

Е.С. Застело¹, Э.Н. Федулова¹, Н.М. Быданов¹, Д.А. Быданова¹, Т.В. Скочилова¹, А.И. Хавкин²¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация² Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Российская Федерация

Особенности дебюта туберозного склероза на примере клинического случая

Контактная информация:

Застело Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Адрес: 603000, Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22/1, тел.: +7 (831) 467-12-42, e-mail: dr_zastelo_e@rambler.ru

Статья поступила: 13.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

Обоснование. Туберозный склероз является орфанным заболеванием. Редкая его встречаемость, низкая осведомленность врачей-педиатров, разнообразие клинической картины, особенности наследования — все это затрудняет диагностику и требует междисциплинарного подхода со стороны врачей. Жизнь семьи с ребенком, страдающим туберозным склерозом, может быть наполнена множеством трудностей и вызовов: постановка диагноза и его принятие, проблемы поиска оптимальных вариантов лечения, возможное прогрессирование заболевания, развитие осложнений. **Описание клинического случая.** В статье приводится описание клинического случая туберозного склероза — тяжелого мультисистемного заболевания, впервые диагностированного у ребенка в возрасте 5 мес. Изменения в почках, представленные в виде гипозоженного участка паренхимы правой почки, были обнаружены внутриутробно на 20–21-й нед гестации. В раннем неонатальном периоде отмечалась умеренная протеинурия (0,25 г/л), по данным ультразвукового исследования был выявлен поликистоз почек с множественными мелкими кистами обеих почек. В 5 мес у ребенка была установлена эпилепсия, подтвержденная электроэнцефалографией. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены первичные признаки туберозного склероза: корковые туберы, субependимальные узлы, субependимальная гигантоклеточная астроцитома. При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у отца девочки наблюдаются кожные и почечные симптомы, характерные для туберозного склероза. Семья была консультирована врачом-генетиком, но родители отказались от проведения молекулярно-генетического тестирования. В соответствии с критериями Международной клинической консенсусной конференции по туберозному склерозу диагноз был установлен клинически на основании наличия у ребенка более двух первичных признаков, а также дополнительного вторичного признака в виде множественных кист почек. Таким образом, низкая заболеваемость и вариативность фенотипа у каждого конкретного пациента, а также отказ от полноценного обследования ребенка существенно затрудняют диагностику данной патологии и формирование дальнейшего прогноза относительно продолжительности жизни пациента и ее качества. **Заключение.** Описанный клинический случай демонстрирует, как непросто адаптироваться семье, в которой есть ребенок с генетическим заболеванием.

Ключевые слова: туберозный склероз, поликистоз почек, орфанное заболевание

Для цитирования: Застело Е.С., Федулова Э.Н., Быданов Н.М., Быданова Д.А., Скочилова Т.В., Хавкин А.И. Особенности дебюта туберозного склероза на примере клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):83–89. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2880>

ОБОСНОВАНИЕ

В источниках научно-медицинской литературы описываются случаи тернистого пути к постановке редкого генетического диагноза. Однако достаточно мало представлено информации о трудностях, с которыми сталкиваются семьи, имеющие детей с орфанными заболеваниями.

При оглашении такого диагноза родители, в первую очередь, испытывают шок как естественную реакцию организма. После этого следуют отрицание и глубокая печаль. Нередко отмечаются вспышки агрессии, а также всепоглощающее чувство вины за случившееся. В такой ситуации врачу бывает крайне сложно подобрать слова поддержки для родителей и пациента, чтобы избежать перехода к ложным обнадеживающим заявлениям. Родители озадачены множеством вопросов: течением заболевания, возможными осложнениями, доступностью квалифицированной и своевременной

помощи, прогнозом для жизни и ее качества. Поэтому так важно, чтобы в Российской Федерации были приняты единый порядок оглашения родителям / законным представителям ребенка диагноза тяжелой, в том числе инвалидизирующей и жизнеугрожающей, болезни, а также единый стандарт (текст для оглашения), использование которого минимизирует вышеописанные негативные реакции.

Одним из таких тяжелых генетических заболеваний является туберозный склероз. Эпидемиологические данные определяют распространенность туберозного склероза в популяции как 1 к 10–30 тыс. [1]. При этом число больных в нашей стране приблизительно составляет 7 тыс. человек [2]. В Российской Федерации эта патология включена в перечень орфанных.

