



ПРОДОЛЖЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Обзорная статья.
УДК 616-006.03
<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-2-49-64>

Туберозный склероз у детей в практике врача ультразвуковой диагностики: обзор литературы с собственными клиническими наблюдениями

С. Ю. Черданцева*,¹, Ю. Е. Черданцева², О. П. Канайлова³, М. Е. Свищева¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

³ ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Реферат

Туберозный склероз (ТБС) относится к генетически детерминированным орфанным заболеваниям с формированием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и системах. Сложность диагностики связана с большим разнообразием клинических форм заболевания. Несмотря на доброкачественный характер гамартом, они вызывают нарушение функций организма, что приводит к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Для раннего дебюта заболевания у детей в неонатальном и грудном возрасте наиболее характерны поражения головного мозга (ГМ) и сердца. В статье представлены морфологические изменения центральной нервной системы (ЦНС) и сердца, проведено сопоставление этих изменений с данными ультразвуковых исследований (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). На примере двух клинических случаев показаны высокая чувствительность нейросонографии (НСГ) как первичного метода исследования головного мозга и возможность ранней диагностики туберозно-склерозного комплекса. Также публикация содержит литературный обзор, клинико-диагностические критерии ТБС, краткую информацию по возможности проведения патогенетического лечения у детей раннего возраста и большое количество иллюстраций.

* Черданцева Светлана Юрьевна, врач ультразвуковой диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул.

Адрес: 656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.

Тел.: +7 (905) 929-55-01. Электронная почта: svetacherdanceva@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7695-990X

Cherdanceva Svetlana Yur'evna, Ultrasound Specialist, Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul.

Address: 154, ul. Fomina, Barnaul, 656045, Russia.

Phone number: +7 (3852) 56-93-02. E-mail: svetacherdanceva@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7695-990X

© С. Ю. Черданцева, Ю. Е. Черданцева, О. П. Канайлова, М. Е. Свищева.

Ключевые слова: туберозный склероз, новорожденные, ультразвуковое исследование, туберы, субependимальные узлы, рабдомиомы сердца.

Финансирование исследования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Мнения, изложенные в статье, принадлежат авторам рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

THE CONTINUED MEDICAL EDUCATION

Review article.

Tuberous Sclerosis in the Practice of Ultrasound Specialist: a Literature Review with our Own Observations

S. Yu. Cherdantseva¹, Yu. E. Cherdantseva², O. P. Kanailova³, M. E. Svishcheva¹

¹Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia

²Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Russia

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Russia

Abstract

Tuberous sclerosis (TBS) is a genetically determined orphan disease when many benign tumors (hamartomas) are formed in various organs and systems. The complexity of diagnosis is associated with a wide variety of clinical forms of the disease. Despite the benign nature of hamartomas, they cause dysfunction of the body, which leads to disability and a reduction in the life expectancy of patients. The lesions of the brain and heart are most characteristic for the early onset of the disease in infants and neonatal children. The article presents morphological changes in the central nervous system and heart, compares these changes with ultrasound and magnetic resonance imaging data. With the help of two clinical cases, the high sensitivity of neurosonography, as the primary method of examination of the brain, and the possibility of early diagnostics of the tuberous-sclerosis complex are shown. The publication also contains a literature review, clinical and diagnostic criteria of tuberous sclerosis, brief information about pathogenetic treatment in young children and a large number of illustrations.

Key words: Tuberous Sclerosis, Newborn, Ultrasound, Tuberses, Subependymal Nodes, Cardiac Rhabdomyomas.

Research funding and conflict of interest

The study was not funded by any sources. The authors state that this work, its topic, subject and content do not affect competing interests. The opinions expressed in the article belong to the authors of the manuscript. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Актуальность

ТБС относится к заболеваниям с прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом, приводящим к необратимым морфологическим изменениям органов, формированию полиорганной недостаточности и инвалидизации пациентов. Несвоевременная диагностика заболевания может привести к фатальным последствиям для пациента. Так, поражения головного мозга при ТБС формируют тяжелые необратимые неврологические и ментальные изменения у детей раннего возраста: эпилепсию, когнитивные нарушения и расстройства аутистического спектра. С появлением таргетной терапии ТБС стал курбельным и управляемым заболеванием. Но успех проводимой терапии у детей зависит от ранней и своевременной диагностики. Проведение скрининговых эхографических исследований облегчает диагностику ТБС у новорожденных и грудных детей, которые еще не имеют диагностических критериев, основанных на клинических проявлениях. На примере клинических случаев хотим продемонстрировать важность и необходимость проведения эхографических скринингов, их приоритетность как первичных методов исследования.

Цель: демонстрация диагностической значимости комплекса ультразвукового исследования в диагностике туберозного склероза в неонатальном и грудном возрасте.

Патогенез и некоторые морфологические аспекты поражения ЦНС и сердца при туберозном склерозе

Туберозный склероз, или болезнь Прингла — Бурневилля, — это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным

типом наследования и большой фенотипической изменчивостью, характеризующееся формированием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и системах, включая кожу, центральную нервную систему, сердце, легкие и почки. Туберозный склероз относится к орфанным заболеваниям, его популяционная частота составляет 1 : 10 000, а среди новорожденных — 1 : 6000 [5, 13]. Заболеваемость ТБС относительно стабильна. Так, например, в немецком проспективном эпиднадзоре исследовании 2018 года оценивалась частота заболеваемости у детей и подростков, и она составила 1 : 6760 и 1 : 13 520 соответственно [14]. Можно предположить, что заболеваемость ТБС комплексом выше, но полиморфизм клинических признаков не всегда позволяет заподозрить это заболевание, особенно при недостаточном обследовании пациентов и легком течении заболевания [3, 5]. Патогенез туберозного склероза состоит в мутации генов TSC1 (34-й участок длинного плеча 9-й хромосомы) или TSC2 (13-й участок короткого плеча 16-й хромосомы) и потере ингибирующей функции белков этих генов — гамартина и туберина на киназу mTOR. В результате гиперактивации этой киназы, ответственной за инициацию трансляции мРНК и синтез белков на рибосомах, происходит усиление роста и пролиферации клеток, активация ангиогенеза и формирование гамартром [16]. Потеря функции TSC1 и TSC2 приводит к повышенной экспрессии инотропных рецепторов к глутамату, нарушению процессов возбуждения и торможения в ЦНС и формированию очагов эпилептической активности [7, 15]. Отмечается высокая частота спонтанных мутаций

этих генов с дебютом заболевания в раннем возрасте [6].

