz E., Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex // *Review. Folia Neuropathologica*. – 2010. – Vol. 48. – P. 139-149.

References

1. Dorofeyeva, M. Yu. (ed.) (2012). Tuberous sclerosis. Moscow: Practical medicine, 240 p. (In Russian).

2. Osborne, J. P., Fryer, A., Webb, D. (1991). Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 615, 125-128.

3. Dorofeeva, M. Yu., Strahova, O. S., Katysheva, O. V., Osipova, E. K., Chumak, O. I., Dobryniina, M. V. Tuberous sclerosis. *Lechaschi Vrach*. Retrived February 20, 2024, from [http:// www.lvrach.ru/2005/08/4532910/](http://www.lvrach.ru/2005/08/4532910/) (In Russian).

4. Kwiatkowski, D. J., Reeve, M. P., Cheadle, J. P., Sampson, J. R. Molecular Genetics. In: Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. Ed: Curatolo, P. London, England: Mac Keith Press, 2003, 228-263.

5. Dorofeeva, M. Yu., Belousova, E. D. (2012). Vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii tuberoznogo skleroza. Effective pharmacotherapy. *Pediatrics*, 4, 50-58 (In Russian).

6. Krueger, D. A., Northrup, H. (2013). The International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*, 49, 255-265.

7. Jusupova, L. A., Garaeva, Z. Sh., Junusova, E. I. (ed.) (2012). Bolezn' Burnevillja – Pringlja. *Lechaschi Vrach*, 10, 18-21 (In Russian).

8. Curatolo, P., Moavero, R. (2015). Neurological

and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurology*, 14, 733-745.

9. Luat, A. F., Makki, M., Chugani, H. T. (2007). Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Current Opinion in Neurology*, 20, 142-150.

10. Francis, J DiMario, Jr. (2004). Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 19, 650-657.

11. Curatolo, P., Bombardieri, R. (2008). Tuberous sclerosis. *Lancet*, 372, 657-668.

12. Islam, M. P. (2015). Roach ES Tuberous sclerosis complex. *Handbook of Clinical Neurology*, 132, 97-109.

13. Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D. (2010). Thiele EA The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 51, 1236-1241.

14. Kaczorowska, M., Jurkiewicz, E., Domanska-Pakiela, D., Syczewska, M., Lojszczyk, B. (2011). Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 52, 22-27.

15. Uysal, Sanem Pinar, Şahin, M. (2020). Tuberous sclerosis: a review of the past, present, and future. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(7), 1665-1676.

16. Zhang, K., Hu, W-H, Zhang, C., Meng, F-G., Chen, N., Zhang, J-G. (2013). Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*, 105, 377-383.

17. Capal, J. K., Bernardino-Cuesta, B., Horn, P. S., Murray, D., Byars, A. W. (2017). Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior*, 70, 245-252.

18. Jansen, F. E., Vincken, K. L., Algra, A., Anbeek, P., Braams, O. (2008). Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*, 70, 916-923.

19. Ehninger, D., Sano, Y., de Vries, P. J., Dies, K., Franz, D. (2012). Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal survival and may perturb social behavior in adult mice. *Molecular Psychiatry*, 17, 62-70.

20. Franz, D. N., Bissler, J. J., McCormack, F. X. (2010). Tuberous sclerosis complex: Neurological, renal, and pulmonary manifestations. *Neuropediatrics*, 41, 199-208.

21. Sharma, M. C., Ralte, A. M., Gaekwad, S., Santosh, V., Shankar, S. K., Sarkar, C. (2004).

Subependymal giant cell astrocytoma – a clinico-pathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis. Pathology & Oncology Research, 10, 219-224.

22. Grajkowska, W., Kotulska, K., Jurkiewicz, E., Matyja, E. (2010). Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. Folia Neuropathologica, 48, 139-149.