В этиологии данного заболевания имеется отличительная особенность в виде высокой частоты появления спонтанных мутаций (*de novo*), составляющих зна-

чительную долю структуры заболеваемости tuberозным склерозом [1]. Активация специфического сигнального каскада mTORC1 в результате потери супрессорной активности генов *TSC1* или *TSC2* приводит к нарушениям роста и пролиферации клеток [3]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, но, тем не менее, фенотипически, ввиду неполной пенетрантности, может характеризоваться поражением одного или нескольких органов и систем, а также разной степенью выраженности симптомов. Это определяет большое разнообразие клинических проявлений, которые имеют различные сочетания и последовательно манифестируют в зависимости от возраста больного [1]. Низкая заболеваемость при высокой вариативности фенотипа у каждого пациента делает диагностику данной патологии крайне затруднительной. Это негативно сказывается на принятии родителями диагноза. Лабораторные и инструментальные данные отличаются большим разнообразием из-за полиорганного поражения и индивидуальных сочетаний признаков, прогрессирующих в течение жизни пациента. Важно учитывать возраст манифестации отдельных симптомов, а также вариативность проявлений заболевания, что снижает и без того низкую информативность данных семейного анамнеза. Таким образом, разбор конкретных клинических случаев tuberозного склероза представляется собой важную и актуальную задачу для освещения трудностей, с которыми сталкивается семья, в которой есть ребенок с генетическим заболеванием.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Из анамнеза жизни известно, что девочка Л., 4 лет 2 мес, родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 20–21-й нед гестации внутриутробно выяв-

лен гипоехогенный участок паренхимы правой почки — предположительно, ангиомиолипома. Девочка родилась в срок, на 40–41-й нед беременности. Роды были самостоятельными, в головном предлежании, околоплодные воды светлые. Ребенок закричал сразу, оценка по шкале APGAR составила 9/9 баллов. В первые сутки жизни проведена вакцинация против гепатита В, BCG-M не проводилась. Неонатальный и аудиологический скрининги были проведены в родильном доме.

При сборе семейного анамнеза установлено: у отца девочки имеются множественные ангиофибромы лица и ногтевого ложа (их количество увеличивается), а в детском возрасте была диагностирована рабдомиома сердца. В настоящее время он состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом: «Поликистоз почек, осложненный хронической болезнью почек в терминальной стадии», с 2023 г. ему проводится гемодиализ. Совокупность данных изменений предполагает наличие tuberозного склероза у отца пациентки. Но, несмотря на наличие тяжелого инвалидизирующего заболевания, молекулярно-генетическое исследование отцу не проводилось.

В родильном доме в первые сутки жизни было проведено обследование: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови на креатинин, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства и нейросонография. При лабораторном исследовании выявлена умеренная протеинурия (0,25 г/л), креатинин определялся в пределах возрастной нормы и составил 37 мкмоль/л. При УЗИ выявлены поликистоз почек с множественными мелкими кистами обеих почек, уплотнение коркового слоя почек, незначительное утолщение стенок лоханок, постгипоксические изменения головного мозга. Таким образом, пациентке Л. были установлены следующие клинические диагнозы: кистозная болезнь почек (возможно, аутосомно-доминантный

Elena S. Zastelo¹, Elvira N. Fedulova¹, Nikita M. Bydanov¹, Darya D. Bydanova¹, Tatyana V. Skochilova¹, Anatoly I. Khavkin²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation

Features of Tuberous Sclerosis Onset: Clinical Case

Background. Tuberous sclerosis is an orphan disease. Its rare incidence, low awareness of pediatricians, diversity in clinical signs, inheritance features — all together it complicates its diagnosis and requires multidisciplinary approach. The life of any family with a child suffering from tuberous sclerosis can be challenging, such as: diagnosis itself and its acceptance, issues with optimal management, possible disease progression, complications development. **Clinical case description.** This article describes a clinical case of tuberous sclerosis, as a severe multisystem disease, newly diagnosed in a child at the age of 5 months. Changes in the kidneys were presented as hypodense area in the right kidney parenchyma and were revealed in utero at 20–21 weeks of gestation. Moderate proteinuria (0.25 g/L) was noted in the early neonatal period. Ultrasound examination has shown polycystic kidney disease with multiple small cysts in both kidneys. The child was diagnosed epilepsy at the age of 5 months confirmed by electroencephalography. Brain MRI has revealed primary signs of tuberous sclerosis: cortical tubers, subependymal nodes, subependymal giant cell astrocytoma. It turned out that the girl's father had skin and kidney symptoms typical for tuberous sclerosis according to family medical history. The family was consulted by geneticist, however, parents have refused to perform molecular genetic testing. The diagnosis was clinically established based on the presence of more than two primary signs as well as additional secondary sign (multiple kidney cysts) according to the International Clinical Consensus Conference on Tuberous Sclerosis criteria. Thus, low incidence and phenotype variability in every patient, as well as the refusal to fully examine the child significantly complicates this pathology diagnosis and understanding further prognosis regarding the patient's life expectancy and its quality. **Conclusion.** The described clinical case demonstrates how difficult it is for the family to adapt to the fact that their child has genetic disease.

