

4. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. [Электронный ресурс] // JAMA Neurol. – 2020. – № 77(6). URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549> (дата обращения: 26.03.2021г.).

5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. [Электронный ресурс] // Thromb Haemost. – 2020. – № 18(4). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/> (дата обращения: 26.03.2021г.).

УДК 616.831-004.4

**Южакова С. В. Невмержицкая К. С.
ТУБЕРОЗНЫЙ СКЛЕРОЗ У ДЕТЕЙ**

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Yuzhakova S. V. Nevmerzhitskaya K. S.
TUBEROUS SCLEROSIS IN CHILDREN**

Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: Svyuzsv@gmail.com

Аннотация. В статье представлены данные детской популяции с туберозным склерозом в Свердловской области.

Annotation. The article presents data on the pediatric population with tuberous sclerosis in the Sverdlovsk region.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, клинические проявления, дети, эверолимус.

Key words: tuberous sclerosis, epilepsy, clinical manifestations. Everolimus, children.

Введение

Болезнь Бурневилля - Прингла или туберозный склероз – аутосомно-доминантное генетически мультисистемное заболевание, манифестирующее преимущественно в детском возрасте и проявляющееся образованием в различных органах и тканях доброкачественных новообразований (гамартомы). [2]

Патогенез туберозного склероза обусловлен появлением мутаций двух генов супрессоров опухолевого роста, которые находятся в участке 34 длинного

плеча 9-й хромосомы (туберозный склероз 1-го типа TSC1, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (туберозный склероз 2-го типа TSC2, кодирует белок туберин), что приводит к патологической активации киназы mTOR. [2] Данные процессы приводят к изменению морфологии клеток, разрастанию глиозных элементов мозга в виде узелков, склонных к обызвествлению. [2]

Частота туберозного склероза в популяции составляет 1:10000 (у новорожденных – 1:6000). Туберозный склероз относится к редким (орфанным) заболеваниям, так как число больных, согласно расчётам, в Российской Федерации примерно 7 000 человек. [3]

Диагноз туберозный склероз устанавливают на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; возможный диагноз – на основании наличия 1 первичного признака или 2 (и более) вторичных признаков. Первичные и вторичные признаки представлены в TSC Clinical Consensus Conference от 2012 года. [3] Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главным критерием, достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз». [3]

Патогенетическая терапия туберозного склероза осуществляется препаратом - эверолимус (торговое название афинитор). Так как ключевую роль в патогенезе туберозного склероза играет избыточная активация mTOR (m-TOR - серин-треониновая киназа, ответственная за пролиферацию клеток, регуляцию клеточного цикла и клеточного метаболизма), к которой приводят мутации в генах TSC1 и TSC2, таким образом, основной механизм действия эверолимуса направлен на избирательное ингибирование mTOR. Это происходит путём связывания с внутриклеточным белком FKBP12 и далее комплекс FKBP12-эверолимус связывается с mTORC1, ингибируя его способность к передаче сигналов и оказывая тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, уменьшая аномальный ангиогенез. [1]

Цель исследования - анализ клинических проявлений, данных инструментальной диагностики детей с туберозным склерозом, а также методов лечения, применяемых у этой категории больных.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с туберозным склерозом на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» города Екатеринбург в период с 2002 по 2020 год, где наблюдался 71 ребёнок (35 мальчиков и 36 девочек), в возрасте от года до 17 лет. Диагноз был подтвержден на основании клинико-инструментальных данных: компьютерная томография (КТ) головного мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ), доплерэхокардиографии, молекулярно-генетических методов, опираясь на диагностические критерии 2012 года TSC Clinical Consensus Conference. [3]

Результаты исследования и их обсуждение

В Свердловской области был выявлен 71 пациент детского возраста с туберозным склерозом, из которых 49% составили мальчики, 51% - девочки. Средний возраст дебюта составил 8,4±5,2 лет (от 1 до 17 лет, медиана 7 лет).

Поражение нервной системы доминировало в клинической картине туберозного склероза и встречалось у 83% больных. Эпилепсия диагностирована у 67,6% больных. У 23,9% пациентов эпилепсия была тяжелой и фармакорезистентной. Дебют туберозного склероза с эпилепсии случился у 16,9% человек. Симптоматическая фокальная эпилепсия была выявлена у 36,6% детей. Эпилепсия с генерализованными приступами у 12,6%. Для лечения эпилепсии 28,2% пациентов используют один препарат. При неэффективности монотерапии больным рекомендуется применять комбинацию из нескольких препаратов и 18,3% детей использует два препарата, 8,4% - три лекарственных средства. Применяют комбинацию из четырёх препаратов 7% пациентов и пять препаратов – 5,6%.

При лечении эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом препаратом выбора является ингибитор трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты, незарегистрированный в России вигабатрин – 19,7% человек, 27% человек в качестве противоэпилептической терапии принимают вальпроевую кислоту, леветирацетам – 16%. Также есть пациенты, которые принимают лекарственное средство группы бензодиазепинов – клобазам, как анксиолитическое и противоэпилептическое средство – 6%. Хирургическое лечение – удаление опухоли - прошли 7%.

С помощью МРТ были выявлены поражения головного мозга - корковые туберы у 50,7% человек. Субэпендимальные узлы встречались в 59,1% случаев. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы выявлены у 16,9% человек. Поражение белого вещества головного мозга, радиальные миграционные тракты, встречались у 12,6% больных туберозным склерозом.

