

*А. Г. Белькевич, А. М. Чичко, И. А. Козыро*

## КОМПЛЕКС ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Комплекс туберозного склероза (КТС, туберозный склероз, болезнь Бурневилля-Прингла) – это мультиорганный синдром, проявляющийся развитием доброкачественных и злокачественных опухолей с различной локализацией. Основной причиной смерти пациентов с КТС являются прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипом в почках, а также развитие специфического поражения легких – лимфангиомиоматоза.*

*Несмотря на то, что ренально-клеточная карцинома встречается относительно редко (только у 2–4 % пациентов с КТС), тем не менее она вносит значительный вклад в показатели летальности. Внепочечные проявления КТС в грудной клетке, брюшной полости и центральной нервной системе помогают в диагностике КТС.*

*В статье представлены данные о патогенезе, клинической картине, диагностических критериях и современных подходах к терапии КТС, а также результаты собственного наблюдения за пациентом с КТС.*

**Ключевые слова:** *туберозный склероз, опухоль, диагностические критерии, дети.*

*A. G. Bialkevich, A. M. Tchitchko, I. A. Kazyra*

## **TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX: A CLINICAL CASE OF EARLY DIAGNOSIS**

*Tuberous sclerosis complex (TSC, tuberous sclerosis, Burneville-Pringle disease) is a multi-organ syndrome manifested by the development of benign and malignant tumours with different localizations. The main cause of death in patients with TSC is the progression of subependymal giant cell astrocytomas in the brain, angomyolipomas in the kidneys and the development of lymphangiomyomatosis.*

*Although renal cell carcinoma is relatively rare (only 2–4 % of patients with TSC), it nevertheless contributes significantly to mortality. Extrarenal manifestations of TSC in the chest, abdomen and central nervous system help in the diagnosis of TSC.*

*The paper presents the data on the pathogenesis, clinical picture, diagnostic criteria, current approaches to therapy and results of our own observation of patient with TSC.*

**Key words:** *tuberous sclerosis, tumour, diagnostic criteria, children.*

Первое описание комплекса туберозного склероза (КТС) датируется 1835 г., когда Р. Ф. О. Рауер в своем атласе изобразил молодого человека с поражением кожи, характерным для данного заболевания. В 1862 г. F. von Recklinghausen представил сообщение о результатах патологоанатомического исследования умершего младенца, у которого имелось множе-

ство опухолей сердца, классифицированных как «миоматозные». Кроме того, он обнаружил изменения в головном мозге ребенка и описал их как распространенный склероз. Первый детальный обзор неврологических симптомов и грубой патологии центральной нервной системы (ЦНС) у пациентки с КТС представил D-M. Bourneville в 1880 г. Он установил при аутопсии свое-

образные изменения в мозге (участки гипертрофии и склерозирования борозд с множеством уплотнений, придававших извилинам узловатый вид и напоминавших клубни (туберы)), что дало основание предложить новый термин для названия – «туберозный склероз извилин мозга». F. Balzer и P. Menetrier (1885), J. J. Pringle (1890) описали изменения кожи на лице при КТС и назвали их «congenital adenoma sebaceum» (врожденная аденома сальных желез). В последующие годы многие авторы обращали внимание на мультисистемность поражений при КТС и на различную степень выраженности клинической картины заболевания даже в рамках одной семьи [1].

Заболеваемость КТС во всем мире составляет от 1:6000 до 1:10 000 новорожденных, согласно недавно проведенным исследованиям в Великобритании и Германии с использованием последних диагностических критериев – от 1:5800–6760 до 1:13 520 младенцев [6–8].

Комплекс туберозного склероза – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся поражением различных органов и систем. Основной причиной КТС являются мутации в одном из двух генов (*TSC1* или *TSC2*), приводящие к дисфункции гамартина или туберина. Эти белки образуют протеиновый комплекс, который помогает регулировать клеточную пролиферацию, ингибируя сигнальный путь mammalian target of rapamycin (mTOR). Соответственно, при КТС происходит постоянная активация mTOR в клетках и тканях [5, 9, 10].