Keywords: tuberous sclerosis, polycystic kidney disease, orphan disease

For citation: Zastelo Elena S., Fedulova Elvira N., Bydanov Nikita M., Bydanova Darya D., Skochilova Tatyana V., Khavkin Anatoly I. Features of Tuberous Sclerosis Onset: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):83–89. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2880>

вариант), перинатальное поражение головного мозга гипоксически-ишемического генеза, синдром мышечной дистонии. Девочка из родильного дома выписана домой.

В 5 мес больная экстренно была госпитализирована в неврологическое отделение с жалобами на эпизоды плача и стереотипные флексорные спазмы туловища и конечностей. В течение суток наблюдалось до 5 пароксизмов, завершающихся плачем и последующим засыпанием. При проведении электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в межприступном периоде выявлен паттерн синхронизированной гипсаритмии (межприступный ЭЭГ-паттерн, характеризующийся диффузной нерегулярной медленноволновой активностью большой амплитуды, высокой степени дезорганизованности и асинхронности). Такие изменения являются характерными для синдрома инфантильных спазмов до 100% случаев. Пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, выявлены КТ-признаки перивентрикулярных и субкортикальных участков повышения плотности (патогномичный признак туберозного склероза). Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) также соответствовали картине туберозного склероза: кортикальные и субкортикальные туберы (участки фокальной корковой дисплазии), субэпендимальные узлы, субэпендимальная астроцитома левого бокового желудочка без нарушения ликвородинамики.

Учитывая выявленные изменения, пациентке было проведено полное комплексное обследование в стационаре. При лабораторном исследовании сохранялись признаки умеренной протеинурии (до 0,25 г/л), биохимические показатели белкового, липидного, углеводного обменов, коагулограмма были в пределах возрастной нормы. По результатам нейросонографии сохранялись постгипоксические изменения головного мозга. При эхокардиографии (ЭхоКГ) визуализировалось открытое овальное окно 1,5 мм с лево-правым сбросом.

При УЗИ признаки поликистоза подтверждены, почки значительно увеличены в размерах: левая 76 × 34 мм, правая 78 × 41 мм (соответствуют размерам 5-летнего ребенка), визуализируется большое количество кист разных размеров, отмечается обеднение кровотока в корковом слое (рис. 1).

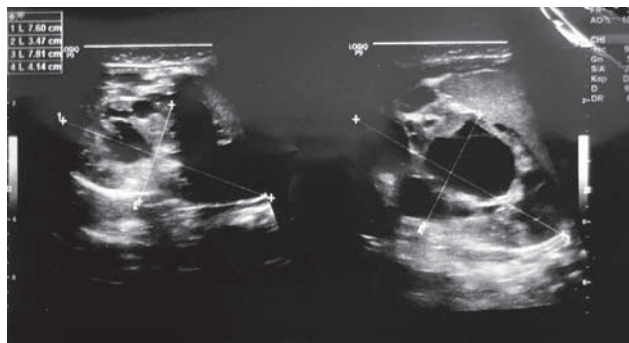
В соответствии с критериями Международной клинической консенсусной конференции по туберозному склерозу, диагноз у данной пациентки может быть установлен клинически на основании наличия у нее более двух первичных признаков: корковые туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, а также дополнительно вторичного признака в виде множественных кист почек [4].

Таким образом, пациентке Л. был установлен клинический диагноз: «Туберозный склероз. Эпилепсия симптоматическая. Поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии».

