

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Григорьева Антонина Васильевна

ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Белоусова Елена Дмитриевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Определение	13
1.2 Патогенез заболевания	13
1.3 Диагностика ТС.....	16
1.4 Неврологические клинические проявления	18
1.5 Нервно-психические нарушения	19
1.6 Лечение эпилепсии	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1 Характеристика обследованных пациентов	29
2.2 Методы исследования.....	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1 Клинические проявления ТС и клинико-генетические корреляции.....	37
3.2 Психиатрические и поведенческие нарушения у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ТС	38
3.3 Характеристика эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом	43
3.4 Ретроспективный анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом.....	46
3.5 Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения фармакорезистентной эпилепсии препаратом m-TOR ингибитором эверолимусом	59
3.6 Проспективный анализ эффективности превентивной терапии эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом.....	70
3.6.1 Вероятность развития эпилепсии при ее превентивном лечении.....	73
3.6.2 Зависимость психомоторного и речевого развития от факта наличия эпилепсии.....	77

3.6.3 Сравнение эффективности лечения эпилепсии и психоречевого развития превентивной группы по сравнению с группой стандартного лечения эпилепсии у 64 пациентов с туберозным склерозом.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Туберозный склероз (ТС) – является генетическим детерминированным заболеванием, вызванным мутациями в генах *TSC1* и *TSC2*. Для данного заболевания характерно возникновение доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах и тканях. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования. Частота встречаемости у новорожденных составляет – 1:6000, частота встречаемости в популяции 1:10 000 [3, 6, 55, 100].

Наиболее частым клиническим проявлением в картине ТС встречается поражение нервной системы. У 80–92% больных диагностируется эпилепсия. Эпилептические пароксизмы в большинстве случаев начинаются на ранних этапах развития пациентов. Инфантильные спазмы – являются одним из наиболее распространенных вариантов судорожных пароксизмов при туберозном склерозе на первом году жизни [24, 29, 87, 89]. Фокальные приступы чаще предшествуют, сочетаются или эволюционируют в инфантильные спазмы [25, 84, 95]. В большинстве случаев инфантильные спазмы трансформируются в симптоматическую или структурную фокальную эпилепсию. Тем не менее многие аспекты клинического течения эпилепсии у детей остаются не достаточно известны [16].

Предполагается, что наличие эпилепсии у пациентов с ТС определяет прогноз интеллектуального развития. Считается, что у пациентов с эпилепсией чаще встречается интеллектуальная недостаточность, изменения в регуляции цикла бодрствование - сон, нарушения поведения и социальной адаптации, чем у пациентов без эпилепсии [23, 77, 90]. Эпилептические пароксизмы, особенно фармакорезистентные, являются одной из главных причин нарушений интеллекта и поведения у пациентов с ТС. Упоминаются различные факторы риска фармакорезистентности: дебют эпилепсии в возрасте до одного года, наличие нескольких типов приступов, высокая частота приступов, трансформация приступов с течением заболевания [41]. Возможно, что ранняя терапия приступов

и патологических изменений на ЭЭГ (фокальные или диффузные эпилептиформные изменения, диффузные замедление биоэлектрической активности, гипсаритмия) предотвращает развитие эпилепсии и инфантильных спазмов у детей, тем самым сохраняя психическое и психоречевое развитие ребенка [22, 50].

Существуют различные точки зрения по поводу общей эффективности лечения эпилепсии при ТС, некоторые авторы считают, что эпилепсия при этом заболевании поддается лечению не хуже, чем эпилепсия иной этиологии. Другие авторы говорят о более высоком, чем обычно, уровне фармакорезистентных случаев эпилепсией при ТС. Необходимы исследования в данном направлении для установления характера медикаментозных вмешательств, их эффективности и переносимости, а также исходов терапии. Особенно выделяется несколько неясных позиций – возможность предотвращения развития эпилептических приступов, долгосрочная эффективность и переносимость применения ингибиторов m-TOR (в частности, эверолимуса) в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС.

В настоящее время актуальным представляется получение новых данных по клиническому течению и лечению этого тяжелого орфанного заболевания, что позволит сформировать комплексные рекомендации по диагностике и ведению пациентов, а также улучшить прогноз и качество жизни пациентов с эпилепсией, обусловленной ТС.

Степень разработанности темы исследования

В настоящий момент туберозный склероз является одним из наиболее изучаемых генетических мультисистемных заболеваний в мире. Несмотря на актуальность заболевания, множество вопросов остаются не разрешенными. Мало данных по редким симптомам туберозного склероза и особенностям течения эпилепсии в детском возрасте. Недостаточно данных по эффективности и переносимости медикаментозной терапии, возможности профилактического лечения эпилепсии. Существует несколько спорных вопросов по тактике лечения и его эффективности при эпилепсии, ассоциированной с ТС. Считается, что антиэпилептическим препаратом (АЭП) первой очереди выбора при

эпилептических спазмах является вигабатрин – препарат, не зарегистрированный в Российской Федерации, что вызывает значительные сложности в оптимальной терапии этого типа приступов. Менее дифференцирован выбор АЭП при фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС. Некоторые авторы считают, что препаратами первой очереди выбора являются карбамазепин и вальпроат [92], но данные по их эффективности, так же как и по эффективности других АЭП, в современной литературе малочисленны или отсутствуют. Другие авторы настаивают на том, что вигабатрин должен быть препаратом первой очереди выбора и в лечении фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС [106].

Некоторые исследования подтверждают целесообразность лечения резистентных судорог при ТС ингибитором mTOR. Нам представляется важным и факт дополнительной противосудорожной эффективности эверолимуса у пациентов с опухолями головного мозга и почек, которые также страдают эпилепсией. Несмотря на отсутствие четкого стандарта превентивной терапии судорожных пароксизмов при ТС, многие клиницисты пишут и говорят о целесообразности профилактического лечения эпилепсии, хотя четкие рекомендации на этот счет отсутствуют [32, 51, 84].

Исследования в данном направлении не решили всех поставленных вопросов: не разработана тактика введения пациентов с эпилепсией, обусловленной наличием ТС, их диспансерного наблюдения, персонализированного лечения и подбора антиэпилептических препаратов.

Цель исследования

Комплексная неврологическая разработка протокола диспансерного наблюдения и ведения пациентов с эпилепсией при ТС на основании изучения структуры и особенностей ее течения, а также оценка эффективности противоэпилептической терапии.

Задачи исследования:

1) Определить структуру (частоту и спектр эпилептических приступов) и прогноз течения эпилепсии при ТС, а также зависимость характера течения от мутаций в генах туберина и гамартина.

- 2) Оценка по нейропсихиатрической характеристике TAND у пациентов с ТС.
- 3) Установить эффективность и переносимость различных противоэпилептических препаратов и их комбинаций в лечении эпилепсии при ТС при фармакорезистентных вариантах течения.
- 4) Определить эффективность и целесообразность превентивного лечения эпилепсии при ТС.
- 5) Провести анализ результатов долгосрочной терапии эпилепсии эверолимусом при ТС.

Научная новизна исследования

На достаточно большом для орфанного заболевания числе пациентов получены новые данные по:

- влиянию мутаций генов (гамартина и туберина) на тяжесть течения эпилепсии, гено-фенотипических корреляций в российской популяции пациентов с ТС.
- эффективности противоэпилептической терапии у пациентов с ТС.
- эффективности превентивного лечения эпилепсии при ТС.
- долгосрочной эффективности и переносимости эверолимуса в лечении эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрена в клиническую практику превентивная терапия эпилепсии у пациентов с ТС. Доказана ее статистически достоверная эффективность в отношении предотвращения развития эпилепсии и развития интеллектуальных нарушений у детей. Но единственным препаратом, действительно предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития, был вигабатрин $p < 0,001$ ($\chi^2 = 15,000$).

Установлено, что превентивное лечение снижает риск возникновения психоречевого развития (35,3%) ДИ: 22,2% – 50,5%, в отличие от группы стандартного лечения (83,3%) ДИ: 69,3% – 92,3%, $p < 0,001$.

Противоэпилептическая терапия демонстрирует довольно низкую

эффективность лечения фокальной эпилепсии зарегистрированными ПЭП при стартовой монотерапии – прекращение приступов в течение 6 месяцев на любом ПЭП (кроме вигабатрина) составляет всего 27,5%. Эффективность вигабатрина (прекращение приступов) составляет 83,4%.

Эффективность лечения инфантильных спазмов при стартовой монотерапии вигабатрином составляет 66,6%.

Продемонстрирована эффективность и безопасность долгосрочного применения эверолимуса при фармакорезистентном течении эпилепсии. Процент респондеров в общей группе (снижение числа приступов на 50% и более) составил 27,3%.

Разработана тактика диспансерного наблюдения и дальнейшего ведения пациентов.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученный метод лечения внедрен в клиническую практику и активно применяется в психоневрологических отделениях 1 и 2 ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, в психоневрологическом отделении ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Минздрава России. Описание метода включено в образовательный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе детского психоневрологического отделения 1 ОСП НИКИ педиатрии им Ю. Е Вельтищева (главный врач – д.м.н. Ковалев И. А., заведующие отделениями – к.м.н. Артемьева С. Б. и к.м.н. Перминов В. С.) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (ректор – д.м.н., академик РАМН Сергей Анатольевич Лукьянов), включая анализ данных регистра пациентов с туберозным склерозом, который ведется в НИКИ Педиатрии в течение 5 лет.

Исследование носило проспективно-ретроспективный характер.

В исследование были включены 447 пациентов в возрасте от месяца до 42 лет, входящих в регистр ТС, и 64 пациента проспективной группы.

Методы исследования

Анамнестический, клинико-генеалогический молекулярно-генетический, инструментальный, статистический.

Предмет исследования

Данные анамнеза о дебюте заболевания, частоте и характере приступов, картина ЭЭГ, МРТ головного мозга, данные генетических исследований, результаты тестирования по шкале TAND (сокращ. от англ. TSC-Associated Neuropsychiatric-Disorders – нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с ТС).

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. По данным Регистра эпилепсия, как самое частое неврологическое проявление ТС, отмечалась у 372/447 (83,2%) пациентов.

Возраст дебюта эпилепсии приходится на период от 2–6 месяцев 109/372 (44,3%), однако риск развития эпилепсии сохранялся и после 2 лет у 38/372 (15,4%). Пик дебюта как фокальных, так и инфантильных спазмов варьировал в периоде от 2-х до 6 месяцев.

У 74/261 (28,4%) пациентов отмечался синдром Веста. У 14/74 (18,9%) из них синдрому Веста предшествовали фокальные приступы. У 2/74 (2,7%) синдром Веста эволюционировал в синдром Леннокса-Гасто, у 39/74 (52,7%) – в фокальную эпилепсию.

Процент симптоматической фокальной эпилепсии зафиксирован у 224/261 (85,8%). Фармакорезистентность отмечалась у 83(31,8%).

Умственная отсталость отмечалась у 102/372 (27,4%) пациентов с эпилепсией и ни у одного пациента без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости ($p < 0,0001$)).