БАЛАЛАРДАҒЫ ТУБЕРКУЛЕЗДІ СКЛЕРОЗДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСТЕРІНІҢ, ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ТЕРАПИЯСЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

М. М. Лепесова^{1,2}, А. А. Исабекова^{*1,2}, Д. А. Кудербаева¹, Б. Ә. Оразалиев¹

¹«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы

²Алматы қаласы Қоғамдық денсаулық сақтау басқармасының «№ 2 қалалық балалар клиникалық ауруханасы» ШЖҚ МҚК, Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Туберозды склероз – терінің, жүйке жүйесінің және ішкі ағзалардың нейроглия жасушаларының пролиферациясының, миграциясының және дифференциациясының бұзылуымен байланысты зақымдануымен сипатталатын факоматоздар тобының генетикалық ауруы. Туберозды склероз көбінесе көптеген мүшелерді зақымдайды, ал жаңадан анықталған туберозды склероз жағдайларын емдеу әдетте көп салалы болып табылады, бұл туберозды склерозы бар науқастарды кешенді клиникалық басқаруға қиындық тудырады. Дәстүрлі түрде туберозды склероз терапиясы негізінен хирургиялық емдеуден және симптоматикалық демеуші терапиядан тұрады. Дегенмен, соңғы жылдары дәл медицина тұжырымдамасы ұсынылды және молекулалық мақсатты терапияға көбірек көңіл бөлінді.

Мақалада генетикалық анықталған полисистемалық аурудың – туберозды склероздың (Бурневилл-Прингл ауруы) сирек кездесетін жағдайы сипатталған. Туберозды склерозды дұрыс және уақтылы диагностикалау өте маңызды, сондықтан мақалада қазіргі эпидемиологиялық мәліметтер, ауруды диагностикалау мен емдеудің генетикалық және клиникалық критерийлері егжей-тегжейлі сипатталған. Туберкулезді склерозбен ауыратын науқастың ауру тарихының мысалында балалық шақтағы аурудың ерекшеліктері талданады.

Түйін сөздер: балалар неврологиясы, генетикалық аурулар, туберозды склероз.

FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND THERAPY OF TUBEROUS SCLEROSIS IN CHILDREN

M. M. Lepesova^{1,2}, A. A. Isabekova^{*1,2}, D. A. Kuderbaeva¹, B. A. Orazaliev¹

¹NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty

²«Children's city clinical hospital No. 2», department of Public Health Almaty city, Kazakhstan, Almaty

**Corresponding author*

Abstract

Tuberous sclerosis is a genetic disease from the group of phacomatoses characterized by lesions of the skin, nervous system and internal organs associated with impaired proliferation, migration and differentiation of neuroglia cells.

In tuberous sclerosis, various organs are often affected, and the treatment of newly diagnosed cases of tuberous sclerosis is typically multidisciplinary, creating a challenge for the comprehensive clinical management of patients with tuberous sclerosis. Traditionally, therapy for tuberous sclerosis has primarily consisted of surgical treatment and symptomatic supportive care. However, in recent years, the concept of

precision medicine has been proposed, and increasing attention is being given to molecular targeted therapy.

The article describes a rare case of a genetically determined polysystem disease – Tuberous sclerosis (Bourneville-Pringle disease). Accurate diagnosis of tuberous sclerosis is of fundamental importance, therefore, the article details modern epidemiological data, genetic and clinical criteria for the diagnosis of the disease and treatment. On the example of the medical history of a patient with tuberous sclerosis, the features of the course of the clinical case are analyzed.

Keywords: *pediatric neurology, genetic diseases, tuberous sclerosis.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Лепесова Маржан Махмұтқызы – медицина ғылымының докторы, профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBБМ неврология кафедрасының меңгерушісі, Қазақстан, Алматы; e-mail: m.lepesova@medkrmu.kz; ORCID: 0000-0002-4912-4229.

Исабекова Алма Айтаханқызы – медицина ғылымының кандидаты, неврология кафедрасының аға оқытушысы, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBБМ, Қазақстан, Алматы; e-mail: alma_64@mail.ru; телефон: 8 (701) 747-28-02.