Врачебным консилиумом была назначена симптоматическая терапия. С целью купирования инфантильных спазмов был назначен вигабатрин 500 мг в форме таблеток в дозировке 375 мг с повышением дозы на 125 мг каждые 3 дня с расчетом суточной дозы 100 мг/кг. С противосудорожной целью дополнительно был назначен препарат вальпроевой кислоты в виде капель для приема внутрь 3 раза в сутки с увеличением дозы в течение недели до общей суточной дозировки

Рис. 1. Пациентка Л.: УЗИ почек в возрасте 5 мес. Множественные кисты обеих почек

Fig. 1. Patient L.: renal ultrasound at the age of 5 months. Multiple cysts in both kidneys



Источник: Фото из личного архива Застело Е.С., 2024 г.
Source: Photo from Zastelo E.S. personal archive, 2024.

20 мг/кг. На момент выписки общее состояние ребенка улучшилось, эпизоды плача и стереотипные флексорные спазмы туловища и конечностей отсутствовали.

Показаний к патогенетической терапии препаратом эверолимус, являющимся ингибитором сигнального пути m-TOR, у ребенка не было (согласно положениям Международной консенсусной конференции по комплексному лечению туберозного склероза) [5, 6].

Были рекомендованы диспансерное наблюдение у невролога-эпилептолога, нефролога, консультация врача-генетика и проведение молекулярно-генетического исследования, а также ЭхоКГ в динамике, контроль за функциональным состоянием почек и длительная терапия вигабатрином, препаратом вальпроевой кислоты.

Врачом-генетиком проведена консультация в возрасте 5 мес, установлен диагноз: «Туберозный склероз, тип наследования аутосомно-доминантный, с риском для sibсов и потомства пробанда 50% (высокий генетический риск)». Рекомендованы наблюдение у невролога и нефролога, проведение молекулярно-генетического исследования.

От проведения молекулярно-генетического обследования родители ребенка отказались.

Физикальная диагностика

На амбулаторном приеме у нефролога в возрасте 3 лет 10 мес состояние ребенка удовлетворительное. Пациентка Л. вошла в кабинет с улыбкой, была доброжелательна, шла на контакт, отвечала на вопросы, проявляла интерес к игрушкам. Но при проведении объективного осмотра наблюдались выраженное беспокойство и негативизм со стороны ребенка. Кожные покровы бледно-розовые, с единичными элементами гипопигментных пятен в количестве 8–10 штук в различных областях тела, а также 3 участка «шагреневой» кожи (асимметричные участки жесткой огрубевшей кожи). Перкуторно над легкими определялся ясный легочный звук, при аускультации легких выслушивалось пузрильное дыхание с частотой дыхания 24/мин. Перкуторно границы сердца соответствовали возрастным нормам, аускультативно тоны сердца выслушивались отчетливо, ритмично, определялся систолический шум на верхушке сердца, частота сердечных сокращений составила 124 уд./мин, артериальное давление — 90/60 мм рт. ст. Визуально живот значитель-

но увеличен в размере, окружность составила 65 см (при динамическом наблюдении живот увеличивается в объеме, в возрасте 1,5 лет окружность живота составляла 60 см). Почки определялись как большой конгломерат (увеличены в размерах). Печень пальпировалась на 1 см из-под края реберной дуги, при этом край определялся мягким, эластичным, безболезненным. Селезенка не пальпировалась. Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу, слизистая вульвы физиологической окраски. Мочеиспускание не нарушено, свободное, безболезненное, моча светлая. Стул у девочки регулярный, кашицеобразный.

Предварительный диагноз

Поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии. Туберозный склероз. Эпилепсия симптоматическая.

Динамика и исходы

Девочка Л. находится на диспансерном учете у нефролога с диагнозом: «Поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии» и у невролога с диагнозом: «Туберозный склероз, эпилепсия симптоматическая» с 5-месячного возраста.

Первые признаки заболевания были зафиксированы в период внутриутробного развития, на 20–21-й нед гестации, выявлен гипозохогенный участок паренхимы правой почки. В неонатальном периоде при ультрасонографии выявлен поликистоз почек.

Изменения кожных покровов в виде гипопигментных пятен, участки «шагреневой кожи» стали появляться на первом году жизни с тенденцией к увеличению.

В возрасте 5 мес произошел дебют эпилепсии. При проведенном стационаром обследовании были выявлены патогномоничные признаки туберозного склероза: корковые туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома. К возрасту 5 мес девочке выставлен диагноз: «Туберозный склероз, эпилепсия симптоматическая, поликистоз почек, хроническая болезнь почек 0–1-й стадии».