Основные признаки КТС включают опухоли головного мозга, кожи, сердца, легких и почек, судорожный синдром, изменения аутистического спектра и когнитивные нарушения [1, 2–4].

Обновления клинических рекомендаций по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с КТС были опубликованы в 1998, 1999 и 2013 гг. С учетом постоянно проводимых клинических исследований, создания и одобрения новых лекарствен-

ных препаратов рабочими группами по КТС в 2021 г. представлены новые рекомендации (Consensus Guidelines for the diagnosis, surveillance and management of TSC) [7, 8].

#### *Обновленные диагностические критерии*

1. *Генетические критерии.* Идентификация патогенных вариантов в *TSC1* или *TSC2* генах важна для своевременного выявления признаков КТС, наблюдения и прогнозирования КТС независимо от клинических данных, поскольку проявления КТС возникают с течением времени в разном возрасте. У 10–15 % пациентов с КТС, имеющих клинические диагностические критерии, не установлены мутации, поэтому отсутствие мутации в *TSC1* или *TSC2* генах не исключает диагноз КТС [7].

2. *Новые клинические критерии* имеют только два изменения по сравнению с предыдущей версией и теперь включают 11 основных и 7 дополнительных признаков (таблица 1) [4, 7].

Наличие 2 основных, 1 основного + 2 дополнительных признаков свидетельствует о высокой вероятности КТС, 1 основного либо 2 дополнительных – возможном диагнозе КТС [7].

Рекомендации по наблюдению и ведению лиц с подозрением на КТС или подтвержденным диагнозом КТС обобщены в таблице 2 (сила рекомендаций 3) [7].

*Дифференциальный диагноз КТС проводится со следующими заболеваниями:*

1. Витилиго.
2. Nevus anemicus.
3. Ваарденбург синдром.
4. Гипомеланоз Ито.
5. Синдром Луи-Бар.
6. Поликистозная болезнь почек.
7. Эпилепсия [1].

#### *Ведение пациентов с КТС*

Основным моментом по наблюдению пациентов с КТС является обеспечение социальной и психологической поддержки,

**Таблица 1. Клинические диагностические критерии комплекса туберозного склероза**

Основные (большие) критерии	Дополнительные (малые) критерии
Гипомеланотические макулы ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм в диаметре	Пятна типа «конфетти» на коже
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или фиброзные бляшки на голове	Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )
Околоногтевые фибромы ( $\geq 2$ )	Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )
Участки «шагреновой кожи»	Депигментированные пятна сетчатки
Множественные гамартомы сетчатки	Множественные кисты почек
Множественные кортикальные узлы и /или радиальные миграционные линии в белом веществе головного мозга	Непочечная гамартома
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )	Склеротические поражения костной ткани
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЕГА)	
Рабдомиома сердца	
Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)	
Ангиомиолипомы ( $\geq 2$ )	

**Таблица 2. Клинические рекомендации по проведению диагностического поиска при первичном и динамическом обследовании пациента с КТС**

Органы и системы	Рекомендации при подозрении на КТС	Рекомендации по наблюдению пациентов с КТС
Наследственность	Сбор семейного анамнеза 3 поколений для выявления других членов семьи с риском КТС. Генетическое тестирование и консультирование семьи, когда диагноз КТС находится под вопросом и не может быть подтвержден клинически	Генетическое тестирование и семейное консультирование, если оно не проводилось ранее
ЦНС	МРТ головного мозга для выявления кортикальных узлов, радиальных миграционных линий и СЕГА. Проведение ЭЭГ в бодрствующем и спящем состоянии. При наличии отклонений от нормы, особенно если присутствуют признаки КТС-ассоциированного нейropsychиатрического расстройства, повторная 8–24-часовая видео-ЭЭГ для оценки судорожной активности	МРТ головного мозга каждые 1–3 года у пациентов без клинических проявлений КТС моложе 25 лет. При увеличении размеров СЕГА и отсутствии симптомов может применяться либо хирургическая резекция, либо ингибиторы mTOR. Проведение ЭЭГ у бессимптомных детей с КТС каждые 6 недель до 12-месячного возраста и каждые 3 месяца до возраста 24 месяцев. Вигабатрин – терапия первой линии при инфантильных судорогах. Эверолимус и каннабидиол одобрены для лечения судорог, связанных с КТС
КТС-ассоциированное нейropsychиатрическое расстройство	Комплексная оценка всех потенциальных проявлений КТС-ассоциированного нейropsychиатрического расстройства (расстройства аутистического спектра, языковые нарушения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, тревожные расстройства). Обеспечение психологической и социальной поддержки семьям	Ежегодный скрининг на КТС-ассоциированное нейropsychиатрическое расстройство в основные периоды развития: 0–3 года, 3–6 лет, 6–9 лет, 12–16 лет, 18–25 лет и по мере необходимости в последующем. Индивидуальная образовательная программа