Половина детей с синдромом Веста имела умственную отсталость 39/74

(52,7%), в то время как пациенты, страдавшие фокальной эпилепсией, но не имевшие в анамнезе синдрома Веста ($n=224$), имели умственную отсталость в одной трети всех случаев $85/224(37,9\%)$ ($p=0,0297$). Дети, перенесшие синдром Веста, в дальнейшем чаще становились инвалидами – 79,8%, чем дети с фокальной эпилепсией – $114/224$ (50,9%) ($p<0,001$).

2. При проведении оценки по нейропсихиатрической характеристике TAND выявляются риски возникновения определенных психоневрологических расстройств: перепады настроения – 68,2%, тревожность – 61,7% и гиперактивность – 52,6%. Расстройство аутистического спектра (РАС) – у 34,4% пациентов, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – у 22,7%, тревожное расстройство – у 14,9%, депрессивное расстройство – у 9,7% пациентов.

3. Существует достоверная эффективность превентивного лечения эпилепсии вигабатрином, предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержку интеллектуального развития, $p<0,001$ ($\chi^2=15,000$).

4. Превентивное лечение эпилепсии снижает риск возникновения психоречевого развития (35,3%) ДИ: 22,2% – 50,5%, в отличие от группы стандартного лечения (83,3%) ДИ: 69,3% – 92,3%, $p<0,001$.

5. Противозэпилептическая терапия эпилепсии, ассоциированная с туберозным склерозом, демонстрирует низкую эффективность лечения зарегистрированными в РФ препаратами. Исключение составляет вигабатрин. Эффективность вигабатрина составляет 83,4% и 66,6% при фокальных приступах и инфантильных спазмах соответственно

6. Целесообразно длительное применение эверолимуса при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Если препарат назначается по поводу опухолей головного мозга или почек, он обладает дополнительной эффективностью и в отношении эпилепсии у этих пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация апробирована на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л. О. Бадаляна федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В составе сотрудников кафедры, врачей психоневрологического отделения-1, психоневрологического отделения-2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, психоневрологического отделения-2, отделения медицинской генетики ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО.

Зав. кафедрой – проф., д.м.н. Заваденко Н.Н. (протокол № ...).

Степень достоверности изложенных данных подтверждается большим числом наблюдений, качественным анализом, системным подходом к наблюдению.

Полученные результаты представлены на:

1. VII Балтийском конгрессе по детской неврологии с международным участием (7–8 июня 2018).
2. XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (23–25 октября 2018).
3. XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (6–7 октября 2019).

Работа выполнена в отделе психоневрологии и эпилептологии (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор Белоусова Е. Д.) ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (директор – доктор медицинских наук, профессор Морозов Д. А.).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Проведен анализ, обработка архивных данных историй болезни пациентов, ранее проходивших обследование и лечение в ОСП Научно-

исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Осуществлялось наблюдение за пациентами во время консультаций, повторных госпитализаций и путем телефонных бесед с родителями пациентов ретроспективной группы. Самостоятельно выполнены: клиническое обследование, оценка неврологического статуса и тестирование когнитивных навыков пациентов с использованием методики TAND. Автором проведен выбор противосудорожной терапии для пациентов проспективной группы и части пациентов ретроспективной группы, проводилось катамнестическое наблюдение за пациентами.

Сформулированы цель и задачи исследования. Разработан дизайн исследования. Проведены отбор, обследование пациентов, включенных в проспективную группу. Проведены анализ, статистическая обработка полученных данных с учетом их клинической и научной значимости. Подготовлены выступления на конференциях и статьи на тему исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа выполнена на 117 листах. Включает в себя список сокращений, оглавление, введение, обзор литературы, полученные результаты, выводы, практические рекомендации. Содержит 30 таблиц, 25 рисунков. Список литературы содержит 106 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение

Туберозный склероз (ТС) – непрерывно прогрессирующее генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях. Заболевание относится к редким (орфанным) заболеваниям, и его частота в популяции составляет 1:10000 (у новорожденных – 1:6000). В мире насчитывается от 1 до 1,5 миллионов человек с ТС [48, 15, 18, 55]. ТС вызывается мутацией в ДНК генов TSC1 или TSC2. Ген TSC1 находится на 9 хромосоме и кодирует белок гамартин, ген TSC2 находится на 16 хромосоме и кодирует белок туберин [100]. Вариабельная пенетрантность генетической мутации может вызывать различную степень тяжести заболевания от легкой до тяжелой в пределах одной семьи.

1.2 Патогенез заболевания

Заболевание возникает в результате мутаций в генах TSC1 или TSC2 [24, 84, 100]. Многие исследования продемонстрировали, что белки кодируемых генов – гамартин и туберин – связываются в качестве цитоплазматических гетеродимеров с белком TBC1D7 и через малую ГТФазу Rheb и действуют, ингибируя активность комплекса mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1) (рисунок 1.1) [53].

В состав комплекса mTORC1, помимо mTOR, входят дополнительные белки: raptor (regulatory-associated protein of TOR), mLST8 (mammalian lethal with Sec13 protein 8), или GβL, и PRAS40 (proline-rich PKB/AKT substrate 40 kDa) (рисунок 1.2) [53].

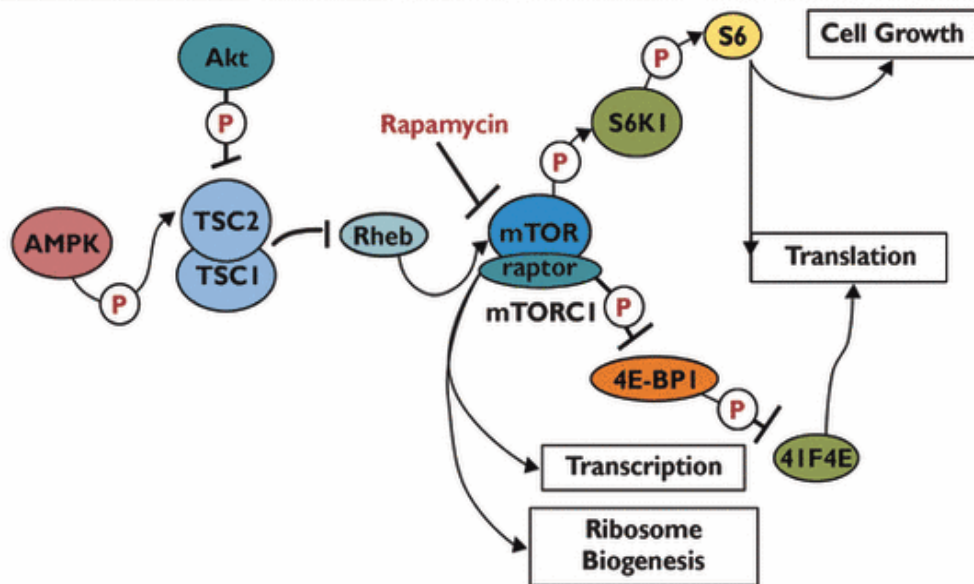


Рисунок 1.1 – Патогенез туберозного склерозного комплекса

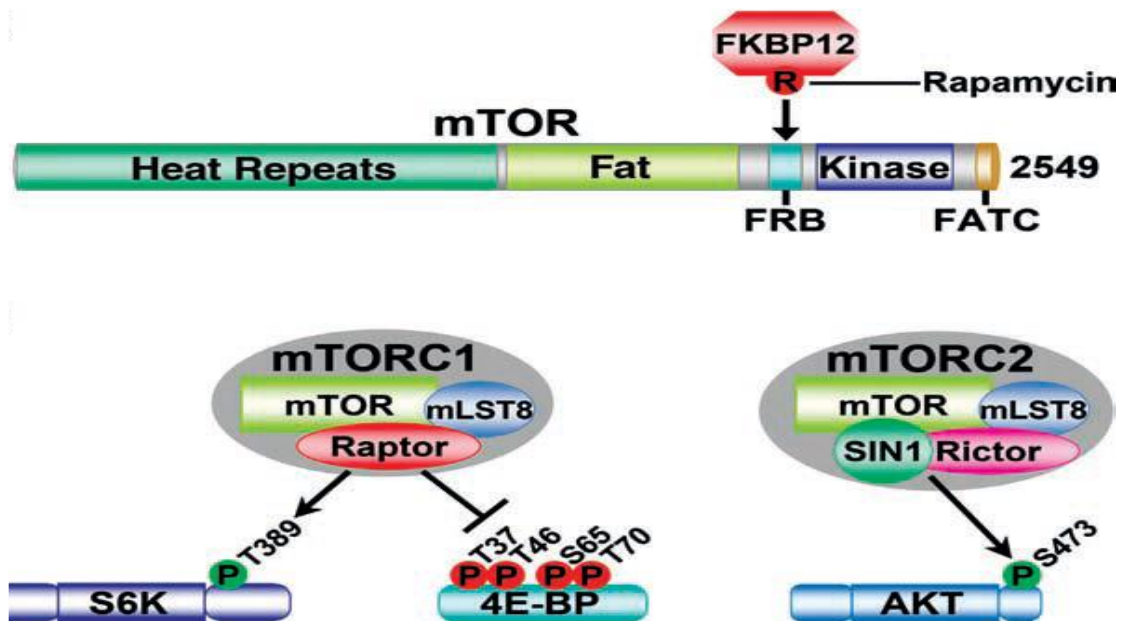


Рисунок 1.2 – Структура mTORC1

Комплекс mTORC1 активируется факторами роста или аминокислотами. Причем при активации mTORC1 аминокислотами сигнал опосредуется ГТФазами Rag и приводит к релокализации комплекса. При активации mTORC1 факторами роста сигнал включает фосфорилирование белков TSC1 или TSC2 под действием

АКТ1, что приводит к активации ГТФазы Rheb, которая активирует непосредственно mTORC1. Активация mTORC1 стимулирует биосинтез белка за счет фосфорилирования ключевых регуляторов трансляции мРНК, mTORC1 фосфорилирует ингибирующий белок EIF4EBP1, который в результате высвобождается и разблокирует фактор инициации трансляции 4E (eIF4E). Кроме этого, активированный mTORC1 фосфорилирует и активирует p70 киназу рибосомального белка S6 (S6K1), что также стимулирует синтез белка [52]. Рапамицин ингибирует mTORC1 и блокирует размножение клеток, что используется при трансплантации для ингибирования пролиферации лейкоцитов и подавления иммунного ответа, а также является основой для патогенетического лечения при ТС. Широко распространено мнение, что гиперактивная передача сигналов mTOR связана с увеличенным размером клеток и повышенной клеточной пролиферацией, характерной для повреждений при ТС. Несколько лабораторий показали, что клетки туберов и субэпендимальных гигантоклеточных астроцитов обладают устойчивым фосфорилированным белком S6 в соответствии с гиперактивной передачей сигналов mTOR [19]. Исследования, исследующие экспрессию субъединицы рецептора нейромедиатора в кортикальном тубере образцов клеток, показали специфические изменения в α -аминой-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионате (AMPA) и N-метил-D-аспартата выражения субъединицы (NMDA) [19, 96, 101]. Срезы резецированных туберов показывали повышенную возбудимость и эпилептиформные изменения, которые проявлялись в виде аномального нейрогенеза, усиленной пролиферации астроцитов [96].