Согласно обновленным в 2012 году диагностическим критериям, все признаки туберозного склероза можно разделить на генетические и клинические.

К генетическим критериям относится идентификация мутаций, локализующихся в локусах TSC1 и TSC2. Но у 10–25 % пациентов мутации могут быть не идентифицированы обычным генетическим тестированием, поэтому нормальный результат не исключает ТБС и не влияет на использование клинических критериев [12, 16].

Клинические критерии включают 11 больших (первичных) и 6 малых (вторичных) признаков. К большим признакам относят многочисленные кожные проявления, поражения ЦНС в виде кортикальных дисплазий (туберов, миграционных трактов), субэпендимальных узлов, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы (СЭГА), а также гамартомы сетчатки, рабдомиомы сердца, множественные ангиомиолипомы почек, лимфангиолейомиоматоз легких. Малые признаки включают пятна «конфетти» на коже, углубления эмали зубов, фибромы десен, ахроматический участок сетчатки глаза, множественные кисты почек, гамартомы внутренних органов [5, 12, 16].

Диагноз ТБС считается достоверным при наличии двух больших или одного большого и двух и более малых признаков.

Но даже при наличии современных диагностических критериев трудности диагностики, связанные с выраженным полиморфизмом и возрастозависимым дебютом заболевания, сохраняются. Наиболее продуктивным периодом для диагностики является перинатальный период в связи с возможностью выяв-

ления большинства характерных диагностических признаков заболевания: рабдомиом сердца, кортикальных тубер, субэпендимальных узлов головного мозга, множественных кист почек. Но есть моменты, затрудняющие возможности пренатальных скринингов. Возможны технические сложности, связанные с положением плода, ожирением пациентки, рубцами на матке, маловодием, сроком гестации. Существует предел допустимой верификации: размеры образований 2–3 мм. По приказу МЗ РФ от 20.10.2020 № 1130н исключено проведение третьего скрининга как обязательного. Поэтому при манифестации пороков развития после 21-й недели беременности эти изменения плода могут остаться недиагностированными.

После рождения клинические признаки дебюта ТБС комплекса в виде инфантильных спазмов, синдрома Веста, кожных проявлений, задержки психомоторного развития могут манифестировать только к концу первого, второго года жизни [4, 14]. Поэтому так важно проведение в раннем неонатальном периоде скрининговых эхографических исследований головного мозга и сердца для выявления диагностических критериев до манифестации клинических признаков заболевания. Несмотря на разнообразие клинико-диагностических признаков ТБС, большинство из них крайне специфичны и в общей популяции практически не встречаются. Так, например, кортикальные дисплазии и гипопигментные пятна в 95 %, субэпендимальные узлы в 95–98 %, гамартомы сетчатки в 87 % встречаются именно при ТБС, а в общей популяции выявляются только в 5–13 % случаев [5]. Ранний дебют заболевания в перинатальном и постнатальном периодах

проявляется преимущественно в поражении ЦНС и сердца [6, 8].

Поражения ЦНС

Патологические изменения ГМ наиболее часто представлены кортикальными туберами, субкортикальными глионейрональными гамартомами, нейрональными гетеротопиями в белом веществе, субэпендимальными глиальными узлами, СЭГА.

Мутации в генах ТБС и гиперактивация mTOR формируют гамартотозную пролиферацию с 7–20-й недели внутриутробного развития. Гигантские дисморфные клетки мигрируют из зародышевой зоны и на своем пути останавливаются в различных отделах мозга, формируя там опухоли из незрелой эмбриональной ткани [7, 10].

Туберы имеют вид бугорков, расположенных над бороздами и распространяющихся вглубь до боковых желудочков мозга (БЖМ). Они расширяют борозду и сглаживают грань между серым и белым веществом [2]. В 90–95 % случаев туберы множественные, обычно располагаются в больших полушариях, реже в мозжечке, содержат низкодифференцированные нейрональные и глиальные клетки [7]. Окружающее корковое вещество обычно сохраняет нормальную шестислойную клеточную архитектуру. Нахождение более 8 туберов является прогностически неблагоприятным фактором развития эпилепсии в первые два года жизни [5].

Субэпендимальные узлы содержат только глиальные клетки, встречаются у 95–98 % пациентов с ТБС. Для них характерен рост вдоль эпендимы БЖМ, размеры варьируют от 2 до 10 мм, в большинстве случаев они множественные и прилегают друг к другу. Реже узлы

встречаются под эпендимой третьего и четвертого желудочков мозга. Часто определяется кальцификация туберов и субэпендимальных узлов.

Именно выявление субэпендимальных узлов решает вопрос дифференциальной диагностики с другими заболеваниями метаболического, эндокринного или инфекционно-воспалительного генеза [10]. Очаговые изменения паренхимы мозга могут формироваться и после перенесенных внутриутробных инфекций, таких, например, как цитомегаловирусные инфекции, герпес или токсоплазмоз. Но если определяется более одного субэпендимального узла с характерной деформацией стенок БЖМ, то диагноз туберозного склероза не вызывает сомнений [2].

Именно с этим диагностическим признаком связана высокая чувствительность и специфичность ультразвукового исследования ГМ. Область БЖМ и субэпендимальные зоны являются наиболее доступными для визуализации как у новорожденных, так и у детей первого года жизни, что позволяет выявить деформацию стенок боковых желудочков за счет субэпендимально расположенных узлов.