Окончание таблицы 2

Органы и системы	Рекомендации при подозрении на КТС	Рекомендации по наблюдению пациентов с КТС
Почки	МРТ брюшной полости для оценки наличия ангиомиолипомы и кист. Проведение скрининга на артериальную гипертензию. Оценка функционального состояния почек с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определения протеинурии	МРТ брюшной полости для оценки прогрессирования ангиомиолипомы и кистозной болезни почек каждые 1–3 года. Оценка функционального состояния почек не реже 1 раза в год. При бессимптомной ангиомиолипоме более 3 см рекомендуется использовать ингибиторы mTOR
Легкие	Уточнение жалоб, свидетельствующих о заболеваниях соединительной ткани, желчевыводящих путей и дыхательной системы (одышка, кашель, спонтанный пневмоторакс) у всех взрослых пациентов с КТС. Выполнение КТ грудной клетки всем женщинам и мужчинам с клиническими симптомами, начиная с 18 лет и старше. Оценка функций внешнего дыхания (ФВД) и проведение 6-минутного теста с ходьбой у пациентов с признаками кистозной болезни легких, соответствующей ЛАМ по КТ грудной клетки	Для пациентов с признаками кистозного заболевания легких, соответствующего ЛАМ по результатам КТ грудной клетки, интервалы между повторными исследованиями определяются индивидуально. Оценка ФВД не реже 1 раза в год у пациентов с признаками ЛАМ на КТ грудной клетки, чаще при быстром прогрессировании. Вакцинация соответственно возрасту, а также против гриппа, опоясывающего герпеса, пневмококка
Сердце	Эхокардиография (Эхо-КГ) плода для выявления рабдомиомы пренатально. Эхо-КГ детям в возрасте до 3 лет. Электрокардиография (ЭКГ) в любом возрасте для выявления нарушений проводимости	Эхо-КГ каждые 1–3 года у детей с рабдомиомой сердца. ЭКГ каждые 3–5 лет для мониторинга нарушений проводимости
Кожа	Детальный дерматологический осмотр	Лечение показано при увеличении размеров и количества образований, болевом синдроме или кровотечении. При плоских или минимально возвышающихся элементах местно ингибиторы mTOR. По показаниям хирургическое лечение
Зубы	Детальный стоматологический осмотр	Осмотр каждые 6 месяцев. Панорамный рентгеновский снимок для оценки развития зубов, при наличии асимметрии или задержки нормального прорезывания зубов
Глаза	Офтальмологическое обследование, включая расширенную фундоскопию, для оценки состояния сетчатки (астроцитарная гамартома и ахроматическое пятно) и полей зрения	Ежегодное офтальмологическое обследование. Ингибиторы mTOR для лечения проблемных астроцитарных гамартом сетчатки
Другие органы и системы	Аневризмы, полипы желудочно-кишечного тракта, костные кисты и эндокринопатии (нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы) могут быть при КТС, поэтому обследования при наличии симптомов	При обнаружении патологии по МРТ наблюдение у профильных специалистов

помощь в обучении и последующем трудоустройстве. Важное дополнение к этому разделу – использование для лечения ингибиторов mTOR (эверолимус и сиролимус), которые одобрены многими регулирующими органами по всему миру [1, 3, 7, 9].

