

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
Учреждение высшего образования «Красноярский государственный  
Медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-  
Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., доц. Анциферова Е.В.

Реферат

На тему: «Туберозный склероз»

Выполнила: врач-ординатор Прошкевич М. О.

г. Красноярск, 2021 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                           |    |
|---------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....   | 3  |
| ВВЕДЕНИЕ .....            | 4  |
| ТЕМА РАСКРЫТИЯ .....      | 5  |
| Этиология .....           | 6  |
| Патогенез .....           | 8  |
| Клиническая картина ..... | 8  |
| Диагностика .....         | 13 |
| Лечение .....             | 18 |
| Профилактика .....        | 23 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....          | 24 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 25 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМЛ – ангиомиолипомы

СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома

СЭУ – субэпендимальные узлы

ТС – туберозный склероз

## ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз – полисистемное, генетически детерминированное заболевание с вариабельной экспрессивностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт. Около 96% пациентов с туберозным склерозом имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90% – выявляются изменения в головном мозге, 84% – страдают эпилепсией, более чем у 60% – выявляется патология почек, у 50% – гамартомы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва. Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера доброкачественных опухолей. Возраст пациента также играет важную роль, т.к. разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды.

## ТЕМА РАСКРЫТИЯ

Туберозный склероз - это генетически детерминированное заболевание из группы факоматозов, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы.

В дополнение к возникновению опухолей в головном мозге, сердце, коже, глазах, почках, легких и печени, ТС является одной из ведущих генетических причин эпилепсии, причем около 85% пациентов с ТС страдают приступами, которые часто рефрактерны к лечению. Эпилепсия, связанная с ТС, обычно начинается в течение первого года жизни.

Этот тип эпилепсии часто первоначально является фокальным; семиология припадков и возраст, в котором проявляется эпилептиформная активность, зависят от расположения клубней коры и могут совпадать с функциональным насыщением коры. Инфантильные спазмы, другой основной тип ранних припадков при ТС, могут предшествовать, сосуществовать или следовать за фокальными припадками в течение первых месяцев. Почти у всех пациентов с инфантильными спазмами развивается другой фенотип припадков, и более чем у половины развиваются различные типы припадков.

Раннее начало припадков, в основном инфантильных спазмов, связано с повышенным риском развития неврологических и когнитивных проблем. Мутация TSC2, как правило, связана с более ранним началом припадков, более низким индексом познания, большим количеством клубней и большей нагрузкой на клубни, чем мутация TSC1.

Кистозные поражения могут быть более эпилептогенными, чем другие типы поражений. Приступы, как правило, начинаются в более старшем возрасте при семейном ТС, чем в несемейных случаях. Существует

несколько вариантов лечения эпилепсии у пациентов с ТС, включая противоэпилептические препараты (АЭП), хирургическое вмешательство и (реже) кетогенную диету и стимуляцию блуждающего нерва.

Существует нехватка рандомизированных исследований для лечения эпилепсии, ассоциированной с ТС. Несмотря на существующие фармакологические и нефармакологические варианты лечения, треть пациентов остаются резистентными к терапии. Среди новых исследуемых вариантов лечения ингибиторы mTOR обеспечивают потенциальную терапию, основанную на патофизиологии TSC.

### Этиология

Развитие туберозного склероза (ТС) связывают с гетерозиготными мутациями в гене TSC1 или TSC2 [1].

Ген TSC1 кодирует белок гамартин размером 1164 аминокислот (130 кДа), который в комплексе с туберином регулирует mTOR-S6K – опосредованный путь сигнальной трансдукции и клеточную адгезию через взаимодействие с эзрином и Rho. TSC2 кодирует белок туберин, состоящий из 1807 аминокислот (180 кДа). Комплекс гамартин-туберин воздействует на сигнальную трансдукцию mTOR-S6K и GAP-активность, а также играет роль в клеточном цикле (предположительно, влияет на формирование актинового цитоскелета) [1].

Продукты обоих генов, гамартин и туберин, формируют гетеродимерный комплекс с белком TBC1D7, который, через малую ГТФазу Rheb регулирует активность комплекса mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1). Считается, что практически все мутации TSC1 и TSC2 вызывают утрату функции соответствующих белков, что приводит к повышению активности mTORC1. В свою очередь, последнее ведет к повышению трансляции белка, ускорению роста клеток, усилению синтеза нуклеотидов и снижению аутофагии. Исходя из этого, гены туберозного

склероза можно отнести к классическим супрессорам опухолевого роста. Кроме того, сигнальный каскад mTOR играет важную роль в обеспечении возбудимости нейронов и процессах синаптогенеза, поэтому его избыточная активация повышает риск эпилепсии, умственной отсталости и симптомов аутистического спектра [1].