Поражения сердца

Поражение ГМ при ТБС, как правило, сочетается с нахождением сердечных рабдомиом (РМ). Это самый распространенный тип первичной опухоли сердца, выявляемый как пренатально, так и у младенцев и детей. По разным данным, от 60 до 80 % случаев РМ связаны с комплексом ТБС [13]. Наибольшие размеры свойственны РМ в неонатальном периоде и варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Опухоль никогда не малигнизирует

ет и не метастазирует [8]. Но некоторые рабдомиомы могут вызывать тяжелые формы нарушения ритма и нарушения гемодинамики из-за внутрисердечной обструкции или деформации проводящей системы сердца [9].

Чаще РМ локализуются в левом желудочке, несколько реже – в правом, еще реже – в межжелудочковой перегородке и папиллярных мышцах. Они могут быть внутриполостными или диффузно распространенными по всему миокарду. Рабдомиомы сердца плода быстро увеличиваются во время второй половины беременности, затем замедляют свой рост к моменту рождения и останавливаются в росте после рождения. После 32-й недели гестации в клетках РМ запускается процесс апоптоза под действием протеина убиквитина, что приводит к регрессии опухоли. Основной регресс опухоли происходит в 70 % случаев в возрасте до 4 лет [13]. Высокий уровень спонтанного обратного развития РМ в постнатальном периоде, вероятно, связан еще и с уменьшением эффектов материнского эстрогена и потерей постнатального митотического потенциала клеток рабдомиом. Таким образом, особенность сердечных гамартом заключается в высоком уровне их регрессирования к рождению и часто полному исчезновению в раннем детстве [8]. Морфологическое подтверждение диагноза не требуется при нахождении множественных некальцифицированных образований сердца у новорожденных и детей раннего возраста, особенно в сочетании с другими клиническими признаками туберозного склероза [5]. На фоне регрессирования РМ в первые два года жизни у детей с ТБС поражение ЦНС становится доминирующим [9].

ТБС относится к заболеваниям с прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом, с формированием нарушений функций организма, в том числе психических и ментальных [1, 11, 15].

При ранней диагностике заболевания и своевременном начале лечения есть возможность улучшить прогноз и качество жизни пациентов [13]. В 2012 г. был зарегистрирован препарат эверолимус, который влияет на основное звено патогенеза ТБС, являясь ингибитором сигнального пути m-TOR. Эверолимус уменьшает рост опухолей в ЦНС и почках, а также способствует сокращению РМ сердца большого объема, вызывающих гемодинамические изменения и нарушения ритма [1].

Имеются многоцентровые ретроспективные исследования по эффективности и возможности лечения этим препаратом с 2-недельного возраста [15, 17].

Представляем два случая ранней диагностики ТБС в неонатальном периоде. Исследования пациентов проводились в неонатальных отделениях перинатальных центров третьего уровня. Ультразвуковые исследования ГМ и сердца выполнены на сканерах LOGIQ-е линейным датчиком 8–12 МГц и микроконвексным датчиком 5–10 МГц, PHILIPS CX50 секторным датчиком 12 МГц, SIEMENS SONOLINE G40 линейным датчиком 5–10 МГц.

Клинический случай 1

Мальчик родился от третьей беременности, первых преждевременных абдоминальных родов в 36 недель. Мать, 24 лет, состоит на учете у невролога и психиатра с симптоматической эпилепсией, билатеральными тонико-клоническими пароксизмами, легкой умственной отсталостью. Имеет

осложненный акушерский анамнез: I беременность — монохориальная биамиотическая двойня с врожденными пороками развития (у первого плода — двусторонний гидронефроз почек, у второго — гастрошизис), II беременность в 2019 г. — неразвивающаяся. На втором и третьем скринингах III беременности в 20 и 30 недель структурных изменений сердца и ГМ не выявлено. При рождении оценка состояния новорожденного по шкале Апгар — 7/8 баллов. В связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности I степени ребенок получал неинвазивную респираторную поддержку в течение 24 ч. После стабилизации состояния мальчик переведен в отделение патологии. При проведении НСГ новорожденному на 2-е сутки жизни были выявлены эхографические признаки изменений боковых желудочков и вещества мозга: участки высокой эхогенности округлой и овальной формы с четкими границами в кортикальных, субкортикальных отделах правого, ле-

вого полушарий и множественные субэпендимальные узлы (рис. 1, а, б).

При проведении эхокардиографии (Эхо-КГ) на 5-е сутки в толще миокарда левого и правого желудочков (ЛЖ и ПЖ) выявлены множественные овальные и округлые образования диаметром от 2,5 до 6 мм, не препятствующие току крови в полостях желудочков и соответствующие эхографическим признакам РМ сердца (рис. 2, а — в).

На 4-е сутки жизни при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) во время физиологического сна выявлены патологические единичные вспышки эпилептиформной активности в виде комплексов острая — медленная волна амплитудой до 110 мкВ в проекции правой гемисферы. При повторном исследовании на 8-е сутки жизни на фоне проводимой противосудорожной терапии органической и эпилептиформной активности не выявлено. Для уточнения диагноза на 10-е сутки проведена МРТ ГМ без контрастирования: в кортикальных и субкорти-