В 2010 г. эверолимус был разрешен Управлением по контролю за лекарствами США для терапии СЕГА. Сегодня эверолимус одобрен во многих странах мира для лечения СЕГА, почечной ангиомиолипомы и/или парциальной эпилепсии, связанной с КТС. Сиролимус был впервые одобрен для терапии ЛАМ в Японии в 2014 г., а год спустя и в США. Механизм действия эверолимуса заключается в связывании с внутриклеточным белком FK506, что, в свою очередь, блокирует киназу mTOR. Кроме того, ингибиторы mTOR оказывают тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, тем самым препятствуя аномальному ангиогенезу. Использование этих лекарств на ранних этапах лечения снижает риск судорог. К дополнительному лечению относят назначение противосудорожных и противоаритмических препаратов, а также лекарственных средств, влияющих на ЦНС [7, 9].

При нарушении функции органов из-за сдавления опухолью показано хирургическое ее удаление. Данный метод помогает контролировать судороги, вызванные новообразованиями головного мозга и не отвечающие на противосудорожную терапию. Хирургическое лечение, такое как дермабразия или лазерное удаление, могут улучшить внешний вид при кожных новообразованиях [1, 7, 9].

#### *Клинический случай*

Мальчик Д., 02.12.2021 г. р. (11 мес.) поступает в отделение анестезиологии и реанимации 2-й городской детской клинической больницы г. Минска 29.11.2022 (21:05) в крайне тяжелом состоянии, обусловленном нарушением сознания.

*Анамнез заболевания:* ребенок заболел неделю назад, когда появилась заложенность носа, слизистое отделяемое из глаз и носа. Мальчик осмотрен врачом-педиатром, рекомендовано обильное питье, туалет носа 0,9 % NaCl, оксиметазолин 0,025 % по 1 капле в каждый носовой ход 2–3 раза в день. Температура тела не повышалась, аппетит был сохранен. С 26.11.2022 родители отметили ухудшение состояния: ребенок беспокойно спал ночью, снизился аппетит. Со слов мамы, при ползании в последние 2 недели малыш качал головой, наклонял и прижимал ее к подбородку. 29.11.2022 в 19.00 появилась трехкратная с интервалом в 15 минут рвота, выраженная слабость и заторможенность, по поводу чего была вызвана скорая медицинская помощь (СМП). Врачом СМП определена глюкоза крови (14 ммоль/л). С диагнозом: Гипергликемическое состояние, сахарный диабет впервые выявленный? ребенок госпитализирован во 2-ю ГКБ.

Состояние ребенка при поступлении крайне тяжелое, обусловленное нарушением сознания (сопор, оценка по шкале Глазго 8–9 баллов). Ребенок не отвечает на болевые раздражители, глаза открыты, зрачки на свет реагируют, отмечается мышечная атония. Не температурит, тенденция к гипотермии ( $T - 35,8^{\circ}\text{C}$ ). Менингеальных симптомов, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы чистые, бледные, конечности холодные наощупь. Дыхание везикулярное, поверхностное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. ЧД – 20 в минуту (брадипноэ). Тоны сердца, ритмичные, приглушены. ЧСС – 134 в минуту. АД – 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Диурез сохранен. С учетом полученных данных кислотно-основного состояния (КОС) ( $\text{pH} - 7,04$ ;  $\text{pCO}_2 - 94,4$  мм рт. ст.;  $\text{pO}_2 - 186,3$  мм рт. ст.;  $\text{HCO}_3 - 18,3$  ммоль/л;  $\text{BE} - -7,7$  ммоль/л) ребенок экстренно заинтубирован и пере-

веден на ИВЛ. С учетом анамнеза, данных объективного осмотра, полученных лабораторных данных выставлен диагноз: Кома неясного генеза. В плане обследования: анализ мочи на медикаментозный скрининг в токсикологическую лабораторию, консультация невролога, рентгенограмма органов грудной клетки (от 29.11.2022 – снижение пневматизации правого легочного поля).