Около трети случаев ТС можно отнести к семейным, а две трети – к散发ическим, причем считается, что в семейных формах повышен процент повреждений TSC18-11. Примерно у 10% пациентов с признаками ТС идентифицировать мутации в генах TSC1 или TSC2 не удастся. Долгое время считалось, что подобные случаи связаны с существованием другого, еще не открытого гена (TSC3). Однако, секвенирование нового поколения (NGS) позволило детектировать мозаичные и интронные мутации в известных генах ТС, которые ранее не выявлялись по техническим причинам. Таким образом, при использовании высокочувствительных методов ДНК-анализа дефекты TSC1/TSC2 могут быть обнаружены почти у всех пациентов, что делает существование дополнительных локусов, связанных с развитием ТС, маловероятным [1].

Клинические признаки ТС у носителей мутаций TSC1 и TSC2 в значительной мере перекрываются. Считается, что для пациентов с повреждениями TSC2 более характерно тяжелое течение заболевания: развитие большего числа опухолей, ранний дебют эпилепсии, наличие умственной отсталости. Есть сведения о том, что больные с мутациями TSC2 имеют более высокий риск развития ангиомиолипом почек. Вместе с тем, ввиду вариабельной экспрессивности мутаций, предсказать характер течения заболевания в каждом конкретном случае практически невозможно. Члены одной семьи, и даже монозиготные близнецы, несущие одну и ту же мутацию, демонстрируют разнообразие клинических проявлений. Для группы больных с мозаичными мутациями в целом характерно более мягкое течение заболевания [1].

## Патогенез

Гены TSC1 и TSC2 в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов TSC1 и TSC2, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах TSC1 и TSC2 с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активации киназы mTOR. В результате происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста, регулируя ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации. В клетках с мутацией TSC1 и TSC2 данный сигнальный путь постоянно «включен». Этот путь сигнальной трансдукции является ключевым звеном патогенеза ТС. Одна из мутаций TSC1 и TSC2 содержится во всех клетках организма. В клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второго, незатронутого наследственной мутацией, аллеля [1, 6, 16].

## Клиническая картина

Заподозрить заболевание у новорожденного ребенка можно при обнаружении рабдомиомы сердца и пятен гипопигментации на коже [1, 3, 4, 16]. Согласно Международной консенсусной конференции по туберозному склерозу (Washington, DC; 2012 г.) несомненный диагноз «туберозный склероз» (Definite diagnosis) устанавливается на основании наличия двух первичных (больших) признаков или одного первичного (большого) и двух (и более) вторичных (малых) признаков; возможный диагноз (Possible

diagnosis) – при наличии одного первичного (большого) признака и одного вторичного (малого) признака или одного первичного (большого) или двух (и более) вторичных признаков [2, 4, 6, 10, 11, 16].

Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главным критерием, достаточным для постановки диагноза ТС [4].

Первичные (большие) признаки:

- ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу;
- гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре);
- нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2);
- участок «шагреневой кожи»;
- множественные гамартомы сетчатки;
- корковые дисплазии (не менее 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга;
- субэпендимальные узлы (не менее 2);
- субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;
- рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- лимфангиолейомиоматоз легких;
- множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Вторичные (малые) признаки:

- многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3);
- фибромы в полости рта (не менее 2);
- гамартомы внутренних органов;
- ахроматический участок сетчатой оболочки глаза;
- пятна типа «конфетти» на коже;
- множественные кисты почек.

Патология сердечно-сосудистой системы проявляется, прежде всего, развитием рабдомиом, нередко оказывающихся первым признаком ТС [2, 6, 3, 10, 11]. Рабдомиомы сердца и корковые туберы могут быть выявлены даже пренатально по УЗИ [1]. Особенно быстрый рост рабдомиомы наблюдают во второй половине беременности [6]. К моменту рождения рабдомиомы

достигают максимальных размеров, в дальнейшем они подвергаются постепенному регрессу и в возрасте около 6 лет спонтанно исчезают; в отсутствие такой динамики опухоли могут персистировать на протяжении всей жизни. При массивных рабдомиомах могут происходить внутриутробная гибель плода или преждевременные роды. Летальные исходы регистрируют как в постнатальном, так и в более поздние периоды. Рабдомиомы встречаются в 30–60% случаев ТС, чаще у детей мужского пола (гендерное соотношение 2:1)[6]. Они формируются главным образом в межжелудочковой перегородке, очень редко в межпредсердной и обычно не влияют на гемодинамику, но в неонатальном периоде часто наблюдаются нарушения ритма. В более старшем возрасте опухоли протекают бессимптомно с редкими ЭКГ-изменениями в виде блокады левой ножки пучка Гиса, псевдоишемических проявлений. Раритетными оказываются случаи обнаружения сердечных ангиолипом, сосудистых аномалий (аневризм аорты, церебральных артерий, стеноза почечных артерий) [6].