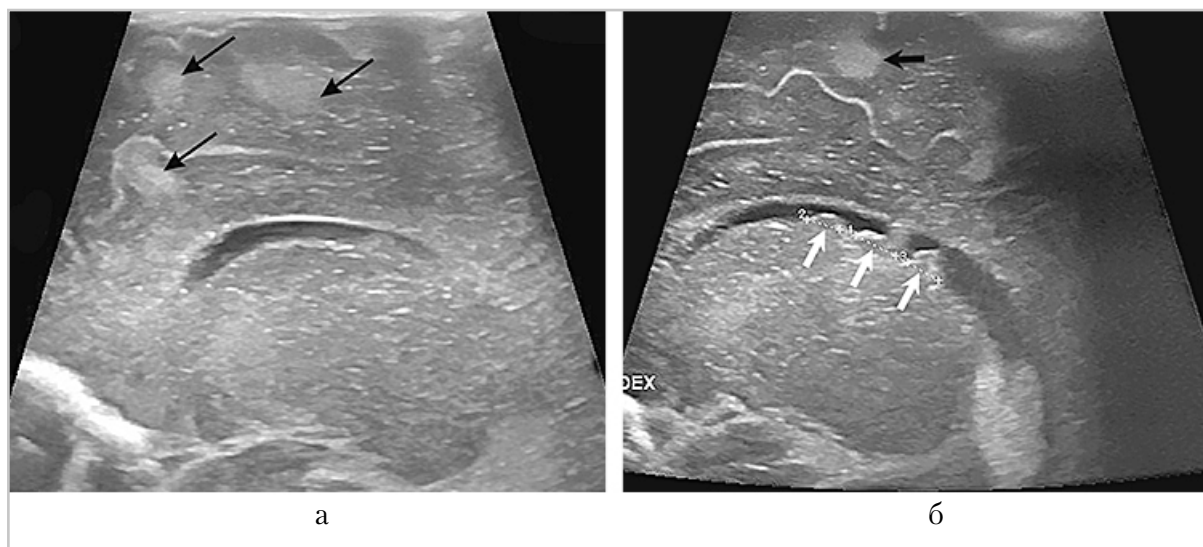


Рис. 1. Эхограммы головного мозга в раннем неонатальном периоде. Парасагитальное сканирование через БЖМ: а, б — туберы (черные стрелки); б — субэпендимальные узлы (белые стрелки)

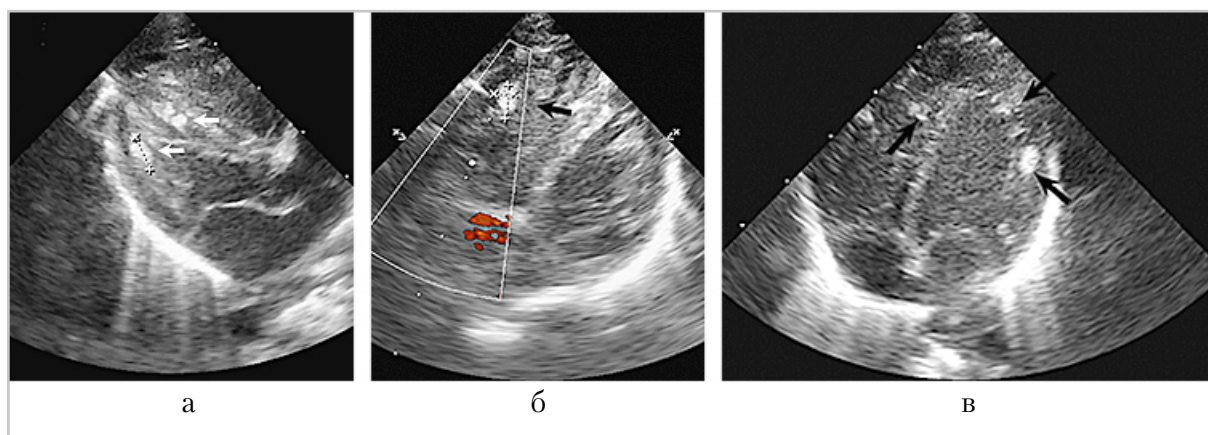


Рис. 2. Эхограммы сердца в раннем неонатальном периоде. Эхографическое представление рабдомиом: *а* — белые стрелки, *б, в* — черные стрелки

кальневых отделах больших полушарий обнаружены многочисленные разнокалиберные образования неправильной формы с неровными контурами размерами от 6 до 12 мм, соответствующие признакам кортикальных, субкортикальных туберов (рис. 3, *а, б*), а также шаровидные формы в стенках БЖМ диаметром 2–4 мм, соответствующие признакам субэпендимальных узлов (рис. 3, *а*).

Изменений со стороны кожных покровов, легких, почек у ребенка не выявлено. Так как болезнь имеет аутосомно-доминантный тип наследования, проведено медико-генетическое консультирование. Выяснилось, что мать ребенка, бабушка и тетя имеют множественные кожные изменения в виде ангиофибром лица, фиброзных бляшек на лбу, веках, также у них регистрируются эпилептические приступы.

Эхо-КГ матери: в области средней трети МЖП со стороны ЛЖ лоцируется округлое гиперэхогенное образование размером 10 × 8 мм. Единичные эхографические признаки, соответствующие РМ сердца. С диагностической целью ей проведена МРТ ГМ (рис. 4, *а – в*).

В соответствии с диагностическими критериями были зафиксированы 4 из 11 больших (первичных) признаков заболевания: у матери — ангиофибромы лица, кортикальные дисплазии, субэпендимальные узлы, рабдомиома сердца, у ребенка — кортикальные дисплазии, субэпендимальные узлы, рабдомиомы сердца, гамартомы сетчатки. Диагноз ТБС у матери и ребенка является высокодостоверным.

Ребенок выписан из перинатального центра на 20-е сутки, повторные исследования были проведены в 4 месяца жизни в кабинете катамнеза. При проведении ультразвуковых исследований перечисленные выше изменения ГМ и сердца значительно регрессировали: количество рабдомиом сердца уменьшилось до пяти, субэпендимальные узлы определялись в том же количестве, туберы сомнительно визуализировались на портативном сканере (рис. 5, *а, б*). Уменьшение акустического окна с ростом ребенка затрудняло визуализацию, поэтому субэпендимальные узлы и туберы определялись уже не так четко (очевидно), как в период новорожденности.