За прошедший период — с возраста 5 мес жизни до 4 лет 1 мес — приступов эпилепсии не наблюдалось, девочка находится на противосудорожной терапии.

Таблица 1. Показатели креатинина и цистатина С у пациентки Л.
Table 1. Creatinine and cystatin C levels in the patient L.

Дата	Показатель	Нормативы
Креатинин, мкмоль/л		
26.11.2020	47,0	До 88,0
03.12.2020	42,0	До 88,0
12.11.2023	33,5	27–77
01.12.2023	45,0	27–77
23.07.2024	46,0	27–77
15.01.2025	52,0	27–77
Цистатин С, мг/л		
01.12.2023	0,91	0,68–1,6
Расчетная скорость клубочковой фильтрации по Шварцу, мл/мин		
23.07.2024	89	Более 90

По данным ЭЭГ, проведенной в 4 года 1 мес, наблюдается положительная динамика в виде отсутствия диффузных эпилептиформных разрядов во время бодрствования и сна. Регистрируется лишь региональная эпилептиформная активность в левой лобной области с периодическим распространением на симметричные отведения правого полушария и на центральные передневисочные отведения ипсилатерально.

Также стоит отметить, что нервно-психическое развитие соответствует возрастной норме. Девочка Л. посещает детское дошкольное учреждение, бассейн. Активно принимает участие в утренниках, разучивает стихи и песенки, хорошо находит контакт со сверстниками, играет в ролевые игры. У ребенка сформированы навыки опрятности, непроизвольного мочеиспускания не отмечается. Респираторными вирусными инфекциями девочка болеет не более четырех раз в год.

С целью оценки функции почек рекомендовано проводить исследование показателей креатинина, цистатина С (табл. 1). Из приведенных данных видно, что показатели креатинина и цистатина С находятся в пределах возрастной нормы, азотовыделительная функция почек не страдает. УЗИ почек проводится один раз в год, измерение длины почки не представляется возможным в связи с увеличенными размерами почек, количество кист увеличивается, подсчету не подлежат, кровоток до капсулы почки не прослеживается.

По результатам ЭхоКГ (3 год 5 мес) эхографические признаки морфофункциональных изменений сердца обнаружены не были.

К сожалению, на сегодняшний день не проведено молекулярно-генетическое обследование пациентки Л. и ее отца в связи с категорическим отказом родителей. Свой выбор они аргументируют тем, что это не способствует изменению диагноза, который установлен клинически.

Прогноз

Большое разнообразие клинических проявлений туберозного склероза, различные комбинации поражений органов и систем в разных случаях, манифестация новых симптомов и осложнений по мере взросления, а также накопление сопутствующих заболеваний, связанных с полиорганным поражением, — все это затрудняет оценку точного прогноза продолжительности и качества жизни ребенка.

Прогноз у данного пациента сомнительный, так как кистозное поражение почек с формированием терминальной стадии хронической болезни почек в раннем возрасте может существенно сократить продолжительность жизни [7].

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки Л., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Туберозный склероз является генетически детерминированным заболеванием, относящимся к группе факоматозов. Он характеризуется широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением, что приводит к сокращению продолжительности жизни и инвалидизации пациентов [2].

Рис. 2. Пациентка Л.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 2. Patient L.: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ППЦНС — перинатальное поражение центральной нервной системы; ЭЭГ — электроэнцефалография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. PCNSI (ППЦНС) — perinatal central nervous system injury; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography; US (УЗИ) — ultrasound; CKD (ХБП) — chronic kidney disease.

Туберозный склероз относится к орфанным заболеваниям с частотой встречаемости 1 на 10–30 тыс. населения [1].

Заболевание имеет генетическую природу, вызвано мутацией в генах *TSC1* или *TSC2*, которые кодируют белки гамартин и туберин. Потеря функции данных белков способствует патологической гиперактивации каскада, являющегося ключевым регулятором роста и пролиферации клеток [1, 2].

По данным ряда авторов, в перинатальном периоде и периоде новорожденности высока вероятность манифестации туберозного склероза в виде рабдомиома сердца с синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта, эпилептических приступов *in utero* (внутриутробно) или фокальных эпилептических приступов, а также образования фиброзных бляшек на коже [2, 7, 8]. Тем не менее, описанный нами клинический случай имеет некоторые особенности. Прежде всего — поражение почек в начале заболевания, которое в период динамического наблюдения за пациентом не привело к нарушению почечной функции, о чем свидетельствуют нормальные показатели креатинина и мочевины и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Однако следует учитывать тот факт, что пациентки женского пола с диагнозом «туберозный склероз» имеют большую вероятность развития почечной недостаточности [9]. Кроме того, исследования указывают на то, что тяжелое поражение почек с нарушением их функции может развиваться после полового созревания, что подчеркивает необходимость наблюдения за девочкой Л. на протяжении всей ее жизни, несмотря на нормальные показатели функции почек в настоящий момент [9, 10].