После рождения клинические проявления рабдомиомы могут быть различными и варьируют от бессимптомного течения (или их отсутствия до зрелого возраста) до тяжелых форм, приводящих к летальному исходу, что определяется размером опухоли, ее множественностью, локализацией, степенью выбухания в полости сердца и сосудов, обструкцией клапанов [3]. Интрамуральный рост определяет нарушения ритма и проводимости. Миомы, расположенные внутри полости, обуславливают обструкцию выводных трактов или приточных отделов сердца [3]. Гемодинамические нарушения при множественных небольших рабдомиомах не возникают, но у большинства детей обнаруживаются различные аномалии проводящей системы сердца, в частности синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, а также нарушения ритма (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия и др.) [3].

Эпилепсия является одним из наиболее значимых симптомов туберозного склероза и наблюдаются у 75-90% больных в течение их жизни

[1, 11]. Эпилептические приступы могут манифестировать в любом возрасте, но в большинстве случаев (63%) приступы развиваются на первом году жизни [1]. Самый типичный возраст начала приступов при туберозном склерозе – 3-5 месяцев. У 5-6% пациентов приступы начинаются еще в неонатальном периоде [1]. Инфантильные спазмы являются одним из наиболее распространенных вариантов судорожных пароксизмов при туберозном склерозе на первом году жизни (встречаются у 20-30% детей) [1]. Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют и/или следуют за инфантильными спазмами. После первого приступа, эпилепсия развивается в 100 % случаев [1]. У 54% пациентов регистрируются самые разные типы приступов – простые и сложные фокальные, вторично-генерализованные и др. Иммуногистохимические и молекулярные исследования показывают, что нейронные популяции кортикальных туберов играют существенную роль в эпилептогенезе и участвуют в развитии фокальных приступов через высвобождение в расположенную рядом ткань мозга нейромедиаторов или нейромодуляторов [1]. При туберозном склерозе приступы имеют фокальное или мультифокальное происхождение. Они топографически связаны с эпилептиформными очагами на электроэнцефалограмме и структурными изменениями головного мозга, выявленными при проведении магниторезонансной томографии, что демонстрирует доминирующую роль кортикальных туберов, как эпилептогенных очагов.

Миграционные тракты в белом веществе головного мозга и участки фокальных корковых дисплазий также являются источниками эпилептиформной активности при туберозном склерозе. Туберы образуются в эмбриогенезе и характеризуются отсутствием шестислойной структуры коры. Они состоят из больших, атипичных, дезорганизованных нейронов и глиальных клеток. Число и размер туберов (соотношение общего объема туберов к объему головного мозга) коррелируют со степенью выраженности когнитивных нарушений. Туберы с признаками кистозной трансформации считаются наиболее эпилептогенными [1]. Эпилептические приступы

резистентны к противосудорожной терапии у трети больных ТС [1]. У пациентов с туберозным склерозом наличие эпилептических приступов тесным образом связано с нарушениями психоречевого развития и поведения ребенка. Когнитивные нарушения ассоциированы с наличием в анамнезе инфантильных спазмов, других рефрактерных приступов, с числом и объемом туберов. С эпилепсией связаны и агрессивное поведение, аутизм, трудности обучения и др. [1]. В популяционных исследованиях у пациентов с ранним началом эпилепсии, фармакорезистентность отмечалась в 55% случаев, интеллектуальные нарушения – в 80% случаев, аутизм – в 30% случаев [1, 13].

Отмечается, что среди факторов, определяющих резистентность к противосудорожной терапии, наибольшее значение имеют: дебют в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, высокая частота приступов, наличие нескольких очагов и/или появление новых очагов эпилептиформной активности и эффекта вторичной билатеральной синхронизации при электроэнцефалографическом исследовании. К предикторам благоприятного прогноза течения эпилепсии относятся: дебют судорог после двухлетнего возраста, отсутствие полиморфизма и низкая частота приступов, симметричные изолированные инфантильные спазмы, хорошая реакция на терапию [1].

Риск и степень умственной отсталости менее выражены, если эпилепсия дебютирует с инфантильных спазмов, отсутствуют асимметричные эпилептические спазмы и фокальные приступы, нет мультифокальной эпилептиформной активности на ЭЭГ [1]. У 45% детей с анамнезом инфантильных спазмов развивается аутизм. 30% больных туберозным склерозом имеют глубокую умственную отсталость. Коэффициент интеллектуальности остальных 70% индивидуумов с туберозным склерозом колеблется в пределах 40-130 единиц. Средний уровень интеллекта – соответствует 93. Когнитивные нарушения отмечаются только у пациентов с эпилепсией [1].

У пациентов с туберозным склерозом также могут встречаться гамартомы, которые могут развиваться в разных органах, вызывая разные симптомы [12]. Более того, клинические проявления у детей и взрослых различаются. В то время как некоторые признаки могут наблюдаться даже пренатально с помощью антенатального ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ), другие проявления появляются с возрастом и специфичны для взрослого возраста [12]. Кроме того, тяжесть заболевания может сильно варьироваться от легкой до тяжелой у пациентов одного возраста, даже среди членов семьи [12].