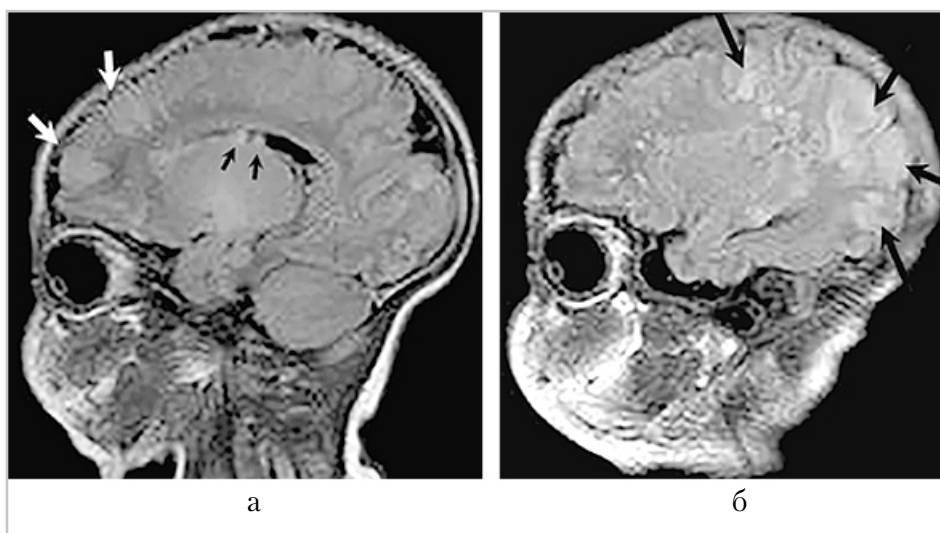


Рис. 3. МР-томограммы головного мозга ребенка: *а* – сагиттальный срез, режим FLAIR, субэпендимальные узлы (черные стрелки), туберы (белые стрелки); *б* – сагиттальный срез, режим FLAIR, туберы (черные стрелки)

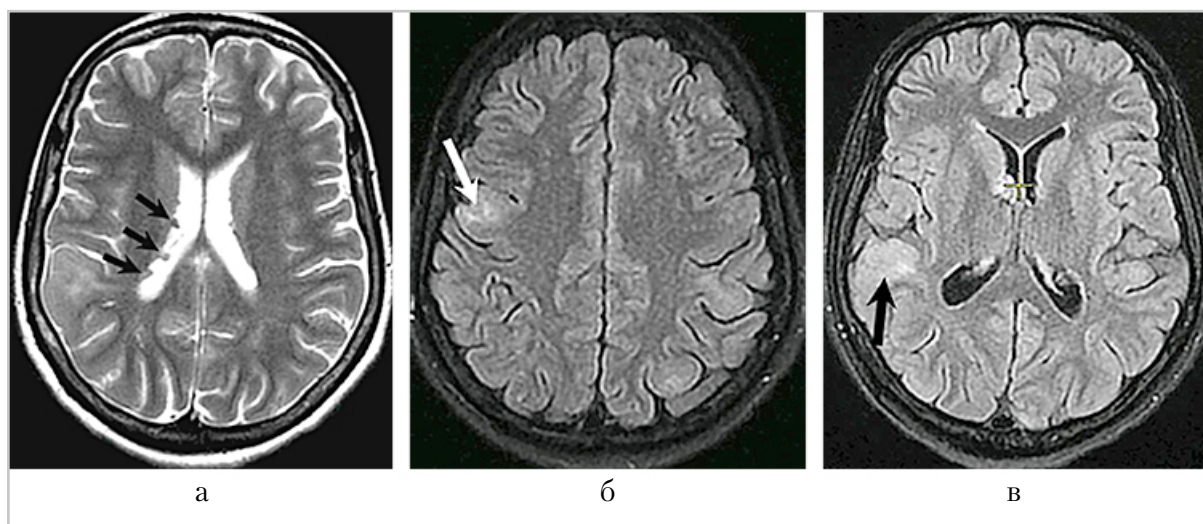


Рис. 4. МР-томограммы головного мозга матери, аксиальные срезы: *а* – режим T2-ВИ, определяются множественные субэпендимальные узлы (черные стрелки), *б* – режим FLAIR, образование неправильной формы с нечеткими, неровными границами – тубер (белая стрелка), *в* – режим FLAIR, образование неправильной формы с нечеткими, неровными границами – тубер (черная стрелка)

Особенностью представленного случая является диагностика заболевания в раннем неонатальном периоде и отсутствие патологии при проведении пренатальных скринингов. Диагноз ТБС был выставлен на основании

данных эхографических методов исследования, проводимых в плановом порядке недоношенному новорожденному, не имеющему клинических проявлений, по которым можно было заподозрить данное заболевание.