Недавней разработкой стала демонстрация того, что другие сигнальные каскады, включая митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), могут активироваться при заболевании ТС, что указывает на потенциально новые пути развития терапии. В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что в головном мозге при ТС могут быть структурные аномалии, которые являются более тонкими и отличаются от кортикальных туберов.

Есть надежда, что будущие исследования определят роль белков TSC1 и

TSC2 в развитии нейрональных клеток-предшественников и дифференциации коры головного мозга. Существует явная необходимость в полном понимании клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к судорогам, чтобы в последующем можно было сформулировать новые подходы к их лечению.

1.3 Диагностика ТС

Разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды. Большое количество клинических признаков ТС и манифестация зависят от возраста пациента, что затрудняет диагностику заболевания. В 2012 году на Международной консенсусной конференции по туберозному склерозу были пересмотрены критерии диагноза. Существует следующее определение диагноза: «несомненный диагноз туберозного склероза». Он устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; «возможный диагноз туберозного склероза» – на основании наличия 1 первичного признака или 2 (и более) вторичных признаков. Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главнейшим критерием и достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз».

Первичные (большие) признаки:

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

- множественные ангиомиолипомы почек (не менее двух).

Вторичные (малые) признаки:

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

Далее представлена таблица возраста манифестации отдельных симптомов [31] (рисунок 1.3).

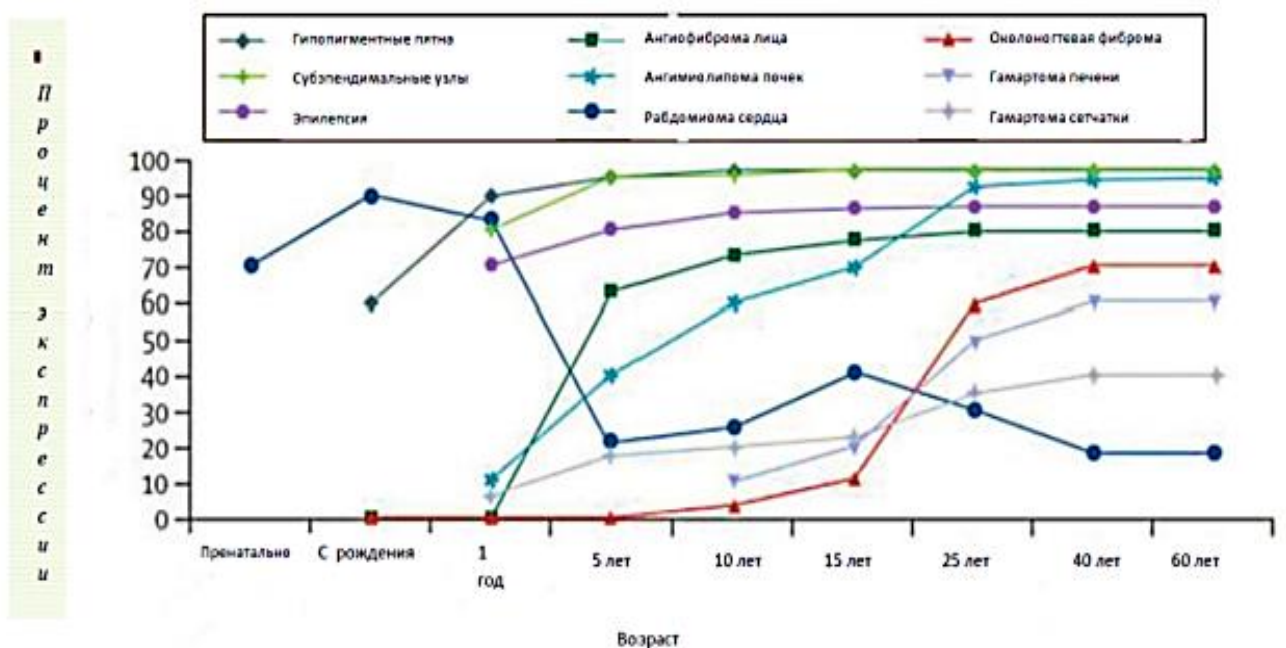


Рисунок 1.3 – Возраст манифестации симптомов туберозного склероза

Из графика становится очевидным, что туберозный склероз можно заподозрить уже у новорожденного ребенка с наличием рабдомиомы сердца. На первом году жизни ребенка наиболее характерным сочетанием симптомов являются эпилепсия и гипопигментные пятна. В раннем детстве – гипопигментные пятна, эпилепсия, задержка развития и поведенческие нарушения. После 5 лет к гипопигментным пятнам добавляются ангиофибромы лица. Ангиомиолипомы

почек, печени, кишечника могут отмечаться у ребенка в раннем детском возрасте, но встречаются чаще у подростков и взрослых.

Частота встречаемости клинических симптомов ТС в популяции [13]:

Гипопигментные пятна – 90%

Ангиофибромы лица – 47–90%

Околоногтевые фибромы – 19–52%

Фиброзные бляшки, мягкие фибромы – 30%

Участки «шагреновой кожи» – 21–68%

Рабдомиомы сердца – 20–60%

Множественные кисты почек – 18–35%,

– ангиомиолипомы почек – 48–67%,

– кисты и ангиомиолипомы почек – 9–17%

Лимфангиолейомиоматоз легких – 1% (84% – женщины)

Гамартомы сетчатой оболочки или диска зрительного нерва – 50%

Гамартомы печени – 25%

Ректальные полипы – 78%

Скелет (остеопения, кисты, очаги склероза) – 45–66%

В целом диагностика туберозного склероза не представляется сложной, если врач имеет четкие представления о клинических проявлениях этого заболевания. В клинической картине доминируют симптомы со стороны центральной нервной системы.

1.4 Неврологические клинические проявления

Эпилепсия является наиболее распространенным неврологическим расстройством, затрагивающим приблизительно 75–90% лиц с ТС [3, 4]. У большинства пациентов приступы отмечаются на первом году жизни, но даже у взрослых есть риск развития приступов [14, 28]. Если у пациента с туберозным склерозом однократно был приступ, то эпилепсия развивается в 99% случаев [3]. У пациентов с ТС могут возникать разные типы судорог, в том числе инфантильные

спазмы, фокальные приступы, генерализованные и другие виды [9, 14, 15]. Типичный возраст начала приступов при туберозном склерозе 3–5 месяцев. У 5% пациентов приступы начинаются еще в неонатальном периоде [3, 47, 85].

Самый распространенный тип приступа в дебюте эпилепсии – инфантильные спазмы (38,8%), по данным Международного регистра TOSCA (TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness) [72]. Инфантильные спазмы чаще встречаются при мутациях в гене TSC2, чем при мутациях в гене TSC1 [24]. Источником эпилептического возбуждения при туберозном склерозе часто являются туберы. Они состоят из атипичных, дезорганизованных нейронов и глиальных клеток. Туберы образуются в эмбриогенезе, что приводит к предрасположенности к судорогам и когнитивному дефициту [26].

Экспериментальные данные показали, что клеточные и нейросетевые процессы, приводящие к судорогам, могут прогрессировать в течение всей жизни после установления диагноза эпилепсии [82, 83, 94]. Знание молекулярных изменений в головном мозге помогает разобраться в нейробиологических механизмах, лежащих в основе эпилепсии, которые связаны с когнитивными и поведенческими особенностями у пациентов с ТС. Они дают возможность к нахождению новых путей в противосудорожной терапии, в том числе и профилактической терапии эпилепсии, ассоциированной с ТС [94].

1.5 Нервно-психические нарушения

В рамках Международной консенсусной конференции по вопросам TSC (International TSC Consensus Conference) в 2012 г., рабочая группа нейропсихиатров ввела новый термин – TAND, обозначающий весь спектр психомоторных, поведенческих, психиатрических и психосоциальных расстройств, ассоциированных с ТС [11, 39, 71].

Нейропсихологи отметили, что данное заболевание требует многопрофильного и мультидисциплинарного подхода [11, 12], когда в лечебном процессе участвует не только медицинский персонал, но и педагоги, социальные

работники, дефектологи, логопеды, а также сотрудники с юридическими и неюридическими организациями. С целью оптимизации междисциплинарного сотрудничества был разработан 6-уровневый алгоритм обследования пациентов для специалистов, участвующих в ведении пациентов с ТС.

Согласно регистру TOSCA, среди тех пациентов, которые прошли тестирование по шкале TAND, сообщается, по крайней мере, об одном случае поведенческого нарушения. Наиболее частыми расстройствами являются гиперактивность, импульсивность, нарушение сна. Депрессивное настроение, аутоагрессия, навязчивое поведение [62]. Возраст и интеллектуальные способности влияют на поведенческие реакции, поэтому эти расстройства зачастую проявляются у лиц с интеллектуальным дефицитом [38, 102].

Расстройства аутистического спектра составляют 40–50% [28]. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью – 30–50% [38]. Пока до конца не известен патогенез возникновения данных синдромов при ТС, но было предложено несколько возможных причин. Например, лобная эпилепсия или патологические изменения на ЭЭГ, особенно при наличии структурных изменений. Локус, отвечающий за склонность к СДВГ, расположен в 16p13 хромосоме, в которой также есть ген TSC2, кодирующий NMDA-рецепторы 2A и аномальную глутаматергическую передачу [76]. Отмечается высокий уровень тревожности и депрессивных расстройств у взрослых пациентов с нормальным интеллектом [68]. Результаты ретроспективного исследования продемонстрировали, что при психиатрическом осмотре больных выявлены следующие расстройства: тревожное расстройство, депрессивное расстройство [73]. В работах Lewis не обнаружено связи между возникновением тревожных и депрессивных расстройств и мутацией генов TSC1 и TSC2, но данные Muzykewicz показывают значимую корреляцию с мутацией в гене TSC2, следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Уровень IQ 40–50% больных находится в нормальном диапазоне и в среднем составляет (IQ = 93,6). Этот показатель на 12 пунктов ниже, чем средний уровень IQ у сибсов пациентов без ТС (IQ = 105,6) [59].

У детей с одним начальным средним уровнем IQ в результате воздействия

инфантильных спазмов менее 1 месяца отмечается значительное снижение IQ [54]. Наличие мутации гена TSC2 также ассоциировано с повышенным риском возникновения интеллектуального дефицита [34, 57, 60, 64, 91].

С целью изучения корреляции между генотипом и интеллектуальным фенотипом было проведено исследование с помощью стандартизованных шкал, в котором оценивались интеллектуальные способности 100 пациентов, у которых было проведено генетическое обследование. У большинства лиц с мутацией TSC1 обнаружен нормальный уровень интеллекта, при этом 10% исследуемых показали глубокую степень интеллектуальной недостаточности. Пациенты с мутацией TSC2 показали худшие результаты [104]. Была изучена динамика умственного развития у больных с TSC на протяжении длительного времени. Обнаружено, что у большинства пациентов IQ практически не менялся (среднее снижение – 2 единицы), но у 9 из 66 исследуемых было отмечено улучшение интеллектуальных показателей, а у 11 из 66 – значительное ухудшение. Вместе с тем со временем наблюдается снижение адаптивных возможностей или практических жизненных навыков. Эта тенденция касается не потери уже имеющихся навыков, а скорее, неспособности приобретать новые. Поэтому ранний возраст является критическим периодом, когда судороги могут крайне неблагоприятно воздействовать на формирование развитие головного мозга. Ввиду разнообразия проявлений TAND у пациентов с ТС большой интерес представляет их четкая систематизация и сокращение данных расстройств.