Помимо опухолей сердца, наиболее частыми признаками туберозного склероза, наблюдаемыми у детей первых 16 недель жизни, являются поражения ЦНС (в основном субэпендимальные узлы, корковая дисплазия и гипомеланотические пятна) [16].

Субэпендимальные узлы (СЭУ) встречаются у 95-98 % больных ТС. Они множественные, размером 2-10 мм, локализуются в стенках боковых желудочков, частично или полностью кальцифицированы, бессимптомные. Существует прямая зависимость между тяжестью эпилепсии при ТС и числом корковых туберов и субэпендимальных узлов. Число туберов (8 и более) являются фактором риска манифестации эпилепсии в первые два года жизни [16].

## Диагностика

Вариабельность клинических проявлений и более позднее проявление определенных клинических признаков может затруднить диагностику туберозного склероза у новорожденных. Раннее выявление новорожденных с ТС позволяет клиницистам проводить надлежащее наблюдение за заболеванием [10].

Клинические обследования, призванные для диагностики туберозного склероза у детей раннего возраста, включают: антенатальную или

послеродовую МРТ головного мозга, трансфонтанеллярную ультрасонографию, обследование кожи, включая обследование с помощью лампы Вуда, ультразвуковое исследование брюшной полости или МРТ, офтальмологическое обследование с обследованием глазного дна, эхокардиографией и генетическим тестированием [10].

Важным обследованием, призванным для ранней диагностики ТС является ЭЭГ. Серийный мониторинг ЭЭГ новорожденных могут идентифицировать детей с ТС с высоким риском развития судорог за несколько месяцев до начала клинических приступов [12, 14].

Существует несколько общих представлений, которые должны натолкнуть на диагноз туберозный склероз. В первую очередь это идентификация члена семьи с ТС. Если член семьи является родственником первой степени (т. е. родителем или братьями и сестрами), вероятность того, что у пациента, находящегося под наблюдением, будет это расстройство, составляет до 50% [16]. Этот 50% - ный риск сохраняется, когда страдают несколько братьев и сестер, и может даже возникнуть, когда пострадавший родитель не знает о своем диагностическом статусе. Мозаицизм гонад у клинически незатронутого родителя является дополнительной, хотя и редкой причиной [16]. ТС - это состояние, при котором единственным органом, пораженным мутацией, являются гонады и их пораженные гаметы, что позволяет создать потенциал для нескольких пораженных детей от другого незатронутого родителя [16]. Пациенты обычно обращаются к врачу одним из нескольких способов: пренатальная идентификация сердечных рабдомиом, постнатальная идентификация гипопигментированных макул на коже или развитие судорог, особенно с детскими спазмами и во время оценки аутизма с когнитивными нарушениями или без них. В этих конкретных клинических сценариях оправдано подозрение на высокий уровень для основного диагноза ТС [16].

Несмотря на достаточную надежность клинических критериев туберозного склероза, в некоторых случаях постановка диагноза вызывает

затруднения. В частности, у маленьких детей зачастую отсутствуют некоторые типичные проявления ТС – эти симптомы могут развиваться в более позднем возрасте. В таких случаях вопрос о дифференциальной диагностике ТС с другими заболеваниями может быть разрешён посредством молекулярно-генетического исследования [1, 7].

В 2012 году международная группа специалистов в области диагностики и лечения ТС постановила, что выявление патогенной мутации TSC1 или TSC2 является достаточным основанием для установления диагноза туберозного склероза даже в отсутствие его клинических проявлений. Стандартом ДНК-диагностики туберозного склероза является секвенирование кодирующей последовательности TSC1 (23 экзона) и TSC2 (42 экзона). Как правило, ему предшествует этап предварительного скрининга мутаций; для этого используют такие методики как анализ полиморфизма конформации одонитевых фрагментов (SSCP), денатурирующий гель-электрофорез (DGGE), высокоразрешающий анализ кинетики плавления фрагментов ПЦР (HRMA) и т.д. Существование крупных делеций/дупликаций отдельных экзонов или всей последовательности гена диктует необходимость применения дополнительного метода – мультиплексной лигазной пробозависимой амплификации (Multiple Ligation Probe Amplification, MLPA) в случае, если микромутации не были выявлены. В среднем, комбинация этих методов позволяет добиться успеха, т.е., обнаружить патогенную мутацию, примерно в 75-85% случаев. Отсутствие «горячих точек», т.е. аккумуляции мутаций в определенных участках, требует полного анализа кодирующих последовательностей обоих генов, за возможным исключением экзонов 25 и 31 TSC2 [1].