У детей с туберозным склерозом существует задержка нервно-психического развития, и поведенческие расстройства регистрируются у 40–50% пациентов. У 75% из них наблюдаются сопутствующие когнитивные нарушения, у 90–100% — эпилепсия [11]. Кроме того, по данным литературы, пациенты с ранней манифестацией эпилепсии чаще сталкиваются с такими нарушениями поведения, как агрессивность, тревожность,

депрессивное настроение, нарушения сна и трудности в обучении, дефицит внимания и гиперактивность [8, 12]. Тем не менее, в данном клиническом случае задержек в нервно-психическом развитии не наблюдается, однако у пациентки Л. имеются признаки агрессии и тревожности.

Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера гамартом, а также от возраста, поскольку в разные возрастные периоды проявляются разные симптомы болезни, которых немало [13, 14]. Так, есть все основания полагать, что отец ребенка также страдает от туберозного склероза, хотя клинические признаки у него отличны.

В ходе подготовки материалов для публикации у пациентки впервые появились клинические проявления на коже: 8–10 гипопигментных пятен в различных областях тела, а также 3 участка «шагреновой кожи», что еще раз подтверждает различие симптомов. Таким образом, можно сделать вывод, что по причине различной экспрессии признаков туберозного склероза семейный характер заболевания также зачастую не является составляющей своевременной постановки правильного диагноза.

Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации в генах *TSC1* или *TSC2* [7, 15]. Но не всегда удается убедить родителей в необходимости проведения данного обследования. В таких случаях диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия двух первичных признаков или одного первичного и двух вторичных признаков, которые представлены в табл. 2.

В описанном клиническом случае у пациентки Л. имеется более двух первичных признаков: корковые туберы, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, участки «шагреновой кожи», гипопигментные пятна и один вторичный: множественные кисты почек. Наличие трех первичных и одного вторичного признака дает возможность установить несомненный диагноз туберозного склероза [2].

Таблица 2. Диагностические критерии tuberозного склероза Международной клинической консенсусной конференции по tuberозному склерозу

Table 2. Diagnostic criteria for tuberous sclerosis of the International Clinical Consensus Conference on Tuberous Sclerosis

Точный диагноз (первичные признаки)	Предположительный диагноз (вторичные признаки)
Ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу	Многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3)
Гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре)	Фибромы в полости рта (не менее 2)
Нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2)	Гамартомы внутренних органов
Участок «шагреневой кожи»	Ахроматический участок сетчатой оболочки глаза
Множественные гамартомы сетчатки	Пятна типа «конфетти» на коже
Корковые дисплазии (не менее 3): • корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; • субэпендимальные узлы (не менее 2); • субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	Множественные кисты почек
Рабдомиомы сердца множественные или одиночные	
Лимфангиолейомиоматоз легких	
Множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2)	

Туберозный склероз является прогрессирующим заболеванием, связанным с большим количеством осложнений [8, 16]. Такие пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении мультидисциплинарной командой специалистов, оценке познавательных функций в динамике и проведении МРТ, УЗИ почек и антиэпилептической терапии при развитии эпилепсии [17]. Кроме того, необходимо формировать онкологическую настороженность у таких пациентов в связи с высокой предрасположенностью к опухолевым процессам [18].

Существует патогенетическое лечение tuberозного склероза — препарат эверолимус, но, к сожалению, его применение в практике ограничено и имеет ряд строгих показаний [19–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо еще раз указать на определенное сочетание факторов, и в особенности вариабельность фенотипа пациентов, что затрудняет диагностику tuberозного склероза. Редкость данного заболевания и разнообразие его признаков объясняют тот факт, что семейный анамнез на практике оказывается собран недостаточно или неправильно интерпретирован. Описанный клинический случай подтверждает большое значение пренатальной диагностики, а также доказывает необходимость междисциплинарного подхода в ведении таких больных. Поэтому освещение сложностей, с которыми сталкивается семья, где ребенок имеет тяжелое генетическое заболевание, крайне важно. Поддержка со стороны общества, доступность терапии и реабилитации и понимание со стороны окружающих могут значительно облегчить их жизнь.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование полученной информации в исследовательских целях и публикациях (дата подписания: 25.01.2023).