Растет интерес к потенциалу ингибиторов mTOR в лечении TAND. Кроме косвенных путей активации mTOR на фоне TAND, представленных в этом обзоре (например, через структурные изменения головного мозга, судороги), существует способ прямой активации mTOR при TAND [37, 40]. Обнадёживающие результаты исследований на мышцах демонстрируют, что на фоне применения ингибиторов mTOR может наблюдаться регрессия или уменьшение проявлений TAND. Данных о применении такого лечения у пациентов очень мало. В рамках исследования на фоне лечения ингибиторами mTOR у пациентов с TAND отмечалось улучшение памяти и когнитивных навыков [36, 40].

В настоящее время пока нет данных, подтверждающих использование ингибиторов mTOR в качестве основного лечения при TAND, но применение этих препаратов может способствовать уменьшению интенсивности проявлений TAND и улучшению качества жизни таких пациентов за счет косвенного влияния.

1.6 Лечение эпилепсии

Многие авторы считают, что эпилепсия при ТС изначально менее курабельна, чем эпилепсия другой этиологии. Данную точку зрения разделяют разные исследователи. А. Jeong и соавт. (2017) приводят схожие данные по доле фармакорезистентных пациентов при фокальной эпилепсии – 56% [83]. В работе I. E. Overwater и соавт. (2015) продолжительная ремиссия (около 2 лет) была достигнута только у 38% пациентов, и даже после такого длительного промежутка отмечалась высокая частота рецидивов [82]. Другие авторы упоминают более высокий, чем обычно, уровень фармакорезистентных случаев при ТС. Существует несколько спорных вопросов по тактике лечения и его эффективности при эпилепсии, ассоциированной с ТС. Считается, что антиэпилептическим препаратом (АЭП) первой очереди выбора при эпилептических спазмах является вигабатрин – препарат, не зарегистрированный в Российской Федерации. Отсутствие регистрации вызывает значительные сложности в оптимальной терапии этого типа приступов. Препарат, наряду с эверолимусом, обладает m-TOR ингибирующим эффектом. В работе Riikonen R.S. и соавт. в проспективном исследовании при лечении вигабатрином отмечалась длительная ремиссия по сравнению с АКТГ. Считается, что препарат является первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов при ТС [88].

Результаты применения вигабатрина при инфантильных спазмах (ИС) резюмировано в когортном исследовании I.E. Overwater (n=71). Препаратом первой линии у 94% пациентов использовался вигабатрин, а у остальных – вальпроевая кислота. По результатам исследования у тех пациентов, которые получали вигабатрин, наблюдалась четкая длительная ремиссия до 24 месяцев, что не было

достигнуто у пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты [101].

При отсутствии эффекта от вигабатрина при ИС показана гормональная терапия [2, 88]. При отсутствии достаточного терапевтического эффекта от монотерапии вигабатрином и/или гормонов рекомендуется комбинированное использование лекарственных средств.

Менее дифференцирован выбор АЭП при фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС. Некоторые авторы считают, что препаратами первой очереди выбора являются карбамазепин и вальпроат [88]. Другие пишут о том, что в возрасте старше года в первой линии терапии, кроме вигабатрина, применяют препараты, усиливающие ГАМК-торможение, в частности карбамазепин или топирамат [78]. Есть авторы, настаивающие на том, что вигабатрин должен быть препаратом первой очереди выбора не только в лечении ИС, но и в лечении фокальной эпилепсии, ассоциированной с ТС [26]. Данные по их эффективности, так же как по эффективности других АЭП, в современной литературе малочисленны. Зачастую в терапии фокальных приступов используется комбинированная терапия с другими лекарственными средствами: ламотриджин, топирамат, леветирацетам, окскарбамазепин, руфинамид, клобазам и клоназепам [26, 28]. При генерализованных и миоклонических формах часто используется в терапии первой линии вальпроат. Контроль над припадками в монотерапии в максимально терапевтических дозах бывает сравнительно редко.

Исследователи Adam Strzelczyk и Susanne Schubert-Bast (2021) провели метаанализ ретроспективных исследований о частоте сокращения числа приступов или их прекращении. Несмотря на то, что вигабатрин является рекомендуемой первой линией терапии, исследования показали, что это не всегда наиболее часто назначаемый ПСП у пациентов с ТС.

При применении вигабатрина в качестве первой линии прекращение приступов при ИИ отмечается у 78% пациентов. У 25–46% пациентов снижение приступов на $\geq 50\%$ отмечалось при применении в первой линии вальпроата при фокальных приступах, генерализованных и иных видах приступов. Процент респондеров составлял 70% пациентов (ретроспективно, 1967 год, $n=57$);

карбамазепин при генерализованных и фокальных приступах – 67 % респондеров (ретроспективно, 1965 год, n=29).

Применение второй линии препарата – ламотриджина – при генерализованных и фокальных приступах, синдроме Леннокса Гасто: процент респондеров составлял 79% (ретроспективно, 1991 год, n=79). Леветирацетам при фокальных, генерализованных приступах, миоклонус-эпилепсии: процент респондеров составлял 40% (ретроспективно, 2001 год, n=20), окскарбазепин при фокальных приступах с вторичной генерализацией – 67% (ретроспективно, 1990 год, n=16). Клобазам при синдроме Леннокса Гасто – 69% респондеров (ретроспективно, 1995 год, n=29).

Применение третьей линии препарата – лакосамида – при фокальных приступах с вторичной генерализацией – 48% респондеров (ретроспективно, 2010 год, n=46), перампанел при фокальных с вторичной генерализацией и генерализованных приступах – 67% респондеров (ретроспективно, 2012 год, n=32, с ТС – 5 пациентов) [93].

В исследовании А. Fallah и соавт. (2016) после отсутствия эффекта от применения третьего АЭП были признаны экономически целесообразными такие методы, как кетогенная диета и радикальное нейрохирургическое вмешательство [35, 42, 79].

Хирургическое лечение эпилепсии при фармакорезистентных судорогах у пациентов с туберозным склерозом является отличным альтернативным вариантом лечения. Первое сообщение об операции по поводу эпилепсии по поводу ТС было сделано в 1966 году Perot и соавт. [81]. Возможны радикальное нейрохирургическое вмешательство, калозотомия и имплантация стимулятора блуждающего нерва. Радикальное вмешательство может заключаться в резекции одного или нескольких туберов, резекции доли или нескольких долей и в гемисферэктомии. Многие авторы опубликовали свой опыт за последние несколько лет, поддерживая идею о том, что лучший контроль над приступами достигается, когда отдельный кортикальный тубер и связанная с ним эпилептогенная зона документируются на электроэнцефалографических методах

обследования. Благоприятным прогнозом нейрохирургического вмешательства является меньшее количество туберов, фокальные приступы и фокальные разряды на иктальной ЭЭГ. Консилиум врачей совместно с семьей пациента должен провести тщательную оценку рисков и преимуществ любой хирургической стратегии по сравнению с теми, которые связаны с продолжающейся резистентной к ПЭП эпилепсией [10, 21].

В обзоре Madhavan D. и соавт. (2007 год) были включены 177 оперированных пациентов с ТС; в 57% случаев приступы отсутствовали, а уменьшение частоты приступов на 90% было отмечено еще в 18% наблюдений. По данным другого метаанализа, 53% пациентов соответствовали классу I исходов по Engel, а 11% – классу II [70]. Авторы Martine Fohlen и соавт. (2018) утверждают, что более ранняя операция (возможно, в течение первых 2 лет жизни) дает наибольшие преимущества. Ретроспективно проанализировано 15 прооперированных пациентов. Исход (класс 1 и 2 Engel) – заметное улучшение отмечалось у 86% пациентов, из них 60% без приступов (Engel 1 A). Восстановление нормального развития отмечалось у 44% пациентов. Прекращение эпилептических приступов является ключевым моментом в попытке предотвратить интеллектуальную отсталость у пациентов с ТС, а также уменьшение числа принимаемых противосудорожных препаратов, улучшение качества жизни всей семьи.

К применению кетогенной диеты прибегает ограниченное число пациентов. Снижение приступов на КД у пациентов с ТС достигает 68%. Купирование приступов происходит у 42%. Проведено четыре рандомизированных контролируемых исследования: Freeman и соавт. в 2009 году (20 детей), Lambrechts и соавт. в 2017 году (57 детей), Neal и соавт. в 2008 году (145 детей), Sharma и соавт. в 2013 году (102 ребенка). Результаты показали, что кетогенная диета эффективна, но эта эффективность не сохраняется в течение длительного периода.

Существенного улучшения течения эпилепсии у пациентов с ТС можно добиться не только с помощью применения АЭП, радикального нейрохирургического лечения, кетогенной диеты, но и с помощью имплантации стимулятора блуждающего нерва и применения ингибиторов m-TOR [8, 69].

В своем исследовании Darcy A. Krueger, M.D. и соавт. изучали лечение субэпендимальных гигантских астроцитом (СЭГА) препаратом эверолимус у детей с туберозным склерозом [65]. В исследование были включены 28 пациентов с туберозным склерозом в возрасте 3 лет и старше с прогрессирующим ростом СЭГА. Из 16 пациентов, для которых были доступны данные ЭЭГ, частота приступов судорог снизилась в 9 случаях. Данное исследование позволило авторам сделать вывод, что терапия препаратом эверолимус давала не только выраженное снижение объема субэпидемальных астроцитом, но также снижение судорожных приступов, что в некоторых случаях может быть альтернативой нейрохирургической резекции котикальных туберов.

Исследования EXIST-3, проведенные Jacqueline A French и соавт., показали эффективность терапии эверолимусом фармакорезистентной фокальной эпилепсии при туберозном склерозе [49]. В исследование было включено 366 пациентов в возрасте от 2 лет, которые были рандомизированы на группы: плацебо (n=119), и пациентов, принимавших низкую дозу эверолимуса (n=117), и пациентов, принимавших высокую дозу эверолимуса (n=130). Среднее процентное снижение частоты приступов составило 14,9% в группе плацебо; 29,3% – при низкой дозе эверолимуса и 39,6% – при высокой дозе эверолимуса. Таким образом, очевидно, что лечение эверолимусом значительно уменьшает частоту судорог. По итогам данного исследования препарат в 2016 году был одобрен для дополнительного лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с ТС [80].

В исследование Cusmai R. и соавт. (2011) было включено 173 пациента с туберозным склерозом с началом приступов в возрасте до 12 месяцев, все получали терапию вигабатрином и наблюдались в течение 3 лет. 39% детей, которым вигабатрин был назначен сразу после начала приступов, имели нормальный интеллект, у 65% достигнута ремиссия приступов, аутизм диагностирован у 9% пациентов. Если имела место задержка назначения вигабатрина – в данной группе детей отсутствовали пациенты с нормальным интеллектом, ремиссия достигнута у 24%, а аутизм диагностирован у 52% [33]. В то же время данные двойных слепых исследований доказывают краткосрочную эффективность эверолимуса, а

исследования его долгосрочной эффективности основаны на небольшом количестве пациентов.