Ребенок осмотрен неврологом 29.11.2022: нейротоксический синдром. Рекомендовано проведение люмбальной пункции и компьютерной томографии головного мозга (КТ ГМ).

КТ ГМ от 30.11.2022 (02:03): в базальных ядрах с обеих сторон, в белом веществе обоих полушарий ГМ определяются ассиметричные разновеликие гиперинтенсивные участки кальцификации ориентировочными размерами от 3 до 10 мм. Срединные структуры не смещены. Кортикарные борозды больших полушарий и мозжечка развиты нормально. Костно-травматических изменений не выявлено. Заключение: ассиметричные участки кальцификации в больших полушариях ГМ с обеих сторон. Токсическое? метаболическое? поражение ГМ (рисунок 1).

30.11.2022 проведен консилиум с участием сотрудников 1-й кафедры детских болезней, детских инфекционных болезней БГМУ, детской анестезиологии и реанима-

тологии БелМАПО, где были уточнены данные анамнеза жизни и наследственного анамнеза.

*Анамнез жизни:* мальчик от 1 беременности 1 родов (плановое кесарево сечение) в сроке 276 дней. Вес при рождении – 3190 грамм, длина – 50 см, окружность головы – 34 см, груди – 33 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: угроза прерывания в 21 неделю. Ребенок выписан из роддома на 5 сутки с диагнозом: Физиологическая желтуха. Токсическая эритема. Группа здоровья II. Группа риска по реализации ВУИ.

На протяжении первого года жизни мальчик ежемесячно наблюдался в поликлинике по месту жительства. Вакцинация проводилась согласно Национальному календарю прививок. Из проведенного обследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ) и ЭКГ (от 05.01.2022), нейросонография (от 26.01.2022 и 14.03.2022) – без особенностей. Эхо-КГ от 17.05.2022: открытое овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) от 13.05.2022: без патологии. Невролог от 01.2022 и 09.2022: данных за очаговую патологию не выявлено. Консультация генетика от 14.02.2022: рекомендовано динамическое наблюдение педиат-

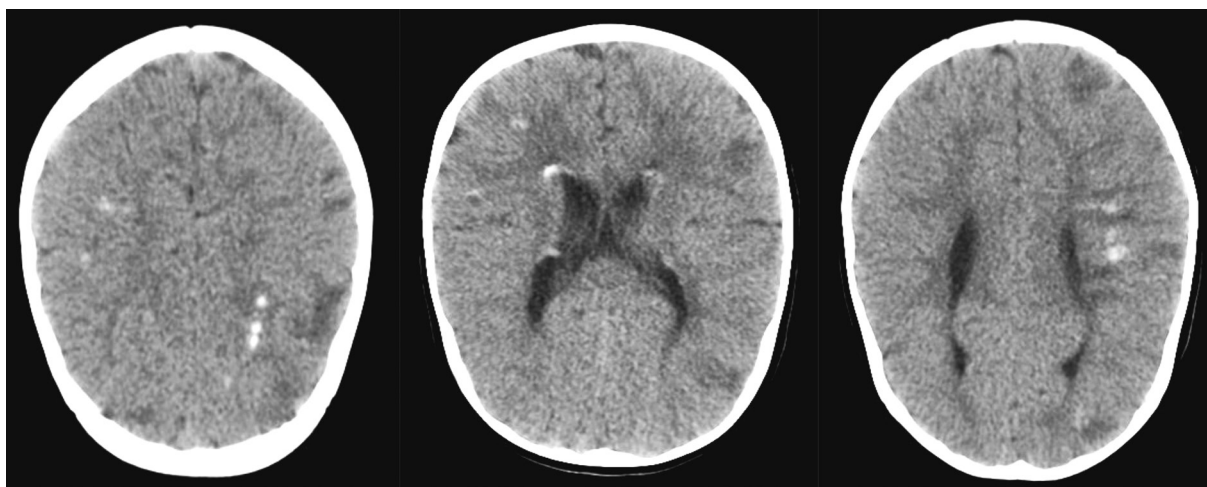


Рисунок 1. Рентгеновская компьютерная томография головного мозга ребенка Д.