INFORMED CONSENT

Patient’s mother has signed written voluntary informed consent to use received data for research purposes and publications (signed on 25.01.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.С. Застело — определение концепции, работа и анализ с данными, проведение исследования, разработка методологии, руководство исследованием, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Э.Н. Федулова — руководство исследованием.

Н.М. Быданов — работа с данными и их анализ, проведение исследования, написание черновика рукописи.

Д.А. Быданова — работа с данными и их анализ, проведение исследования, написание черновика рукописи.

Т.В. Скочилова — работа с данными, проведение исследования.

А.И. Хавкин — пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS’ CONTRIBUTION

Elena S. Zastelo — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, supervision,

visualization, writing — original draft, writing — review and editing.

Elvira N. Fedulova — supervision.

Nikita M. Bydanov — data curation, formal analysis, investigation, writing — original draft.

Darya D. Bydanova — data curation, formal analysis, investigation, writing — original draft.

Tatyana V. Skochilova — data curation, investigation.

Anatoly I. Khavkin — writing — review and editing.

ORCID

Е.С. Застело

<https://orcid.org/0000-0003-1488-1809>

Э.Н. Федулова

<https://orcid.org/0000-0002-1774-0692>

Т.В. Скочилова

<https://orcid.org/0009-0004-4768-139X>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Туберозный склероз. Диагностика и лечение / Г.Е. Алтунина, И.Г. Балаян, Е.Д. Белоусова и др.; под ред. М.Ю. Дорофеевой. — М.: Адаре; 2017. [*Tuberozniy skleroz. Diagnostika i lechenie*. Altunina GE, Balayan IG, Belousova ED, et al.; Dorofeeva MYu, ed. Moscow: Adare; 2017. (In Russ).]
2. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114. — № 3. — С. 58–74. [Dorofeeva Mlu, Belousova ED, Pivovarova AM. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(3):58–74. (In Russ).]
3. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катышева О.В. Диагностика туберозного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — № 10. — С. 89–95. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511510189-95> [Belousova ED, Dorofeeva Mlu, Pivovarova AM, Katusheva OV. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(10):89–95. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201511510189-95>
4. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001>
5. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>
6. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.35>
7. Webb DW, Osborne JP. Tuberous sclerosis. *Arch Dis Child*. 1995;72(6):471–474. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.72.6.471>
8. National Organization for Rare Disorders. Tuberous sclerosis. In: *NORD: National Organization for Rare Disorders*. Available online: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberous-sclerosis>. Accessed on November 6, 2020.
9. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006;70(10):1777–1782. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001853>
10. Notaro K, Pierce B. Tuberous sclerosis complex: A multisystem disorder. *JAAAP*. 2021;34(3):28–33. doi: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000733220.26720.62>
11. DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahimi-Fakhari D. Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(3):633–648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.005>
12. Portocarrero LKL, Quental KN, Samorano LP, et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):323–331. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186972>
13. Arredondo KH, Jülich K, Roach ES. Tuberous sclerosis complex: Diagnostic features, surveillance, and therapeutic strategies. *Semin Pediatr Neurol*. 2024;51:101155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2024.101155>
14. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657–668.
15. Bissler JJ, Batchelor D, Kingswood JC. Progress in Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Crit Rev Oncog*. 2022;27(2):35–49. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2022042857>
16. Curatolo P, Maria BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:323–331. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00038-5>
17. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>
18. Morrison PJ. Tuberous sclerosis: epidemiology, genetics and progress towards treatment. *Neuroepidemiology*. 2009;33(4):342–343. doi: <https://doi.org/10.1159/000254570>
19. Benito AE, Arreguin FE, Almazan BO, et al. Subependymal giant cell astrocytoma in pediatric patients with tuberous sclerosis complex treated with mTOR inhibitors: One center experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:e22001–e22001.
20. Major P. Potential of mTOR inhibitors for the treatment of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(3):189–191. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.100298>
21. Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М. и др. Таргетная терапия туберозного склероза // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 5. — С. 106–112. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112> [Belousova ED, Vlodavets DV, Pivovarova AM, et al. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(5):106–112. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112>]