Еще более активная дискуссия развернулась в международной литературе по поводу возможности превентивного лечения эпилепсии при ТС. В открытом исследовании Józwiak S. и соавт. (2011) назначение антиэпилептических препаратов (вигабатрина) детям младенческого возраста с мультифокальной активностью на ЭЭГ до начала приступов приводило через 2 года к увеличению числа пациентов без эпилепсии, уменьшению числа пациентов с рефрактерной эпилепсией и числа пациентов, нуждающихся в политерапии [61]. В ноябре 2020 года были опубликованы результаты исследования EPISTOP. В данное исследование было включено 94 младенца с диагнозом ТС, еще не страдающие эпилепсией, но уже имеющие эпилептиформные разряды на ЭЭГ, которые получали превентивную антиэпилептическую терапию вигабатрином. Среднее время до начала судорог было дольше у младенцев, которые получили профилактическое лечение, чем у детей, которые лечились после возникновения судорог (день 614 [95% (ДИ): 474 – ∞] по сравнению с днем 124 [95% (ДИ): 114–200]). Через 24 месяца профилактического лечения вигабатрином было отмечено значительное снижение возникновения клинических приступов [ОШ=0,21 (95% ДИ: 0,04, 0,9); $p=0,032$], развития фармакорезистентной эпилепсии [ОШ=0,23 (0,06, 0,83); $p=0,025$] и ИС [ОШ=0 (0, 0,33); $p<0,001$]. Исследование EPISTOP также было предназначено для идентификации биомаркеров эпилептогенеза и лекарственно устойчивой эпилепсии. Это исследование является результатом первоначального открытого пилотного проекта с участием, о котором сказано выше. Исследование показало, что профилактическая группа имела более высокий процент пациентов без эпилепсии (93% против 35%; $p=0,004$), а также более низкую частоту лекарственно-устойчивых форм эпилепсии (7% против 42%; $p=0,021$). Кроме того, отмечалось значительное снижение интеллектуальных нарушений в профилактической группе [14% против 48%; $p=0,031$; средний коэффициент интеллекта (IQ): IQ=92,3 против IQ=68,7 ($p<0,05$).

Исследования показали, что можно значительно снизить риск и тяжесть

эпилепсии у младенцев с диагнозом ТС, используя электроэнцефалографические исследования в качестве маркера начала эпилептических приступов. В связи с этим младенцы с подтвержденным диагнозом ТС должны находиться под тщательным наблюдением специалистов, и им динамически должна проводиться ЭЭГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном или амбулаторном лечении в отделе психоневрологии и эпилептологии, обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (директор – проф., д.м.н. Морозов Д.А.) за период с 2017 по 2019 год. Были включены дети и взрослые с диагнозом туберозного склероза (ТС) в возрасте от 0 до 42 лет.

Диагноз туберозного склероза ставился на основании критериев, установленных Международной согласительной конференцией по туберозному склерозу (2012) [75].

Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия двух первичных признаков или одного первичного и двух вторичных признаков; подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главным критерием и достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз».

Возможный диагноз туберозного склероза устанавливается на основании наличия одного первичного признака или двух (и более) вторичных признаков.

К первичным признакам относятся:

- ангиофибромы лица (не менее трех) или фиброзные бляшки на лбу;
- гипопигментные пятна (не менее трех и не менее 5 мм в диаметре);
- нетравматические околоногтевые фибромы (не менее двух);
- участок «шагреновой кожи»;
- множественные гамартомы сетчатки;
- корковые дисплазии (не менее трех);
- корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга;

- субэпендимальные узлы (не менее двух);
- субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;
- рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- лимфангиолейомиоматоз легких;
- множественные ангиомиолипомы почек (не менее двух).

К вторичным признакам относятся:

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

Диагноз типов эпилептических приступов и эпилепсии ставился в соответствии с критериями определения и новой классификацией Международной противоэпилептической лиги ИЛАЕ 2017 года [44]. Диагноз «эпилепсия» ставился пациенту, отвечающему следующим критериям:

- 1) наличие не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;
- 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;
- 3) точно установленный диагноз определенного эпилептического синдрома [43].

Согласно классификации типов приступов ИЛАЕ 2021 г., приступы могут быть фокальные или генерализованные. Фокальный приступ исходит из какой-либо области нейронных сетей, ограниченной одним полушарием. Возможно распространение на соседние зоны или переход на контралатеральное полушарие. Генерализованный эпилептический приступ исходит из некоторой области головного мозга с быстрым распространением и билатеральным захватом нейрональных сетей. Приступы могут начинаться локально, но эта локализация и

латеритизация непостоянна, а варьируется от приступа к приступу [43].

К синдрому Веста относились пациенты с эпилептическими спазмами в сочетании с регрессом/задержкой развития и классической или модифицированной гипсаритмией на ЭЭГ [56].

Дизайн исследования

Данное исследование было смешанным, проспективно-ретроспективным. Ретроспективно проводилась оценка клинических проявлений ТС, особенностей течения эпилепсии, оценка терапии эпилепсии, эффективность терапии эверолимусом; проспективно – эффективность превентивной терапии эпилепсии.

Критерии включения в исследование:

- несомненный диагноз ТС;
- наличие эпилепсии.

Критерии исключения:

- возможный диагноз туберозного склероза;
- отсутствие комплаентности у родителей пациентов.

2.2 Методы исследования

1. Анамнестический метод – выяснение перинатального анамнеза, возраста дебюта и характера течения эпилепсии, частоты и типа приступов, длительности возможной ремиссии эпилепсии. Особое внимание уделялось эффективности и переносимости различных противоэпилептических препаратов и их комбинаций в лечении эпилепсии. Наряду со сбором анамнеза проводился анализ медицинской документации (амбулаторная карта, консультативные заключения специалистов, результаты генетических анализов, данные дневников приступов).

2. Клинико-генеалогический метод с составлением родословной семьи для выявления наследственной отягощенности по заболеванию ТС.

3. Таргетная генетическая диагностика – секвенирование генов TSC1 и TSC2 методом Сэнгера.

4. Оценка фенотипических особенностей и соматического статуса с осмотром кожных покровов, слизистых оболочек, пальпацией, перкуссией, аускультацией.

5. Оценка неврологического статуса в динамике с исследованием функции черепно-мозговых нервов, двигательной сферы, чувствительности, координации, когнитивных способностей, сохранности тазовых функций.

6. Электроэнцефалограмма бодрствования продолжительностью 20 минут или видео-ЭЭГ-мониторинг дневного или ночного сна по показаниям проводилась всем пациентам на аппарате Nicolet с использованием международной системы монтажа электродов «10–20».

7. Магнитно-резонансная томография на магнитном томографе Philips Intera напряженностью магнитного поля 1,5 Т в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1- и T2-взвешенного изображения и FLAIR со стандартным шагом сканирования.

8. Другие методы исследования, необходимые пациентам в связи с мультисистемностью заболевания: ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ почек, УЗИ щитовидной железы, МРТ почек.

9. Проводились лабораторные исследования крови: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, калия, кальция, фосфора, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ.

10. Пациентам проспективной группы для оценки задержки психоречевого и психомоторного развития проводилось динамическое исследование по шкале CAT/CLAMS (от англ. The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), которая в настоящее время применяется в США. Методика является унифицированным и упрощенным вариантом стандартной шкалы Грифица, в большей мере используемой в европейских странах. Шкала была разработана профессором А.Д. Сарпате с коллегами (Университет Джонса Хопкинса, США) и переведена на русский язык с официального разрешения авторов профессором Е. С. Кешишян. Данная методика позволяет отдельно оценить развитие макромоторики, формирование навыков решения (CAT) и речевых задач (CLAMS).

Коэффициент высчитывается по трем описанным выше параметрам, при этом если коэффициент больше 75% – ребенок имеет нормальное развитие. Если

коэффициент развития равен или менее 75% – определяется отставание ребенка. Полученный результат позволяет выбирать соответствующую тактику в коррекционных мероприятиях. Оценка психомоторного и психоречевого развития проводилась в 24 месяца.

11. Оценка нейропсихиатрических расстройств по специальной шкале, которая обозначается сокращением TAND (от англ. TSC-Associated Neuropsychiatric-Disorders – нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с ТС). TAND – это общий термин, организованный группой экспертов по нейропсихиатрии на Международной конференции по туберозному склерозу в 2012 году [75, 97].

TAND включает в себя несколько уровней нарушений. Выделяют: уровень поведения (проблемы со сном, агрессивное поведение или гиперактивность), психиатрический уровень (расстройства аутистического спектра или синдром дефицита внимания и гиперактивности), интеллектуальный уровень (интеллектуальная способность, определяемая с помощью коэффициента интеллекта IQ), проблемы академического уровня (расстройства обучения, например, трудности с чтением, письмом или математикой) и нейропсихологический уровень (например, гибкое мышление или выполнение зрительно-пространственных задач).

12. Анализ данных Регистра пациентов с ТС, созданного в НИКИ педиатрии в 2016 году. Регистр оформлен в двух вариантах: сетевой и локальный, расположенные на серверах MS SQL 2008 и SQL EXPRESS 2008 соответственно [7].

Объект исследования – дети и взрослые с эпилепсией, ассоциированной с ТС. В регистре пациентов с туберозным склерозом на конец 2020 года были включены карты 447 пациентов в возрасте от 3 до 63 лет, среди них мужчин – 225/447 (50,3%), женщин – 222/447 (49,7%). При распределении пациентов по возрастным группам преобладающее количество пациентов отмечается в возрастном диапазоне 18 лет и старше – 245/447(54,8%), данные приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по возрастным группам (n=447)

Возраст	Число пациентов (абс.)	Число пациентов (%)
От 3-6 лет	12	2,7
От 7-17 лет	190	42,5
18 лет и >	245	54,8
Всего пациентов	447	100

Пациенты были из различных регионов России. Большинство из них были из Московской области – 138/447 (30,9%), число пациентов из остальных субъектов РФ колебалось от 1 до 10; у 84 пациентов (18,8%) сведения по территории проживания отсутствуют.

Частота основных клинических проявлений туберозного склероза представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Частота отдельных симптомов туберозного склероза по данным Регистра (n=447)

Симптом	Количество пациентов с симптомом	Процент (%) от общего числа пациентов
Эпилепсия	372/447	83,2%
Интеллектуальные нарушения, в том числе умственная отсталость, нарушение речи	165/418*	36,6%
Черты аутизма	43/447	9,6%
Нарушения поведения	57/447	12,8%

Продолжение таблицы 2.2

Туберы	87/447	19,5%
Субэпендимальные узлы	122/447	27,3%
СЭГА	52/447	11,6%
Гидроцефалия в результате СЭГА	5/52	9,6% от общего числа пациентов с СЭГА
Хирургическое вмешательство по поводу СЭГА	10/52	19,2% от общего числа пациентов с СЭГА
Гипопигментные пятна	291/447	65,1%
Ангиофибромы лица	112/447	25,1%
Фиброзные бляшки	97/447	21,7%
Участки «шагреновой кожи»	63/447	14,1%
Фибромы ногтей	11/447	2,5%
Рабдомиомы сердца	181/447	40,5%
Нарушения ритма сердца	19/181	10,5% от общего числа пациентов с рабдомиомами
АМЛ	182/447 Мальчики n = 88 Девочки n = 94	40,7%
Более 1 АМЛ	68/447	15,2%
Увеличение размеров АМЛ в динамике	16/182	8,8% от общего числа пациентов с АМЛ
Поликистоз почек	146/447	32,7%

Продолжение таблицы 2.2

Карцинома почки	1/447	0,22%
Хроническая почечная недостаточность	4/182	2,2% от общего числа пациентов с АМЛ
Повышение артериального давления	3/182	1,6% от общего числа пациентов с АМЛ
Хирургическое вмешательство по поводу АМЛ	2/182	1,1% от общего числа пациентов с АМЛ
Гамартома сетчатки	94/447	21,01%
Гамартома поджелудочной железы	2/447	0,4%
Гамартома печени	38/447	8,5%

Примечание – * интеллектуальные нарушения удалось оценить у 418/447 пациентов.