ром, неврологом, офтальмологом и Эхо-КГ по месту жительства.

*Наследственный анамнез:* мама ребенка с 16 лет наблюдается с диагнозом Туберозный склероз с поражением легких, костей, почек, ГМ и кожи и трехкратно (2010, 11.2014 и 12.2014) оперирована по поводу астроцитомы ГМ. Необходимо отметить, что с раннего детства у нее были характерные для КТС изменения на коже (ангиофибромы на лице, депигментированные пятна на коже туловища, подкожные фиброматозные узелки), в возрасте 16 лет появились приступы судорог и обморочные состояния. Консультирована генетиком в 16 лет, генетическое тестирование не проведено.

Из особенностей при осмотре ребенка во время консилиума 30.11.2022: кожные покровы чистые, бледно-розовые, в области передней брюшной стенки слева имеются 2 пятна депигментации размерами 2,5\*0,5 см и 0,3\*0,2 см.

Масса тела – 11,7 кг (от 0 до +2 SDS), длина – 79 см (от 0 до +2 SDS)

ОАК от 30.11.2022: гемоглобин – 99 г/л, эритроциты –  $3,66 \cdot 10^{12}$ /л, моноциты – 12 %, нейтрофилы – 66 % (палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 64 %), остальные показатели без особенностей.

ОАМ от 30.11.2022: в пределах референтных значений.

КОС от 30.11.2022: pH – 7,43; pCO<sub>2</sub> – 32,2 мм рт. ст.; pO<sub>2</sub> – 63,9 мм рт. ст.; HCO<sub>3</sub> – 22,2 ммоль/л; BE – -2,7 ммоль/л.

БАК от 29.11 и 30.11.2022: С-реактивный белок 10,3 и 14,5 мг/л соответственно, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, натрий, калий, кальций ионизированный, хлор – в пределах возрастной нормы.

Прокальцитонин от 29.11.2022: менее 0,05 нг/мл.

Исследование ликвора от 30.11.2022: белок – 0,46 г/л (при норме до 0,5 г/л).

УЗИ ОБП от 30.11.2022: минимальное увеличение размеров печени по сравне-

нию с возрастными нормами. Минимальные диффузные изменения в паренхиме обеих почек.

ЭКГ от 30.11.2022: ритм синусовый. ЧСС – 126 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Зарегистрированы предсердные экстрасистолы.

Эхо-КГ от 30.11.2022: без особенностей.

Невролог от 30.11.2022: нейротоксический синдром.

На основании анамнеза заболевания и жизни, отягощенной наследственностью, данных лабораторно-инструментальных методов предположен диагноз: Нарушение сознания неясного генеза от 29.11.2022. Энцефалит? Комплекс туберозного склероза? Нейротоксический синдром с выраженным брадипноэ. Анемия легкой степени. ОРИ: острый риноконъюнктивит.

Рекомендовано:

1. МРТ ГМ + ствола.

2. Повторить люмбальную пункцию в динамике.

3. Кровь и ликвор на TORCH методом ПЦР/ИФА.

4. Кровь на ВИЧ методом ИФА.

5. Ацикловир 15 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно до получения 2-х отрицательных результатов на ВПГ 1,2 типа.

6. Цефотаксим 50 мг/кг/сут внутривенно.

7. Консультация генетика.

8. Наблюдение невролога в динамике.

01.12.2022 ребенку проведена МРТ ГМ с контрастным усилением: в обоих полушариях ГМ субкортикально определяются различных размеров очаги повышенного сигнала с симптомом «дорожки к боковому желудочку». У переднего рога левого бокового желудочка определяется образование размером 0,8\*0,4 см. Образование интенсивно накапливает контрастное вещество. Субэпендимально у боковых желудочков определяются мелкие образования, не накапливающие контрастное вещество. Заключение: МР-картина туберозного склероза. МР-признаки СЕГА в левом полушарии ГМ (рисунок 2).