Кудербаева Динара Асқарқызы – «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBБМ «ересектер, балалар неврологиясы» мамандығы бойынша 2-ші оқу жылының резиденті, Қазақстан, Алматы; e-mail: dinara_150991@mail.ru; ORCID: 0009-0001-0787-0514.

Оразалиев Бақдәулет Әбдіғапбарұлы – «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МEBБМ «ересектер, балалар неврологиясы» мамандығы бойынша 2-ші оқу жылының резиденті, Қазақстан, Алматы; e-mail: бага_979797@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1489-2284.

ОБ АВТОРАХ

Лепесова Маржан Махмұтовна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: m.lepesova@medkrmu.kz; ORCID: 0000-0002-4912-4229.

Исабекова Алма Айтахановна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры неврологии, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: alma_64@mail.ru; телефон: 8 (701) 747-28-02.

Кудербаева Динара Аскараровна – резидент 2-го года обучения по специальности «Неврология взрослая, детская» НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: dinara_150991@mail.ru; ORCID: 0009-0001-0787-0514.

Оразалиев Бақдаулет Әбдіғапбарович – резидент 2-го года обучения по специальности «Неврология взрослая, детская» НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: бага_979797@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1489-2284.

ABOUT AUTHORS

Lepesova Marzhan Makhmutovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: m.lepesova@medkrmu.kz; ORCID: 0000-0002-4912-4229.

Isabekova Alma Aitakhanovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Neurology, Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: alma_64@mail.ru; phone: 8 (701) 747-28-02.

Kuderbaeva Dinara Askarovna – is a resident of the 2nd year of study in the specialty «Adult and pediatric Neurology» of the Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: dinara_150991@mail.ru; ORCID: 0009-0001-0787-0514.

Orazaliev Bakdaulet Abdigapbarovich – is a resident of the 2nd year of study in the specialty «Neurology adult, children's» NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty; e-mail: бага_979797@mail.ru; ORCID: 0009-0002-1489-2284.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Авторами заявлено, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 16.04.2024

Принята к публикации: 15.06.2024.

УДК:616.858-008.6
МРНТИ: 76.29.51

DOI: 10.24412/2790-1289-2024-2-66-72

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: КРАТКИЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М. А Каржаубаева^{1,2}, А. Б Сапарғалиева^{*1}, А. С Рысбаева¹

¹ НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы

² КГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, и согласно прогнозам, ее распространенность удвоится в течение следующего поколения. Тем не менее, своевременная диагностика болезни Паркинсона остается сложной задачей, а выявление самых ранних стадий заболевания является серьезной неудовлетворенной потребностью.

В данной работе мы описали клинический случай диагностики классической формы болезни Паркинсона у больного пожилого возраста, поздней диагностики болезни Паркинсона в отделении неврологии центральной городской клинической больницы города Алматы.

На основании клинических и инструментальных данных выставлен диагноз: Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, без постуральной неустойчивости. Стадия 4 по Хен и Яру.

Представленный клинический пример демонстрирует классический вариант болезни Паркинсона. Постепенное развитие симптомов, наличие типичных моторных и немоторных проявлений у пациента пожилого возраста позволили клинически установить диагноз болезни Паркинсона.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, тремор, мышечная ригидность, дисфагия.

Введение

Болезнь Паркинсона (далее – БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ранней выраженной гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции (далее – SNpc) и широким распространением внутриклеточного белка альфа-синуклеина (далее – aSyn). Дефицит дофамина в базальных

ганглиях приводит к классическим двигательным симптомам паркинсонизма, а именно брадикинезии, тремору, ригидности и последующей постуральной нестабильности. БП также связана с немоторными симптомами, которые могут предшествовать двигательным симптомам более чем на десять лет. Эти немоторные симптомы становятся неприятными симптомами на более поздних стадиях БП. В настоящее