Для выполнения задач исследования из основной группы выделялись дополнительные группы: ретроспективный анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом, был проведен у 134 пациентов; ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом, – у 128; проспективный анализ эффективности превентивной терапии эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом, – у 34 пациентов, проспективный анализ данных по характеристике TAND у пациентов, ассоциированных с ТС, – у 154.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические проявления ТС и клинико-генетические корреляции

Методом таргетного секвенирования было обследовано 168/447 (37,6%) пациентов. Мутации в гене TSC1 обнаружены у 45 (26,8%) пациентов, в гене TSC2 – у 94/168 (55,9%) пациентов. Мутации в гене TSC1 и TSC2 не обнаружено у 29 пациентов (17,3%).

Основные клинические проявления и их частота в зависимости от генетических данных приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинико-генетические корреляции по данным Регистра пациентов с туберозным склерозом (n=139)

Клинический симптом	Число пациентов n (%)		P
	ген TSC1 n = 45 (26,8%)	Ген TSC2 n = 94 (55,9%)	
Эпилепсия	35/45 (77,8%)	71/94 (75,5%)	0,8340
Синдром Веста	8/35 (22,9%)	22/71 (30,9%)	0,4931
Резистентность эпилепсии*	11/35 (31,4%)	18/71 (25,4%)	0,9999
Задержка психоречевого развития/умственная отсталость	14/45 (31,1%)	31/94 (32,9%)	0,8493
Расстройства аутистического спектра	8/45 (17,8%)	9/94 (9,8%)	0,1773
СЭГА	12/45 (26,7%)	11/94 (11,7%)	0,0487
Туберы	11/45 (24,4%)	19/94 (20,2%)	0,6603

Продолжение таблицы 3.1

Кожные проявления (гипопигментные пятна)	27/45 (60%)	39/94 (41,5%)	0,0472
Рабдомиомы сердца	27/45 (60%)	48/94 (51,1%)	0,3660
Поражение почек (АМЛ)	24/45 (53,3%)	44/94 (46,8%)	0,5867
Поражение ЖКТ	4/45 (8,9%)	10/94 (10,6%)	>0,9999
Поражения органа Зрения	10/45 (22,2%)	26/94 (27,7%)	0,5412

Примечание – * резистентность эпилепсии или лекарственно-устойчивая эпилепсия, согласно предложенной Международной противоэпилептической лиги ИАЕ по терапевтическим стратегиям в 2009 году, определяется как неудача адекватных испытанных двух переносимых, правильно подобранных схем противоэпилептических препаратов, как в виде монотерапии, так и в комбинации для достижения стойкого избавления от приступов [66].

К сожалению, нам не удалось выявить закономерностей, демонстрирующих более тяжелое течение какого-либо генетического варианта ТС, что, по всей видимости, связано с небольшим количеством обследованных пациентов. Отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с поражением органов зрения (27,7% в гене TSC2), поражением ЖКТ (10,6%), синдромом Веста с мутациями в гене TSC2 (30,9% против 22,9%), но эта разница не была статистически значимой.

3.2 Психиатрические и поведенческие нарушения у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ТС

Оценка проводилась по шкале TAND (см. раздел «Материалы и методы исследования»). Во время госпитализации или очной консультации родителям был

выдан опросник TAND, где они отвечали на заданные вопросы, затем по результатам опросника врачом была проведена повторная беседа с родителями. В исследование по шкале TAND было включено 154 пациента.

Корреляция генотипа с нейропсихиатрическими проявлениями ТС проанализирована у 97/154 (62,9%) пациентов. Мутации не было найдено у 9/154 (5,8%). Молекулярно-генетическое обследование не было проведено у 48/154 (31,2%). Корреляции по генотипу показали более высокую частоту аутоагрессии – 34,7%, приступа гнева – 38,8%, гиперактивности – 51,4%, задержки речевого развития – 72,2%, расстройств аутистического спектра – 29,2%, академических трудностей и нейропсихологических нарушений у пациентов с выявленной мутацией в гене TSC2 статической значимости не выявлено. Отмечалась статистическая значимая разница при развитии СДВГ у пациентов с выявленной мутацией в гене TSC2 ($p=0,03$). Корреляция генотипа с нейропсихиатрическими проявлениями ТС представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Корреляция генотипа с нейропсихиатрическими симптомами (по данным TAND) у пациентов с ТС (n=97)

Расстройство	TSC1 n=25 (25,8) n (%)	TSC2 n=72 (74,2) n (%)	P (критерий Фишера)
Тревожность	15 (60)	42 (58,3)	0,99
Депрессивное настроение	13 (52)	29 (40,3)	0,62
Перепады настроения	16 (64)	48 (66,6)	0,81
Приступы гнева	7 (28)	28 (38,8)	0,46
Аутоагрессия	6 (24)	25 (34,7)	0,45
Импульсивность	14 (56)	36 (50)	0,64
Гиперактивность	12 (48)	37 (51,4)	0,81
Нарушения сна	10 (40)	31 (43,1)	0,81

Продолжение таблицы 3.2

РАС	7 (28)	21 (29,2)	0,9
СДВГ	8 (32)	9 (12,5)	0,03
Тревожное расстройство	4 (16)	7 (9,7)	0,46
Депрессивное расстройство	0	7 (9,7)	0,18
Задержка речевого развития	13 (52)	52 (72,2)	0,08
IQ-исследование не проводили	21 (84)	62 (86,1)	-
Нормальные интеллектуальные способности ^{а*}	3/4 (75)	5/10 (50)	0,58
Легкие интеллектуальные нарушения	1/4 (25)	2/10 (20)	1,0
Умеренные интеллектуальные нарушения	0	2/10 (20)	-
Тяжелые интеллектуальные нарушения	0	1/10 (10)	-
Чтение*	7/13 (58,3)	17/48 (70,8)	0,47
Письмо*	7/13 (58,3)	19/47 (76)	0,44
Математика*	9/12 (69,2)	22/45 (81,5)	0,43
Поддержание внимания	15/2 (65,2)	36/13 (61)	0,80
Одновременное выполнение 2-х задач	15/2 (65,2)	34/13 (57,6)	0,62
Зрительно пространственные задачи	12/2 (52,2)	30/13 (50,8)	0,99
Гибкое мышление	11/2 (47,8)	33/17 (60)	0,45
Дезориентация	7/2 (30,4)	24/16 (42,9)	0,44
Нарушения памяти	9/2 (39,1)	25/15 (43,9)	0,80

Примечание – * пациенты, у которых выявлены проблемы с обучением, пациенты, у которых не применимы академические навыки. Процент рассчитан у пациентов, имеющих академический навык.

Для анализа различных проявлений нейропсихологических расстройств в возрастных группах, пациенты были разделены на 2 группы: до 9 лет и старше. В старшей группе преобладали проблемы с нарушением тревожности – 26 (74,3%) пациентов, с депрессивным настроением – 19 (54,3%), расстройством аутистического спектра – 14 (40%) и синдромом дефицита внимания и гиперактивности – 11 (31,4%) пациентов, нарушением гибкого мышления – 22/34 (64,7%) ($p=0,006$).

Проблемы с интеллектуальным и академическим уровнем также преобладали во второй группе. В младшей когорте пациентов отмечалось преобладание нарушения поведения по типу гиперактивности – 69 (44,8%) пациентов ($p=0,02$), тревожное расстройство – 14 (11,8%) ($p=0,05$), задержка речевого развития – 83 (69,7%). Данные возрастного анализа отображены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Возрастные особенности нейропсихиатрических нарушений при эпилепсии, ассоциированной с ТС, по шкале TAND ($n=154$)

Нарушения	7 мес. – 9 лет ($n=19$) n (%)	9 – до 19 лет ($n=35$) n (%)	p (критерий Фишера)
Тревожность	69 (58)	26 (74,3)	0,11
Депрессивное настроение	55 (46,2)	19 (54,3)	0,44
Перепады настроения	83 (69,7)	22 (62,9)	0,73
Приступы гнева	44 (28,6)	13 (37,1)	0,99
Аутоагрессия	40 (26)	10 (28,6)	0,68
Импульсивность	62 (40,3)	17 (48,6)	0,84
Гиперактивность	69 (44,8)	12 (34,3)	0,02
Нарушение сна	52 (33,8)	12 (34,3)	0,33
РАС	41 (34,5)	14 (40)	0,55
СДВГ	24 (20,2)	11 (31,4)	0,17

Продолжение таблицы 3.3

Тревожное расстройство	14 (11,8)	9 (2,7)	0,05
Депрессивное расстройство	11 (9,2)	4 (11,4)	0,74
Задержка речевого развития	83 (69,7)	19 (54,3)	0,1
IQ-исследование не проводили	110 (92,4)	27 (77,1)	-
Нормальные интеллектуальные способности ^{a*}	5/9 (55,6)	5/8 (62,5)	-
Легкие интеллектуальные нарушения (коэффициент интеллекта менее 70)	1/9 (11,1)	2/8 (25)	-
Умеренные интеллектуальные нарушения (коэффициент интеллекта менее 50)	2/9 (22,2)	0	-
Тяжелые интеллектуальные нарушения (коэффициент интеллекта менее 35)	1/9 (11,1)	1/8 (12,5)	-
Чтение	22/78 (53,6)	15/9 (57,7)	0,8
Письмо	24/77 (57,1)	18/8 (66,6)	0,46

Продолжение таблицы 3.3

Математика	24/77 (57,1)	21/6 (72,4)	0,21
Поддержание внимание	63/15 (60,6)	23/1 (67,6)	0,54
Одновременное выполнение 2-х задач	60/16 (58,3)	19/1 (55,9)	0.84
Зрительно-пространственные задачи	53/17 (52)	19/1 (55,9)	0.99
Гибкое мышление	53/21 (54,1)	22/1 (64,7)	0.006
Дезориентация	38/20 (38,4)	13/1 (38,2)	1
Память	44/18 (43,6)	19/1 (55,9)	0.43

Примечания

*^a Проценты, рассчитанные с учетом проведенных IQ-исследований.

*^b Пациенты, у которых выявлены проблемы с обучением, пациенты, у которых не применимы академические навыки. Процент рассчитан у пациентов, имеющих академический навык.