Туберозный склероз – ассоциированные психоневрологические расстройства были выявлены у 40% пациентов.

Гипопигментные пятна были одним из самых частых кожных проявлений туберозного склероза – 61,9% пациентов. У 2,8% пациентов выявлялись белые пряди волос, ресниц и бровей, которые, как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком туберозного склероза. Пятна часто обнаруживаются с рождения, и являются одним из первых признаков у 15,4% человек. Ангиофибромы лица — наблюдались в 18,3% случаев. «Шагреновая кожа» — ещё один признак туберозного склероза, встречался у 16,9% больных. Околоногтевые фибромы были найдены у 12,6% человек. Фиброзные бляшки у 11,2% больных с туберозным склерозом, они появлялись уже на первом году жизни и, таким образом были одним из первых клинических симптомов заболевания для 1,4% человек. Мягкие фибромы встречались у 5,6% больных.

В нашем исследовании у 47,8% пациентов имелась рабдомиома сердца, из которых у 21,1% была первым симптомом заболевания. У 7,04% больных рабдомиома была выявлена внутриутробно.

Ангиомиолипомы и кисты почек в нашем исследовании были выявлены у 42,2% человек. Офтальмологические проявления туберозного склероза наблюдались у 9,8% больных.

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта было выявлено у 7,04% пациентов. В частности, выявлены ангиомиолипомы печени у 3% и гамартома верхнего полюса селезенки – 1,4%. Среди больных туберозным склерозом лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) был обнаружен у одного пациента.

Согласно нашему исследованию на первом году жизни дебютировали следующие симптомы - рабдомиома у 80,2% детей и эпилепсия у 19,7%. У детей дошкольного возраста эпилепсия у 23,9%, рабдомиома у 40,8%, с гипопигментных пятен у 21% и у 15% данные не известны. У школьников до 10 лет дебют заболевания начался с эпилепсии у 50,7%, с гипопигментных пятен у 17%, с фиброзных бляшек у 17% и данные не известны у 16% исследуемых.

Дебют заболевания у подростков с эпилепсии у 28,1%, с рабдомиомы у 15%, с пятен у 32% и данные не известны у 25%.

В качестве патогенетического лечения принимает препарат эверолимус 24% человек. Из всех детей, принимающих данный препарат 100% имеют субэпендимальные астрацитомы, 94,1% пациентов ангиомиолипомы, и 82,3% фармакорезистентную эпилепсию. У 53% детей наблюдается сочетание поражения почек, фармакорезистентной эпилепсии и субэпендимальных астрацитом. У 29,4% есть ангиомиолипомы и эпилепсия. Фармакорезистентная эпилепсия и поражение головного мозга есть у 5,8% больных.

Выводы:

1. В нашем исследовании мы выявили большую популяцию детей в свердловской области, больных туберозным склерозом - 71 человек, из них 49% составили мальчики, 51% - девочки. Средний возраст дебюта составил 8,4±5,2 лет.

2. Туберозный склероз является заболеванием с разнообразием клинических проявлений со стороны разных систем органов и ведение пациента с такой патологией является сложной мультидисциплинарной проблемой. Для решения которой необходимо создание регистра для работы поликлиники и бригады врачей разных специальностей для ведения таких пациентов.

3. Необходимо постоянно контролировать лекарственную терапию пациентов с туберозным склерозом и проводить инструментальную диагностику. При необходимости использовать хирургическое лечение.

Список литературы:

1. Григорьева А.В. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом / А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, В.С. Перминов, Е.Д. Белоусова // Альманах клинической медицины. – 2020. - № 48. – С. 1–6

2. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. Диагностика. Лечение/ М.Ю. Дорофеева. – Москва.: Адаре, 2017. – С. 224-229

3. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению туберозного склероза у детей / М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, А.М. Пивоварова // Санкт-Петербург. – 2013. – С. 11-15

УДК 616.8-089

**Яблонский Л.Н., Гончаров М.Ю.
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
ПОЗВОНОЧНИКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Yablonskiy L.N., Goncharov M. Y.U.
NONSPECIFIC INFLAMMATORY PROCESSES OF THE SPINE IN
PEDIATRIC PRACTICE**

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: Trauma2291@mail.ru

Аннотация. Частота встречаемости неспецифических спондилодисцитов у детей варьирует от 2% до 4 % от всех инфекционных заболеваний скелета с преимущественным гематогенным путем их распространения. Клиническая картина дисцита и спондилита у детей может быть неспецифической и требует повышенной настороженности врача, особенно в сочетании боли в спине и изменения в показателях крови. Целью исследования было улучшение диагностики и лечения спондилитов и дисцитов у детей, путем верификации основных клинико-диагностических критериев, и приведение наглядных клинических случаев. На лечении находились трое детей в возрасте от 12 до 15 лет с неспецифическими воспалительными процессами в позвоночнике. Среди нейровизуляционных методов диагностики предпочтение отдавали магнитно-резонансной томографии. В лечение применили антибактериальную терапию, наружную фиксацию корсетом. Во всех случаях наблюдали хорошие ближайшие и отдаленные результаты лечения. Ранняя выявляемость патологии и своевременное лечение позволяет избежать неудовлетворительных исходов лечения.

Annotation. The frequency of occurrence of non-specific spondylodiscites in children varies from 2% to 4 % of all infectious diseases of the skeleton with a predominant hematogenic pathway of their spread. The clinical picture of dyscitis and spondylitis in children may be non-specific and requires increased alertness of the doctor, especially in the combination of back pain and changes in blood parameters.