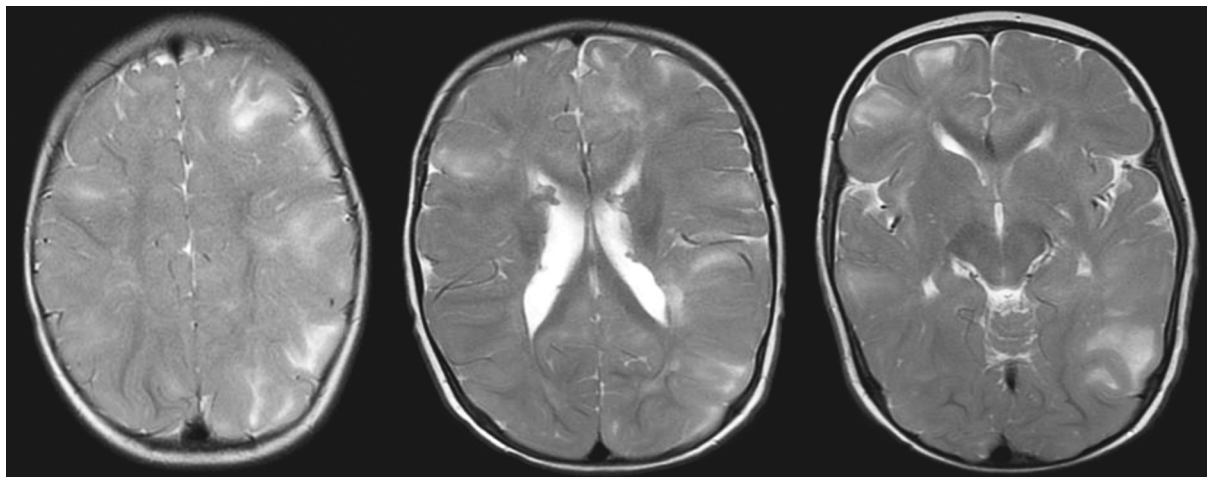


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Д.

Нейрохирург от 02.12.2022: пациент в нейрохирургическом лечении в настоящее время не нуждается. Рекомендовано наблюдение невролога по месту жительства.

Генетик от 02.12.2022: туберозный склероз. Рекомендовано наблюдение невролога, Эхо-КГ, УЗИ ОБП 1 раз в год.

С учетом полученных данных МРТ ГМ, заключения нейрохирурга и генетика выставлен заключительный клинический диагноз:

основной: комплекс туберозного склероза (Q85.1). СЕГА в левом полушарии ГМ;

сопутствующий: нейротоксический синдром на фоне основного заболевания с выраженными нарушениями сознания и брадикардией. Анемия легкой степени. ОРИ: острый риноконъюнктивит.

За время нахождения ребенка во 2-й ГКБ с 29.11 по 06.12.2022 отмечается нормализация лабораторных показателей. Ребенок активный, позитивно реагирует на осмотр, играет, с поддержкой садится и встает. Сознание ясное, судорог не было, очаговых и менингеальных симптомов нет. Отмечается блефароспазм справа. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовые, в области передней брюшной стенки слева имеются 2 пятна депигментации размерами 2,5\*0,5 см и 0,3\*0,2 см. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 24 в минуту. Тоны

сердца громкие, ритмичные. ЧСС – 122 в минуту. Живот мягкий, доступен пальпации. Мочится самостоятельно, диурез достаточный. Стул без особенностей.

Для дальнейшего наблюдения по основному заболеванию 06.12.2022 ребенок переведен в неврологическое отделение УЗ «3-я ГКБ».

Представленный клинический случай демонстрирует возможность ранней диагностики комплекса туберозного склероза. Подробный наследственный анамнез, правильная интерпретация клинических данных, возможность проведения нескольких инструментальных методов в комплексе, мультидисциплинарный подход способствуют своевременной постановке диагноза, назначению терапии и разработке мероприятий по динамическому наблюдению пациентов.