Таким образом, анализ оценки и определения различных уровней психических расстройств TAND необходим для выявления риска возникновения определенных психоневрологических расстройств и тяжести фенотипа, а также для дальнейшего подхода к пациенту с туберозным склерозом, определения тактики и подбора специфического лечения.

3.3 Характеристика эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

По данным Регистра эпилепсия отмечалась у 372/447 пациентов, что составило 83,2%. В Регистре зафиксировано 183/372 (49,2%) пациентов женского и 189/372 (50,8%) пациентов мужского пола с эпилепсией.

Возраст дебюта эпилепсии приведен в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Возраст дебюта эпилепсии (n = 246/372)

Возраст дебюта эпилепсии (мес.)	Число пациентов (абс.)	Число пациентов (%)
0 – 1	17	6,9
2 – 6	109	44,3
7 – 12	56	22,8
13 – 24	26	10,6
После 24	38	15,4
Нет данных	126	33,9

У 17 пациентов эпилепсия началась в периоде новорожденности. Выявляется пик дебюта в возрасте от 2 до 6 месяцев – 109/372 (29,3%), однако риск развития эпилепсии сохранялся и после 2 лет – 38/372 (15,4%). Пик дебюта от 2-х до 6 месяцев был характерен как для фокальных приступов, так и для инфантильных спазмов (рисунки 3.1–3.2). В то же время при фокальных приступах дебют эпилепсии отмечался и у пациентов старше 10 лет.

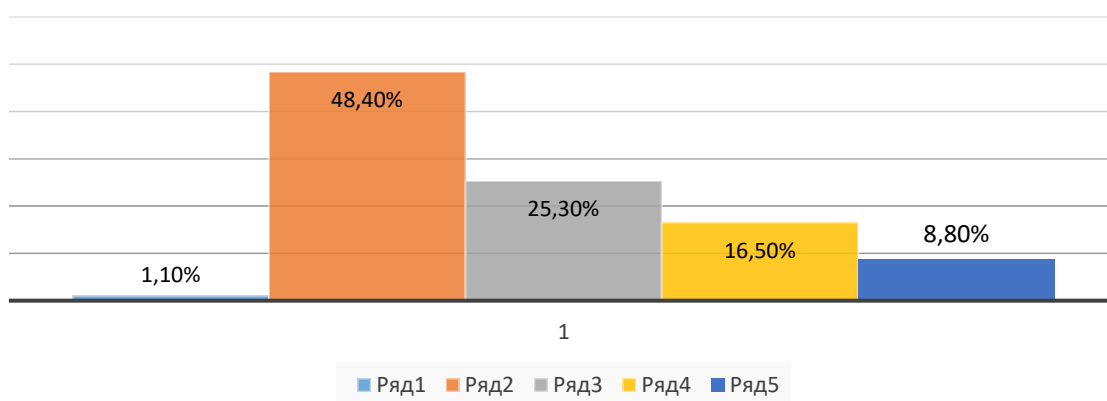


Рисунок 3.1 – Процент пациентов с дебютом фокальных приступов в отдельных возрастных группах (n=91)

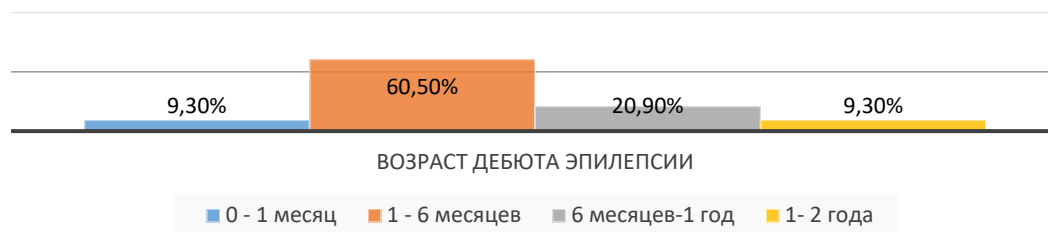


Рисунок 3.2 – Процент пациентов с дебютом эпилептических спазмов в отдельных возрастных группах (n=43)

Форма эпилепсии/эпилептический синдром

Данные по форме эпилепсии отсутствовали у 111 (29,8%) пациентов.

У 74/261 (28,4%) пациентов отмечался синдром Веста. У 14/74 (18,9%) из них синдрому Веста предшествовали фокальные приступы. У 2-х пациентов (2,7%) синдром Веста эволюционировал в синдром Леннокса-Гасто, у 39/74 (52,7%) – в фокальную эпилепсию. В итоге процент симптоматической фокальной эпилепсии оказался очень высоким – она была зафиксирована у 224/261 (85,8%) пациентов. У 83 (31,8%) пациентов зафиксирована фармакорезистентность.

Связь умственной отсталости и расстройств аутистического спектра с эпилепсией

Умственная отсталость отмечалась у 102/372 (27,4%) пациентов с эпилепсией и ни у одного пациента без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости $p < 0,0001$). Половина детей с синдромом Веста имела умственную отсталость (39/74 или 52,7%), в то время как пациенты, страдавшие фокальной эпилепсией, но не имевшие в анамнезе синдрома Веста (n=224), имели умственную отсталость в одной трети всех случаев (85/224 или 37,9%) ($p = 0,0297$). Расстройства аутистического спектра отмечались у 42/372 (11,3%) пациентов с эпилепсией и только у одного пациента из 75 без эпилепсии (1,3%) ($p = 0,0044$).

Дети, перенесшие синдром Веста, в дальнейшем чаще становились инвалидами (59/74 или 79,8%), чем дети с фокальной эпилепсией (114/224 или 50,9%) ($p < 0,001$).

Дети, у которых эпилепсия начиналась до двух лет, чаще страдали

умственной отсталостью по сравнению с теми, у кого эпилепсия начиналась после этого возраста (59/220 или 26,8% против 3/26 или 11,5% соответственно), $p=0,0997$, статистической достоверности в данной когорте не отмечалось.

3.4 Ретроспективный анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Анализ был проведен у 134 пациентов. В силу разных подходов к терапии пациенты были разделены на 2 группы:

- группа фокальной эпилепсии;
- группа с инфантильными спазмами.

Оценка эффективности проводилась по медицинским документам (история болезни) согласно следующим параметрам:

- 1) отсутствие приступов больше 1 года (ремиссия);
- 2) отсутствие приступов в течение 6 месяцев;
- 3) сокращение числа приступов на 50% и более;
- 4) сокращение числа приступов менее чем на 50%;
- 5) увеличение числа приступов.

Эти параметры последовательно анализировались при первой монотерапии и последующей комбинированной терапии (назначение второго и третьего АЭП).

В стартовой терапии фокальных приступов из противосудорожной терапии преобладало назначение препаратов вальпроевой кислоты – 63/91 (69,3%), вигабатрина – 6/91 (6,6%), фенobarбитала – 9/91 (9,8%), карбамазепина и окскарбазепина – по 3/91 (3,3%) соответственно. Леветирацетам назначался 5/91 (5,5%) пациентам, топирамат и клоназепам – по 1/91 (1,1%) (рисунок 3.3). Препарат вигабатрин назначался по решению консилиума федерального центра, с подписанием информированного согласия родителей.

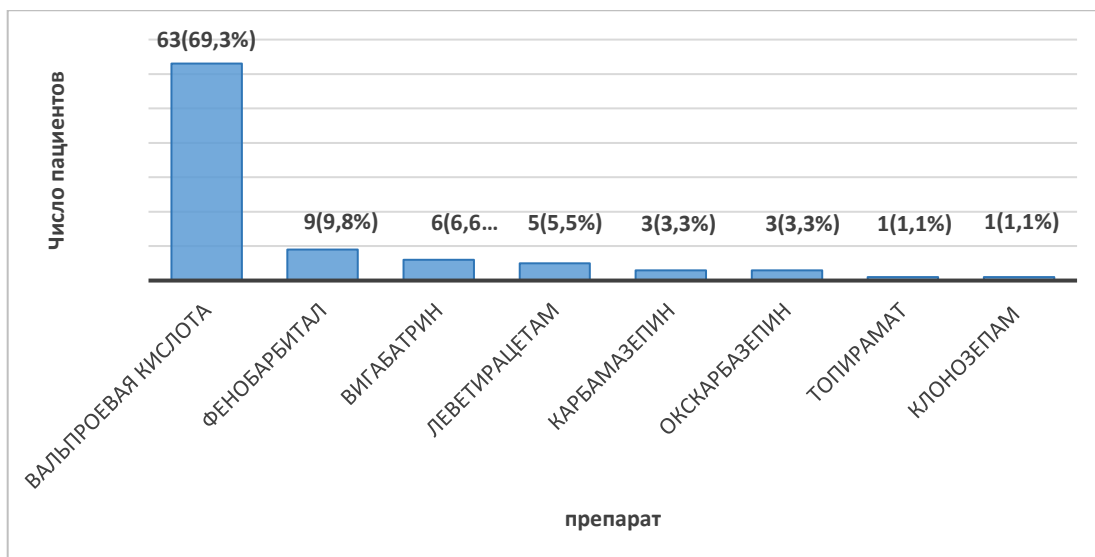


Рисунок 3.3 – Процент пациентов, получавших конкретный АЭП в рамках первой монотерапии для лечения фокальной эпилепсии при ТС (n=91)

В стартовой терапии инфантильных спазмов из противосудорожной терапии преобладала также вальпроевая кислота – 30/43(69,8 %), вигабатрин – 6/43 (13,9%), фенобарбитал – 3/43 (6,9 %), окскарбазепин – 2/43 (4,7%), карбамазепин и топирамат – по 1 пациенту (2,3%) соответственно. Графическое изображение АЭП в стартовой терапии приведено на рисунке 3.4.