Применение методов секвенирования нового поколения (NGS) позволяет повысить эффективность выявления мутаций. В первую очередь это относится к группе пациентов, у которых мутации не были обнаружены традиционными методами (секвенирование по Сэнгеру, MLPA). Оказалось,

что в 18-42% случаев случаевтаргетное NGS-секвенирование позволяет выявить ранее пропущенные мутации и мозаичные варианты. Углублённые методы молекулярно-генетического анализа позволяют добиться выявления генетически причин заболевания у 85% пациентов, у которых мутации не обнаруживались стандартными методами. Такие успехи достигнуты за счет высокой глубины прочтения (>500X) при выполнении NGS – это сделало возможным выявление мутаций, представленных в тканях организма с очень низкой частотой (менее 5%). Кроме того, оказалось, что в некоторых случаях мозаичные мутации не обнаруживаются в крови и слюне, но могут быть найдены при исследовании биопсии кожных очагов заболевания. В этой же группе пациентов высока частота интронных мутаций, которые влияют на процесс сплайсинга. Некоторые из этих повреждений локализованы глубоко в интронах, что говорит о необходимости более тщательного исследования не кодирующих последовательностей генома [1, 7].

Диагноз ТС ставится путем тщательного клинического обследования и подкрепляется выборочной визуализацией органов и лабораторными исследованиями, включая генетическую оценку. Дополнительные исследования используются в основном для подтверждения диагноза, определения причины заболевания путем определения того, какие органы вовлечены, и уточнения риска рецидива [16].

Нейровизуализация играет важную роль в диагностике туберозного склероза. Очаги поражения в головном мозге при туберозном склерозе встречаются более чем у 95% пациентов с момента рождения [5]. Они представляют собой опухолевидные образования – гамартомы, располагающиеся субэпендимально на стенках желудочков, скопление аномальных нейронов и глии в коре, субкортикально и в белом веществе по ходу миграционных путей. У 10% больных при туберозном склерозе описаны поражениямозжечка. Супратенториальные и инфратенториальные поражения головного мозга при туберозном склерозе представлены ниже [5]:

Супратенториальные поражения:

- Туберы корковые/субкортикальные.
- Субэпендимальные узлы.
- Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома.
- Агенезия/дисплазия мозолистого тела.
- Корковые дисплазии (гемимегалоэнцефалия, шизэнцефалия).
- Внутрочерепные сосудистые аневризмы и васкулопатия по типу мойя-мойя.

Инфратенториальные поражения (< 30 % больных):

- Отложение кальция в мозжечке в виде прямой или извитой линии по ходу борозды.
- Кальцинаты в белом веществе мозжечка.
- Агенезия/гипоплазия червя или полушария мозжечка.
- Увеличение одного из полушарий мозжечка.
- Туберы ствола мозга и субэпендимальные узлы четвертого желудочка мозга

Введение в повседневную практику ЭХО-КГ плода и доступность проведения магнито-резонансного исследования плода у женщин, в семьях которых имеются случаи туберозного склероза (рабдомиомы сердца выявляются с 20 недели гестации, корковые туберы выявляются с 22 недель гестации), позволяет рано диагностировать заболевание и вести наблюдение за этими детьми. Проведение динамических ЭЭГ исследований, позволяет вовремя выявлять появление эпилептиформной активности и начинать превентивную противосудорожную терапию до дебюта судорог, что приводит к снижению риска развития эпилепсии и умственной отсталости у этих детей [1].

Следуя этим рекомендациям, при наблюдении за детьми первого года жизни с диагностированным туберозным склерозом или выявленными пренатально множественными рабдомиомами сердца еще до начала эпилептических приступов, с целью их предотвращения, мы ежемесячно проводим 2-х часовой видео ЭЭГ-мониторинг во время сна и бодрствования,

для своевременного выявления сформировавшегося фокуса эпилептиформной активности. На втором году жизни, ЭЭГ исследование проводится каждые 2-3 месяца. Если на ЭЭГ регистрируются эпилептиформные разряды (фокальная, реже мультифокальная активность), мы назначаем превентивную противосудорожную терапию [1, 12, 15].

## Лечение

У пациентов с ТС эпилепсия часто бывает тяжелой и фармакорезистентной. Отмечается также высокий процент рецидивов приступов на фоне терапии [9]. Примерно 60% пациентов становятся невосприимчивыми к обычным противоэпилептическим препаратам, что актуализирует разработку более эффективных методов лечения [9]. Раннее начало приступов и их фармакорезистентность определяют прогноз интеллектуального развития пациентов с ТС, то есть способствуют развитию умственной отсталости и расстройств аутистического спектра [9].