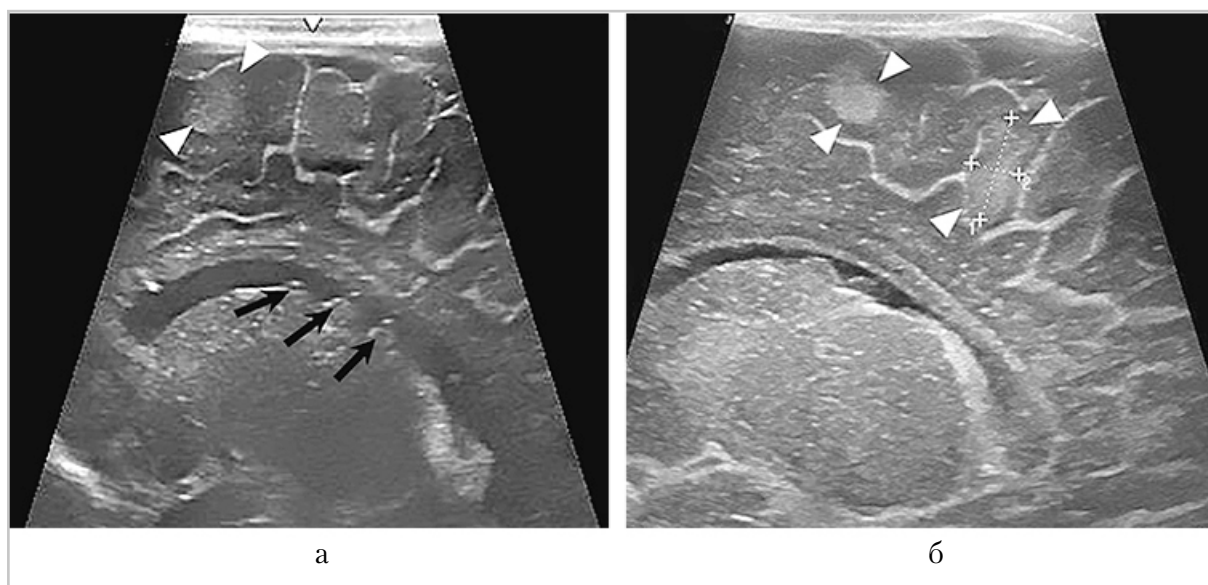


Рис. 5. Эхограммы головного мозга в 4 месяца и неонатальном периоде: *а* — 4 месяца жизни, субэпендимальные узлы (*черные стрелки*), туберы (*белые стрелки*) определяются сомнительно, лоцируется незначительное расширение переднего рога БЖМ; *б* — аналогичная зона в неонатальном периоде, туберы (*белые стрелки*)

Клинический случай 2

Мальчик от VI беременности, II преждевременных родов путем экстренного кесарева сечения (в связи с нарушением маточно-плацентарного кровообращения II степени) при сроке гестации 35 недель. Мать, 32 лет, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: I беременность в 2005 г. окончилась самопроизвольными родами, II–V беременности — самопроизвольные выкидыши и медаборты. В 32–33 недели VI беременности диагностирован врожденный порок сердца плода — образование левого желудочка сердца. При рождении оценка по шкале Апгар — 7–7 баллов. Ухудшение состояния с первых часов жизни из-за развития клиники кардиогенного шока. Проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и терапия шока.

По данным Эхо-КТ: во всех отделах сердца (кроме левого предсердия) мно-

жественные гиперэхогенные округлые образования с четкими контурами, некоторые из них в виде конгломератов. Эхо-КТ-паттерн соответствовал рабдомиому сердца. После относительной стабилизации, на 9-е сутки, ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. В плане обследования двукратно проводилась НСГ. Изменений структур головного мозга выявлено не было.

В возрасте 1 месяца проведена контрольная НСГ: выявлены эхографические признаки незначительной асимметрии, деформации и неровности контура боковых желудочков мозга за счет субэпендимальных узлов (рис. 6, *а, б*).

При проведении ЭЭГ органической и эпилептиформной активности не выявлено. Учитывая сложные нарушения ритма, было проведено консультирование с аритмологом. Показаний к оперативному лечению определено не было, рекомендовано назначение амиодарона.

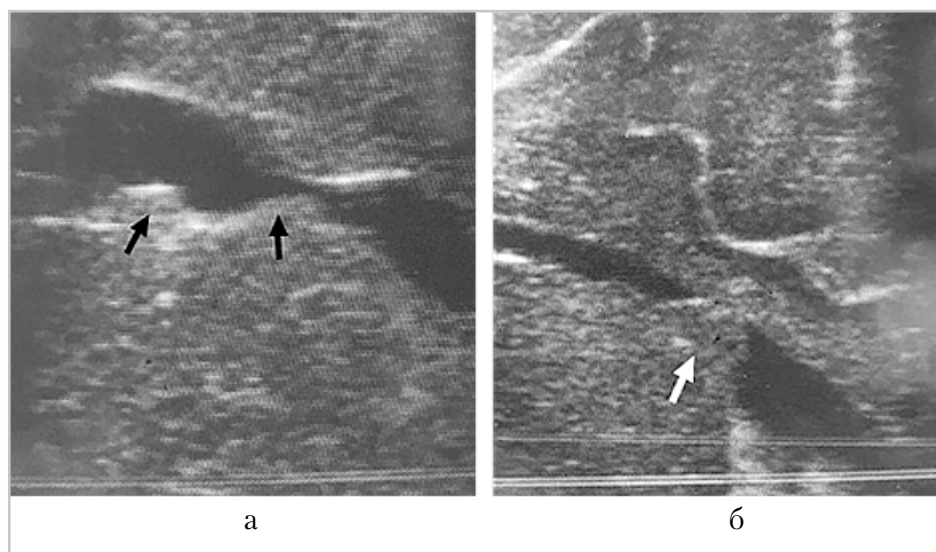


Рис. 6. Эхограммы головного мозга в 1 месяц жизни: *а, б* — парасагиттальные срезы через БЖМ, выраженная деформация стенки желудочков округлыми узлами, изоэхогенными паренхиме мозга (*черные и белая стрелки*)

С диагностической целью выполнена МРТ ГМ (рис. 7, *а — в*): в кортикальных, субкортикальных отделах больших полушарий — многочисленные разноразмерные и полиморфные участки патологического изменения МР-сигнала с нарушением дифференцировки кортикальной пластинки, субкортикального белого вещества и рисунка вторичных извилин коры. В белом веществе больших полушарий визуализируются многочисленные линейные очаги, радиально расходящиеся от эпандимы желудочков к корковым туберам. Билатерально, асимметрично, в латеральных стенках БЖМ визуализируются многочисленные шаровидные формы с четкими контурами диаметром от 1,5 до 5 мм.

В 1,5 мес проведено медико-генетическое консультирование. У ребенка зафиксированы 3 из 11 больших (первичных) признаков заболевания: рабдомиомы сердца, кортикальные дисплазии, субэпендимальные узлы. Диагноз

ТБС у этого пациента является высокодостоверным. Мать отрицает наследственность по ТБС. Клинико-диагностических признаков заболевания у нее не выявлено. В динамике состояние ребенка улучшилось, кислородная зависимость купирована, появились прибавки в весе.