### Литература

1. Дорофеева, М. Ю. Туберозный склероз. Диагностика и лечение // М. Ю. Дорофеева. – М.: Адапс, 2017. – 292 с.
2. Amorim, B. D. B., Azulay D., Ramos-E-Silva M. Tuberosus Sclerosis // *Skinmed.* – 2021. – Vol. 19(3). – P. 179–185.
3. Curatolo, P., Specchio N., Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy // *Lancet Neurol.* – 2022. – Vol. 21(9). – P. 843–856. – doi: 10.1016/S1474-4422(22)00213-7.
4. Glutig, K., Husain R., Renz D., John-Kroegel U., Mentzel H.-J. Tuberous sclerosis complex // *Radiologie*



(Heidelb). – 2022. – Vol. 62(12). – P. 1058–1066. – doi: 10.1007/s00117-022-01053-z. Epub 2022 Aug 9.

5. Gupta, S., Kang H. C., Faria S. C., Choyke P. L., Kundra V. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Renal and Extrarenal Imaging // Acad Radiol. – 2022. – Vol. 29(3). – P. 439–449. – doi: 10.1016/j.acra.2020.12.019.

6. Islam, M. P. Tuberous Sclerosis Complex // Semin Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 37. – doi: 10.1016/j.spen.2021.100875. Epub 2021 Feb 11.

7. Northrup, H., Aronow M. E Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations // Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 123. – P. 50–69. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011. Epub 2021 Jul 24.

8. Portocarrero, L. K. L., Quental K. N. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria // An Bras Dermatol. – 2018. – Vol. 93 (3). – P. 323–331. – doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.

9. Salussolia, C. L., Klonowska K., Kwiatkowski D. J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2019. – Vol. 20. – P. 217–240. – doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354. Epub 2019 Apr 24.

10. Touraine, R., Hauet Q., Harzallah I., Baruteau A.-E. Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up // Arch Pediatr. – 2022. – Vol. 29(5S). – P. 5S3–5S7. – doi: 10.1016/S0929-693X(22)00283-4.

## References

1. Dorofeeva, M. Yu. Tuberoznyj skleroz. Diagnostika i lechenie // M. Yu. Dorofeeva. – M.: Adare, 2017. – 292 c.

2. Amorim, B. D. B., Azulay D., Ramos-E-Silva M. Tuberous Sclerosis // Skinmed. – 2021. – Vol. 19 (3). – P. 179–185.

3. Curatolo, P., Specchio N., Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy // Lancet Neurol. – 2022. – Vol. 21 (9). – P. 843–856. – doi: 10.1016/S1474-4422(22)00213-7.

4. Glutig, K., Husain R., Renz D., John-Kroegel U., Mentzel H.-J. Tuberous sclerosis complex // Radiologie (Heidelb). – 2022. – Vol. 62(12). – P. 1058–1066. doi: 10.1007/s00117-022-01053-z. Epub 2022 Aug 9.

5. Gupta, S., Kang H. C., Faria S. C., Choyke P. L., Kundra V. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Renal and Extrarenal Imaging // Acad Radiol. – 2022. – Vol. 29(3). – P. 439–449. – doi: 10.1016/j.acra.2020.12.019.

6. Islam, M. P. Tuberous Sclerosis Complex // Semin Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 37. – doi: 10.1016/j.spen.2021.100875. Epub 2021 Feb 11.

7. Northrup, H., Aronow M. E. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations // Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 123. – P. 50–69. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011. Epub 2021 Jul 24.

8. Portocarrero, L. K. L., Quental K. N. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria // An Bras Dermatol. – 2018. – Vol. 93(3). – P. 323–331. – doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.

9. Salussolia, C. L., Klonowska K., Kwiatkowski D. J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2019. – Vol. 20. – P. 217–240. – doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354. Epub 2019 Apr 24.

10. Touraine, R., Hauet Q., Harzallah I., Baruteau A.-E. Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up // Arch Pediatr. – 2022. – Vol. 29(5S). – P. 5S3–5S7. – doi: 10.1016/S0929-693X(22)00283-4.

Поступила 31.05.2023 г.