Специфическая терапия ТС заключается в назначении ингибиторов mTOR (внутриклеточная сигнальная система, которая при мутациях генов TSC1 и TSC2 оказывается активированной). В экспериментальных моделях туберозного склероза ингибитор mTOR рапамицин продемонстрировал хороший противоопухолевый эффект. Эксперименты показали, что применение рапамицина и его производного эверолимуса приводило к нормализации размеров клеток головного мозга и исправлению дефектов миелинизации в нем [1, 8]. Эти препараты обладают иммуносупрессивным и антипролиферативным действием. Кроме того, у рапамицина обнаружена противосудорожная активность и профилактический антиэпилептогенный эффект. Если рапамицин назначался экспериментальным животным до начала приступов, то эпилепсия у них не развивалась [8]. Ингибиторы mTOR также приводили к улучшению обучения в будущем [8].

По отдельности, согласно пока еще немногочисленным сообщениям, сиролимус в дозах от 1 до 7 мг/сутки (в среднем 2 мг) при пероральном применении в течение 12 месяцев оказывал значительное влияние на ангиофибромы и «шагреновые» пятна и редуцировал неврологическую, легочную и почечную симптоматику. Позитивная динамика кожных проявлений ТС отмечена и при аппликациях в течение 6 месяцев препарата в виде 0,1–1% крема или мази ежедневно или 3 раза в неделю, с наибольшей эффективностью у детей. Однако местная терапия не гарантирует отсутствия рецидивов. Пероральное применение эверолимуса в дозе 4,5 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение различных периодов (до 14 месяцев) сопровождалось заметной положительной динамикой как кожных, так и висцеральных гамартом (в том числе значительным уменьшением объема астроцитом). При этом влияния на когнитивные способности и поведенческие особенности не выявлено [8].

При угрожающих жизни гамартомах, их тяжелых осложнениях основной метод лечения — хирургическое вмешательство. В более легких случаях больные подлежат междисциплинарной терапии с применением антиконвульсантов, гипотензивных и других лекарственных средств [8].

Согласно проведенным исследованиям, эверолимус продемонстрировал хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении СЭГА и АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом. Частота новых побочных эффектов со временем уменьшается. Кроме сокращения объема СЭГА и АМЛ, эверолимус вызывает сокращение площади кожных проявлений заболевания [1].

Эверолимус (Афинитор, производитель Новартис, США) был достаточно быстро зарегистрирован в Российской Федерации благодаря тому, что российские пациенты принимали участие в международных клинических исследованиях (EXIST-1 и EXIST-2) [1]. В РФ эверолимус (Афинитор) зарегистрирован по двум показаниям:

1. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом - у пациентов старше 1 года, при невозможности

выполнения хирургической резекции опухоли, диаметром  $\geq 1$  см. Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management) назначение эверолимуса при СЭГА показано, если:

- есть наличие противопоказаний к хирургическому лечению (противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство);
- невозможно радикальное удаление опухоли;
- атипичная локализация опухоли;
- особое расположение опухоли, когда операция может привести к осложнениям;
- агрессивный рост опухоли;
- возобновление роста опухоли после уже проведенной резекции;
- отказ от проведения операции.

2. Ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов 18 лет и старше, диаметром 3 см и более. До начала терапии целесообразно сделать общие анализы крови и мочи, а также биохимический анализ крови. Потом производится расчет дозы Афинитора (при СЭГА и АМЛ дозы будут разными). Рекомендуются стартовые дозы препарата при СЭГА в зависимости от площади поверхности тела. В исследовании EXIST-1 средняя терапевтическая доза составила 5,9 мг в сутки [1]. Препарат назначается из расчета средней терапевтической дозы – 5,6-8 мг/м<sup>2</sup>. Скорость титрации суточной дозы при СЭГА составляет + 2-2,5 мг каждые 2 недели. При приеме препарата 1 раз в день равновесная концентрация достигается в течение 2-х недель. Рекомендуется ориентироваться на достижение терапевтической концентрации в крови (5-15 нг на мл). Эффект носит дозозависимый характер – увеличение минимальной концентрации в 2 раза приводит к уменьшению объема СЭГА на 13%. Определение концентрации препарата в крови рекомендуется проводить регулярно: в первый раз примерно через две недели после начала терапии и далее по необходимости [1].

При наличии СЭГА с клиническими проявлениями показано оперативное лечение - удаление опухоли. Обоснованием для более раннего хирургического удаления опухоли являются [2]:

1) рост опухоли и появление клинических симптомов после предшествующего бессимптомного течения СЭГА ввиду локализации вблизи отверстия Монро, сопровождающийся развитием обструкции, нарушениями ликвородинамики, внутрижелудочковым кровотечением;

2) рост СЭГА, сопровождающийся ухудшением течения эпилепсии, что ассоциировано с развитием гидроцефалии и/или прямым механическим раздражением межжелудочковой перегородки;

3) СЭГА большого размера, которые могут деформировать отверстие Монро, что затрудняет удаление опухоли и гемостаз во время операции в непосредственной близости других структур (свод, каудальные ядра, эпендима, вены эпендимы, межжелудочковая перегородка);

4) в большинстве случаев осложнения в послеоперационном периоде развиваются при выполнении операции детям с симптомным течением СЭГА и признаками повышения внутричерепного давления или гидроцефалией до операции.