В этом клиническом случае, по данным пренатальных скринингов, ожидалось рождение ребенка с рабдомиомами сердца. Изменений структур ГМ антенатально и в первых постнатальных исследованиях выявлено не было. И только в месяц жизни по данным более детальной нейровизуализации были выявлены характерные изменения ГМ и стало очевидно, что у ребенка орфанное заболевание, а не изолированный случай РМ сердца.

В представленных наблюдениях ранняя эхографическая диагностика ТБС позволила оптимизировать тактику дальнейшего наблюдения и лечения пациентов.



Рис. 7. МР-томограммы головного мозга ребенка в 1 месяц жизни: *а* – аксиальная плоскость в режиме FLAIR, миграционные тракты (белые стрелки), туберы (черные стрелки), *б* – аксиальная плоскость в режиме T2-ВИ, субэпендимальные узлы (черные стрелки), *в* – сагиттальная плоскость в режиме T1-ВИ, миграционные тракты (белая стрелка), туберы (черные стрелки)

Выводы

1. Выявление на пренатальных скринингах или постнатально рабдомиом сердца являетсястораживающим фактором для поиска у ребенка комплекса ТБС.
2. При подозрении на ТБС (данные пренатальных исследований, семейный анамнез) показано проведение комплексного эхографического исследования в неонатальном периоде – нейросонографии, эхокардиографии, ультразвукового исследования внутренних органов, почек и глаз.
3. Наиболее значимым эхографическим признаком в диагностике поражения головного мозга при ТБС является нахождение субэпендимальных узлов и туберов. Нахождение более одного субэпендимального узла с характерной деформацией стенки бокового желудочка является высокоспецифичным признаком туберозного склероза.
4. При проведении контрольных эхографических исследований в грудном возрасте туберы перестают достоверно визуализироваться, что определяет необходимость выполнения первого исследования до 1 мес жизни.
5. Учитывая редкую встречаемость данного заболевания, относительно поздний дебют клинических проявлений и быстрое наступление инвалидизации, считаем необходимым обсуждать введение скрининговых эхографических исследований ГМ всем новорожденным в родовспомогательных учреждениях.

Список литературы

1. Белоусова Е. Д., Влодавец Д. В., Пивоварова А. М., Катъшева О. В., Дорофеева М. Ю. Таргетная терапия туберозного склероза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 5. С. 106–112.
2. Божко О. В., Чураянс В. В., Дорофеева М. Ю., Никанорова М. Ю. Роль лучевых методов в диагностике туберозного склероза // Медицинская визуализация. 2001. № 2. С. 22–26.
3. Гамирова Р. Г., Князева О. В., Гадиева А. Р., Билялова С. М. Болезнь Бурневилля – Прингла: клинический случай из практики детского невролога // Практическая медицина. 2017. Т. 102. № 1. С. 157–161.
4. Волгина С. Я., Дорофеева М. Ю. Участие врача-педиатра первичного звена в ранней диагностике и лечении туберозного склероза у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 5. № 63. С. 222–230.
5. Дорофеева М. Ю., Белоусова Е. Д., Пивоварова А. М. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению туберозного склероза у детей. 2013. 54 с.
6. Дорофеева М. Ю., Белоусова Е. Д., Пивоварова А. М. и др. Первые результаты функционирования регистра больных туберозным склерозом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 5. С. 113–120.
7. Евтушенко С. К., Гагара Д. А. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейропедиатрии (научный обзор и личные наблюдения) // Международный неврологический журнал. 2015. Т. 76. № 6. С. 12–22.
8. Хмелевская И. Г., Бец О. Г., Матвиенко Е. В., Архипова А. Г. Спонтанный регресс рабдомиомы сердца в неонатальном периоде // Трудный пациент. 2021. Т. 3. № 19. С. 11–14.
9. Науменко Е. И., Ануфриева В. Г., Гришуткина И. А. Опухоль сердца у новорожденного как маркер туберозного склероза: клинический случай // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17. № 2. С. 148–151.
10. Пыков М. И., Ватолин К. В., Быкова Ю. К., Милованова О. А. Детская ультразвуковая диагностика. Т. 3. Неврология. Сосуды головы и шеи. М.: Видар, 2014. 368 с.
11. Лантева Н. М., Скачкова М. А., Тарасенко Н. Ф. и др. К вопросу о применении противоопухолевого препарата «эверолимус» в лечении ребенка с туберозным склерозом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 4. № 65. С. 289.
12. Curatolo P., Bombardieri R., Jowiak S. Tuberous sclerosis. The Lancet. 2008. V. 9639. No. 372. P. 657–668.
13. Dahdah N. Everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex-related cardiac rhabdomyomas in pediatric patients. The Journal of pediatrics. 2017. V. 190. No. 7. P. 21–26.
14. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L., Poryo M. et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2018. V. 1. No. 13. P. 117–125.
15. de Groen A. C., Bolton J., Bergin A. M. et al. The Evolution of subclinical seizures in children with tuberous sclerosis complex. Journal of child neurology. 2019. V. 12. No. 34. P. 770–777.
16. Portocarrero L., Quental K., Samorano L. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2018. V. 3. No. 93. P. 323–329.

17. *Saffari A., Brsse I., Wiemer-Kruel A. et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age — a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019. V. 1. No.14. P. 96–109.