СЭГА подлежит резекции, как только зарегистрирован рост опухоли при динамическом МРТ-исследовании.

Если на ЭЭГ регистрируются эпилептиформные разряды (фокальная, реже мультифокальная активность), должна быть назначена превентивная противосудорожная терапия. В качестве препарата первой очереди выбора, в терапию следует вводить вигабатрин, но, поскольку препарат не зарегистрирован в Российской Федерации, приходится иногда начинать превентивную терапию с препаратов вальпроевой кислоты, что, к сожалению, менее эффективно. Многими авторами указывается на наибольший противосудорожный эффект при применении вигабатрина у детей с симптоматической эпилепсией, вызванной кортикальной дисплазией и туберозным склерозом [1]. Высокая эффективность вигабатрина при

туберозном склерозе подтверждает, что эпилептогенез при данном заболевании, связан с повреждением ГАМК-эргической передачи. Однако, механизм, лежащий в основе этого процесса, остается по большей части неизвестным [1].

Вигабатрин (гамма-винил-гамма-аминомасляная кислота) является структурным аналогом тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Вигабатрин обеспечивает свое противосудорожное действие необратимым торможением фермента ГАМК-аминотрансферазы, разлагающего ГАМК. На фоне применения вигабатрина в тканях мозга и цереброспинальной жидкости повышается концентрация ГАМК, что вызывает тормозной эффект. Концентрация ГАМК повышается через 2 часа после введения вигабатрина и достигает максимума через 6-8 часов в передних отделах головного мозга (концентрация значительно выше в сетчатой оболочке глаза, чем в других отделах головного мозга) [1, 17].

Вигабатрин – противосудорожный препарат с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей. Ранняя терапия фокальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (фокальные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) вигабатрином предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей [1]. Вигабатрин является препаратом первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе. Он обладает высокой эффективностью – спазмы прекращаются у 90% пациентов, возможно, не только за счет противосудорожного эффекта препарата, но отчасти из-за того, что он обладает и тормозящим эффектом той самой m-TOR активации, которая имеет место при туберозном склерозе [1].

J.P. Osborne и F.J.K. O’Callaghan (2003) рекомендуют следующую схему терапии инфантильных спазмов: в первый день – 50 мг/кг/сутки, 2-4 дни – 100 мг/кг/сутки; пятый день и далее – 150 мг/кг/сутки. Возможно повышение дозы до 200 мг/кг/сутки. Прием препарата через каждые 12 часов. Минимальная продолжительность лечения

эффективной дозой – 4 месяца (непрерывное лечение в течение 1 года не приводит к развитию концентрического сужения полей зрения)[1]. Эффективные суточные дозы вигабатрина сугубо индивидуальны и колеблются от 18 до 200 мг/кг веса в сутки. С начала терапии до прекращения спазмов, как правило, проходит от 12 до 35 дней. При отсутствии эффекта через 2 недели на фоне терапии максимально допустимой дозой препарата, рекомендуется перевод пациента на гормональную терапию [1]. Существуют разночтения по оптимальной продолжительности лечения вигабатрином. Предполагается, что вигабатрин может быть отменен, если приступы отсутствуют в течение 6 месяцев, но некоторые авторы пишут о том, что такая ранняя отмена приводит к рецидивам спазмов [1].

Вторая линией терапии инфантильных спазмов являются кортикостероиды/гормональная терапия при наличии гипсаритмии, топирамат при отсутствии гипсаритмии, но при наличии очаговых/мультифокальных аномалий. Третья линия: кетогенная диета [17].

### Профилактика

В мировой практике профилактика заболевания сводится к пренатальной диагностике ТС. При спорадическом ТС риск повторного рождения больного ребенка составляет 2%, при наследственном - 50%. Поэтому при подозрении на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников) генетическую диагностику ТС необходимо проводить еще при планировании беременности. Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение ЭхоКГ на сроках 20-24 неделях беременности для исключения рабдомиомы сердца [6].

В Российской Федерации этот метод профилактики не получил еще должного распространения. В настоящий момент мы можем профилактировать развитие только жизнеугрожающих осложнений со стороны ЦНС и почек [6].

Существуют зарубежные исследования IV уровня доказательности, свидетельствующие о том, что назначение антиэпилептической терапии пациентам 1-го года жизни, еще не страдающим эпилепсией, но уже имеющим эпилептиформные разряды на ЭЭГ, приводит к тому, что эпилепсия не развивается, и дети в дальнейшем не страдают умственной отсталостью [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз для людей с ТС зависит от тяжести симптомов, которые варьируются от легких кожных аномалий до различной степени неспособности к обучению и эпилепсии до тяжелой умственной отсталости, неконтролируемых припадков и почечной недостаточности.

Пациенты с комплексом туберозного склероза подвержены очень высокому риску развития эпилепсии, и большинство из них испытывают приступы в течение первого года жизни. Ранние целенаправленные вмешательства повышают вероятность освобождения от приступов и могут защитить нервное развитие. В 2012 году группа европейских экспертов опубликовала клинические рекомендации по лечению эпилепсии у пациентов с ТС. С тех пор новые исследования, отчеты и мнения экспертов, связанные с ТС, вызвали необходимость в обновленных рекомендациях, включая эпилептогенез при ТС, потенциальную роль прогностических биомаркеров, возможность ранней диагностики и профилактики, а также новые варианты лечения, включая ингибиторы mTOR.

Существует нехватка рандомизированных исследований для лечения эпилепсии, ассоциированной с ТС. Несмотря на существующие фармакологические и нефармакологические варианты лечения, треть

пациентов остаются резистентными к терапии. Среди новых исследуемых вариантов лечения ингибиторы mTOR обеспечивают потенциальную терапию, основанную на патофизиологии ТС.

Необходимы долгосрочные исследования для изучения контроля припадков, безопасности и развития нейронов с помощью этого класса агентов. Таким образом, ограниченное понимание заболевания и потенциал для расширения вариантов лечения обеспечивают надлежащую возможность для достижения консенсуса, в котором могут быть сообщены клинические рекомендации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Туберозный склероз. Диагностика и лечение: Руководство для врачей / ред. М.Ю. Дорофеева – М.: АДАРЕ. – 2017. – 287 с.
2. Туберозный склероз / Монахов К. Н., Романова О. Л., Амелина П. О., Молодых К. Ю., Астахов Ю. С., Нечипоренко П. А., Атласова Л. К. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. с №4. – С. 82–88.
3. Опухоль сердца у новорожденного как маркер туберозного склероза: клинический случай/ Е.И. Наumenко, В.Г. Ануфриева, И.А. Гришуткина// Педиатрическая фармакология. – 2020. – 17(2):148-151.
4. Кистозы почек при туберозном склерозе у детей грудного возраста / Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. // Рос вестн перинатол и педиатр. – 2018. – 63(1): 100–105.
5. Салтымаков М.В. МР-диагностика туберозного склероза/ М.В. Салтымаков. – Тула. – 2019.
6. Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения) / Седова Т. Г., Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Жукова А.А. // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – 20 (1): 136-144.
7. Результаты использования технологии молекулярно-генетической диагностики туберозного склероза/ Аношкин К.И., Карандашева К.О.,

Алексеева Е.А., Кузнецова Е.Б., Демина Н.А., Гусева Д.М., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. // Медицинская генетика. – 2020. –19 (6): 8-9.

8. Таргетная терапия туберозного склероза / Белоусова Е.Д., Влодавец Д. В., Пивоварова А.М., Катышева О.В., Дорофеева М.Ю. // Росвестн перинатологии и педиатрии. – 2016. –61 (5): 106-112.

9. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом / Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д.// Альманах клинической медицины. — 2020. — 48 (1): 1-6.

10. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants/ Peter E. Davis, Rajna Filip-Dhima, Georgios Sideridis [et al.] // Pediatrics. —2017. —Vol. 140 (6).

11. Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex/ Katarzyna Kotulska, Elzbieta Jurkiewicz, Dorota Domanska-Pakiela [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. —2017. —Vol. 18. Iss. 6 — P. 714-721.

12. Scalp EEG spikes predict impending epilepsy in TSC infants: A longitudinal observational study/ Joyce Y. Wu, Monisha Goyal, Jurriaan M. Peters[et al.] // Epilepsia. —2019. —Vol. 60, Iss. 12. —P. 2428-2436.

13. Early Autism Symptoms in Infants with Tuberous Sclerosis Complex/ Nicole M. McDonald, Kandice J. Varcin, Rujuta Bhatt [et al.] // Autism Research. — 2017. — Vol. 10 —P. 1981-1990.

14. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures?/ Monika Słowińska, Sergiusz Józwiak, Angela Peron [et al.] // Orphanet Journal of Rare Diseases. —2018. —Vol. 25.

15. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants/ Joyce Y. Wu, Jurriaan M. Peters, Monisha Goyal [et al.] // Pediatr Neurol. —2016. — Vol. 54: 29–34.

16. Tuberous Sclerosis Complex / Francis Dimario, Mustafa Sahin, Darius Ebrahimi-Fakhari [et al.] // Pediatric Clinics of North America. —2016. —Vol. 62 (3).

17. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) / Paolo Curatolo, Rima Nabbout, Lieven Lagae [et al.] // Eur J Paediatr Neurol . —2018. — Vol. 22 (5)