References

1. *Belousova E. D., Vlodavets D. V., Pivovarova A. M., Katysheva O. V., Dorofeeva M. Yu.* Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016. V. 61. No. 5. P. 106–112 (in Russian).
2. *Bozhko O. V., Churayans V. V., Dorofeeva M. Yu., Nikanorova M. Yu.* The role of radiation methods in the diagnosis of tuberous sclerosis. *Medical visualization*. 2001. No. 2. P. 22–26 (in Russian).
3. *Gamirova R. G., Knyazeva O. V., Gadieva A. R., Bilyalova S. M.* Bourneville — Pringle disease: a clinical case report from pediatric neurologist practice. *Practical medicine*. 2017. V. 102. No. 1. P. 157–161 (in Russian).
4. *Volgina S. Ya., Dorofeeva M. Yu.* Participation of a primary pediatrician in the early diagnostics and treatment of tuberous sclerosis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018. V. 5. No. 63. P. 222–230 (in Russian).
5. *Dorofeeva M. Yu., Belousova E. D., Pivovarova A. M.* Federal clinical guidelines (protocols) for the diagnosis and treatment of tuberous sclerosis in children. 2013. 54 p. (in Russian).
6. *Dorofeeva M. Yu., Belousova E. D., Pivovarova A. M. et al.* The first results of tuberous sclerosis registry. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015. No. 5. P. 113–120 (in Russian).
7. *Evtushenko S. K., Gagara D. A.* Tuberous sclerosis as an interdisciplinary problem in neuropediatrics (scientific review and personal observations). *International Neurological Journal*. 2015. V. 76. No. 6. P. 12–22 (in Russian).
8. *Khmelevskaya I. G., Bets O. G., Matvienko E. V., Arkhipova A. G.* Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma in the neonatal period. *Difficult Patient*. 2021. V. 3. No. 19. P. 11–14 (in Russian).
9. *Naumenko E. I., Anufrieva V. G., Grishutkina I. A.* Heart tumor in a newborn as a marker of tuberous sclerosis: a clinical case. *Pediatric Pharmacology*. 2020. V. 17. No. 2. P. 148–151 (in Russian).
10. *Pykov M. I., Vatolin K. V., Bykova Yu. K., Milovanova O. A.* Pediatric ultrasound diagnostics. V. 3. *Neurology. Head and neck vessels*. Moscow: Vidar, 2014. 368 p. (in Russian).
11. *Lapteva N. M., Skachkova M. A., Tarasenko N. F. et al.* On the issue of the use of the antitumor drug «everolimus» in the treatment of a child with tuberous sclerosis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020. V. 4. No. 65. P. 289 (in Russian).
12. *Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S.* Tuberous sclerosis. *The Lancet*. 2008. V. 9639. No. 372. P. 657–668.
13. *Dahdah N.* Everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex-related cardiac rhabdomyomas in pediatric patients. *The Journal of pediatrics*. 2017. V. 190. No. 7. P. 21–26.
14. *Ebrahimi-Fakhari D., Mann L., Poryo M. et al.* Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018. V. 1. No. 13. P. 117–125.
15. *de Groen A. C., Bolton J., Bergin A. M. et al.* The Evolution of subclinical seizures in children with tuberous sclerosis complex.

- Journal of child neurology. 2019. V. 12. No. 34. P. 770–777.
16. *Portocarrero L., Quental K., Samorano L. et al.* Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018. V. 3. No. 93. P. 323–329.
17. *Saffari A., Brsse I., Wiemer-Kruel A. et al.* Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age – a multicenter retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019. V. 1. No. 14. P. 96–109.

Сведения об авторах

Черданцева Светлана Юрьевна, врач ультразвуковой диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул.

Адрес: 656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.

Тел.: + 7 (3852) 56-93-02. Электронная почта: svetacherdanceva@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7695-990X

Вклад автора: сбор материала, его анализ и интерпретация, создание концепции, написание и утверждение окончательного варианта публикации.

Cherdanceva Svetlana Yur'evna, Ultrasound Specialist, Altai Regional Clinical Perinatal Center.

Address: 154, ul. Fomina, Barnaul, 656045, Russia.

Phone number: + 7 (3852) 56-93-02. E-mail: svetacherdanceva@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-7695-990X

Author's contribution: search for the material, its analysis and interpretation, creation of the concept of the scientific direction, writing and approval of the final version of the publication.

Черданцева Юлия Евгеньевна, студентка 5-го курса факультета Международная школа «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: + 7 (495) 609-14-00. Электронная почта: ylacherdantseva@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-4900-2926

Вклад автора: поиск публикаций по теме, существенный вклад в дизайн и редактирование статьи.

Cherdanceva Yuliya Evgen'evna, 5th year student of the International School «Medicine of the Future», Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Address: 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.

Phone number: + 7 (495) 609-14-00. E-mail: ylacherdantseva@mail.ru

ORCID.org/0000-0002-4900-2926

Author's contribution: search for publications on the topic, significant contribution to the design and reviewing of the article.

Канайлова Ольга Павловна, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Адрес: 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130.

Тел.: + 7 (383) 346-01-77. Электронная почта: kanaylova@gmail.com

ORCID.org/0000-0001-9416-8469

Вклад автора: предоставление и обработка материала, его анализ и интерпретация.

Kanaylova Ol'ga Pavlovna, Ultrasound Specialist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Address: 130, ul. Nemirovicha-Danchenko, Novosibirsk, 630087, Russia.

Phone number: + 7 (383) 346-01-77. E-mail: kanaylova@gmail.com

ORCID.org/0000-0001-9416-8469

Author's contribution: providing and processing of the material, its analysis and interpretation.

Свищева Марина Евгеньевна, врач функциональной диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр».

Адрес: 656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.
Тел.: + 7 (3852) 56-93-02. Электронная почта: dickan@rambler.ru
ORCID: 0000-0001-7140-668X

Вклад автора: предоставление и обработка материала, его анализ и интерпретация.

Svishcheva Marina Evgen'evna, Functional diagnostics doctor, Altai Regional Clinical Perinatal Center.

Address: 154, ul. Fomina, Barnaul, 656045, Russia.

Phone number: + 7 (3852) 56-93-02. E-mail: dickan@rambler.ru

ORCID.org/0000-0001-7140-668X

Author's contribution: providing and processing of the material, its analysis and interpretation.

Дата поступления статьи в редакцию издания: 09.11.2021 г.

Дата одобрения после рецензирования: 15.11.2021 г.

Дата принятия статьи к публикации: 29.11.2021 г.