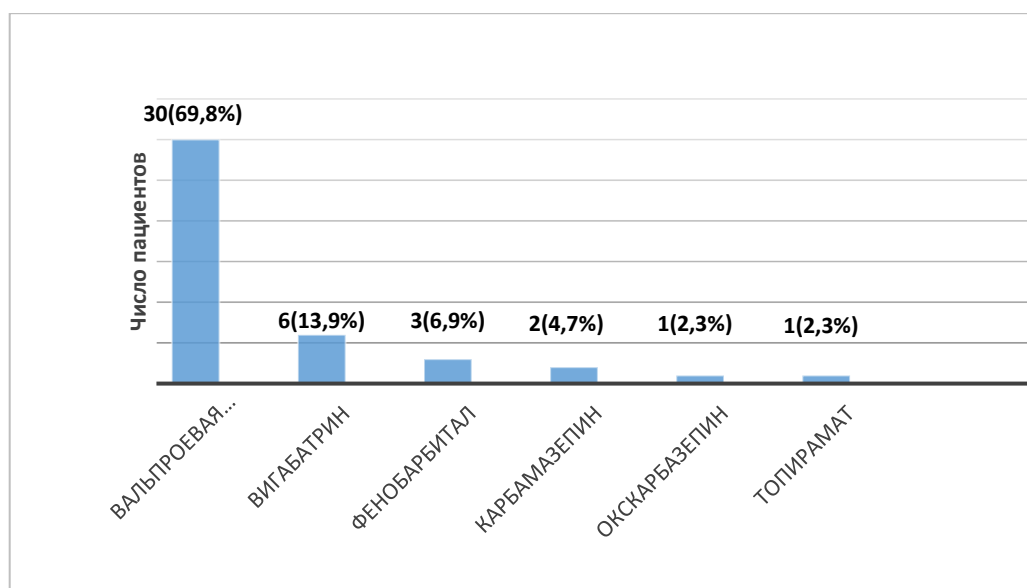


Рисунок 3.4 – Процент пациентов, получавших конкретный АЭП в рамках первой монотерапии для лечения инфантильных спазмов при ТС

Оценка эффективности АЭП в стартовой монотерапии пациентов с фокальной эпилепсией представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Эффективность стартовой терапии АЭП у пациентов с фокальной эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом (n=91)

Препарат (минимальная – максимальная суточная доза)	Число пациентов на данном АЭП	Число пациентов с прекращением приступов		Число пациентов с сокращением приступов	
		6 мес. – 1 год	больше года	На 50% и более	Менее 50 %
Вальпроевая кислота (200– 600 мг)	63	14 (22,2%)	11 (17,5%)	19(30,1%)	30 (47,7%)
Фенобарбитал (25–50 мг)	9	1 (11,1%)	-	2(22,3%)	6 (66,6%)
Вигабатрин (50– 2500 мг)	6	5 (83,4%)	1 (20%)	1(16,6%)	
Леветирацетам (100–1000 мг)	5	1 (20%)	-		4 (80%)
Карбамазепин (200–400 мг) *	3	1 (33,4%)	-		1 (33,3%)
Оскарбазепин (600 мг) *	3	1 (33,4%)	-	1(33,3%)	
Топирамат (25–300 мг)	1	1	-		
Клонозепам (2 мг)	1	1	-		
Итого	91	25	12	23	41

Примечание – * увеличение числа приступов отмечалось у 2-х пациентов, получавших карбамазепин и окскарбазепин.

Прекращение приступов было достигнуто у 25/91 (27,5%), из них устойчивая ремиссия более 12 месяцев была достигнута у 12 пациентов. Наиболее эффективным препаратом при стартовой терапии был вигабатрин, на нем прекращение приступов отмечалось у 5/6 (83,4%) пациентов. Топирамат был назначен 1 пациенту, у которого в монотерапии отмечалось прекращение приступов. При назначении вальпроевой кислоты в стартовой терапии у 14/63 (22%) пациентов отмечалось прекращение приступов, сокращение приступов на 50% – у 19/63 (30,1%).

При госпитализации в стационар производилась коррекция терапии тем пациентам, у которых не было достигнуто прекращение приступов. Преобладающее большинство пациентов получали дуотерапию – 40/91 (43,3%). Если первый АЭП вызывал уменьшение приступов на 50% или менее, назначение второго препарата приводило к прекращению приступов у 12/91 (13,2%). Данный эффект достигался на комбинации препаратов вальпроата в сочетании с топираматом у 5/12(41,6%), с вигабатрином – 3/12 (25%), с леветирацетамом – 2/12 (16,6%). Небольшой процент эффективности добавлялся на леветирацетаме в сочетании с вигабатрином – 1/12 (8,4%), с окскарбазепином – 1/12 (8,4%). Ремиссия более 12 месяцев была отмечена только у 6 пациентов.

У 26/91 (28,6%) пациентов потребовалось назначение третьего АЭП, что позволило добиться исчезновения приступов еще у 7/91 (7,7%). Эффективными были комбинации вальпроата с топираматом и леветирацетамом у 3/7 (42,9%), вальпроата с топираматом и вигабатрином – у 1/7 (14,3%), вальпроата с леветирацетамом и вигабатрином – у 1/7 (14,3%), топирамата в сочетании с леветирацетамом и вигабатрином – у 1/7 (14,3%), ламотриджин в сочетании с леветирацетамом и перампанелом – у 1/7 (14,3%). Ремиссия более 12 месяцев была зафиксирована только у одного пациента, получавшего комбинацию вальпроата с топираматом и вигабатрином.

Графическое изображение процента прекращения приступов при первой монотерапии, при комбинированной терапии двумя и тремя препаратами приведено на рисунке 3.5.

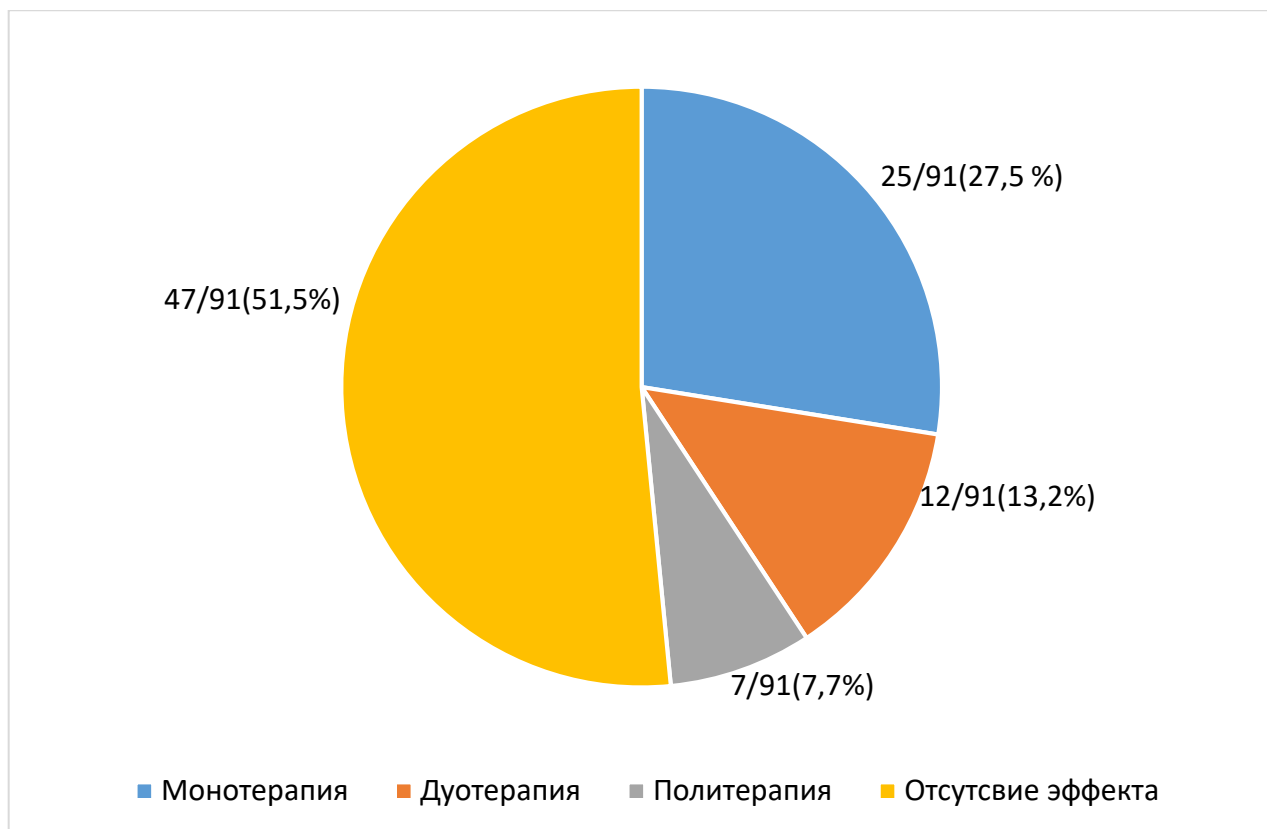


Рисунок 3.5 – Процент прекращения приступов при первой монотерапии, при комбинированной терапии двумя и тремя АЭП

В итоге добиться стойкого исчезновения приступов в течение 1 года и более удалось только у 19/91 пациентов (20,9%), у 12 на монотерапии АЭП, у 7 на комбинированной терапии.

Оценка эффективности различных АЭП в стартовой терапии эпилептических спазмов приведена в таблице 3.6.

Прекращение приступов на вальпроате было достигнуто только в 6,6% случаев. Исключение составляет вигабатрин, который дал прекращение приступов у 4-х из 6 (66,6%) пациентов. Ремиссия больше 1 года была достигнута только при применении вигабатрина у 3-х пациентов из 6, его применявших (50%).

Таблица 3.6 – Эффективность стартовой терапии АЭП у пациентов с эпилептическими спазмами, ассоциированными с туберозным склерозом (n=43)

Препарат, (минимальная– максимальная суточная доза)	Число пациентов	Число пациентов с прекращением приступов (%)		Число пациентов с сокращением приступов на 50% и более (%)	Число пациентов с сокращением приступов менее 50% (%)
		6 мес. – 1 год	Ремиссия год		
Вальпроевая кислота (200–400 мг)	30	2 (6,6%)	-	8 (26,7%)	19(63,4%)
Вигабатрин (50–1500 мг)	6	4 (66,6%)	3 (50%)	1 (16,7%)	1(16,7%)
Фенобарбитал (25–50 мг)	3	0	0	1 (33,3%)	2(66,7%)
Карбамазепин (200–400 мг) и окскарбазепин	3*				1
Топирамат (50–200 мг)	1			1	
Итого	43	6	3	11	23
p (сравнение вигабатрина с суммой других препаратов)		0,002	0,002	0,512	0,065

Примечание – * увеличение числа спазмов отмечалось у одного пациента, получавшего окскарбазепин, у одного из 2-х пациентов, получавших карбамазепин, и у одного пациента, получавшего вальпроат.

После коррекции терапии вигабатрин был введен в терапию вторым

препаратом у 26 пациентов, что позволило добиться прекращения приступов еще у 12/43 пациентов. У 4 из 12 пациентов, получавших вигабатрин, ремиссия продолжалась более 1 года. Бензодиазепины (клоназепам, клобазам) вторым препаратом были введены 2 пациентам, из них только у одного удалось достигнуть прекращения приступов, у второго отмечалось только сокращение их числа. Другие препараты, использованные в комбинированной терапии (леветирацетам, n=4; руфинамид n=3, ламотриджин n=2, лакосамид n=1, зонисамид n=1, перампанел n=1) не смогли обеспечить прекращения приступов ни у одного пациента, и только у каждого второго–третьего пациента вызывали сокращение числа приступов. Топирамат в комбинированной терапии эпилептических спазмов был применен у 5 пациентов, из них ни один не дал прекращения приступов, отмечалось лишь сокращение числа приступов. Препараты, не зарегистрированные в данном возрасте, назначались пациентам решением врачебной комиссии.

Политерапию из 3-х АЭП принимали 17/43 (39,5%) пациентов. Прекращение приступов отмечалось у 3/43 (6,9%), у всех пациентов с прекращением приступов эффективным препаратом оказался только вигабатрин, который вводился третьим АЭП. Ремиссия больше 1 года при политерапии не была достигнута ни у кого.

Графическое изображение процента прекращения приступов при первой монотерапии, при комбинированной терапии двумя и тремя препаратами в группе пациентов с эпилептическими спазмами приведено на рисунке 3.6.

Эффективность применения вигабатрина зависела от того, каким по счету он применялся в противосудорожной терапии – первым, вторым или третьим (рисунок 3.7).

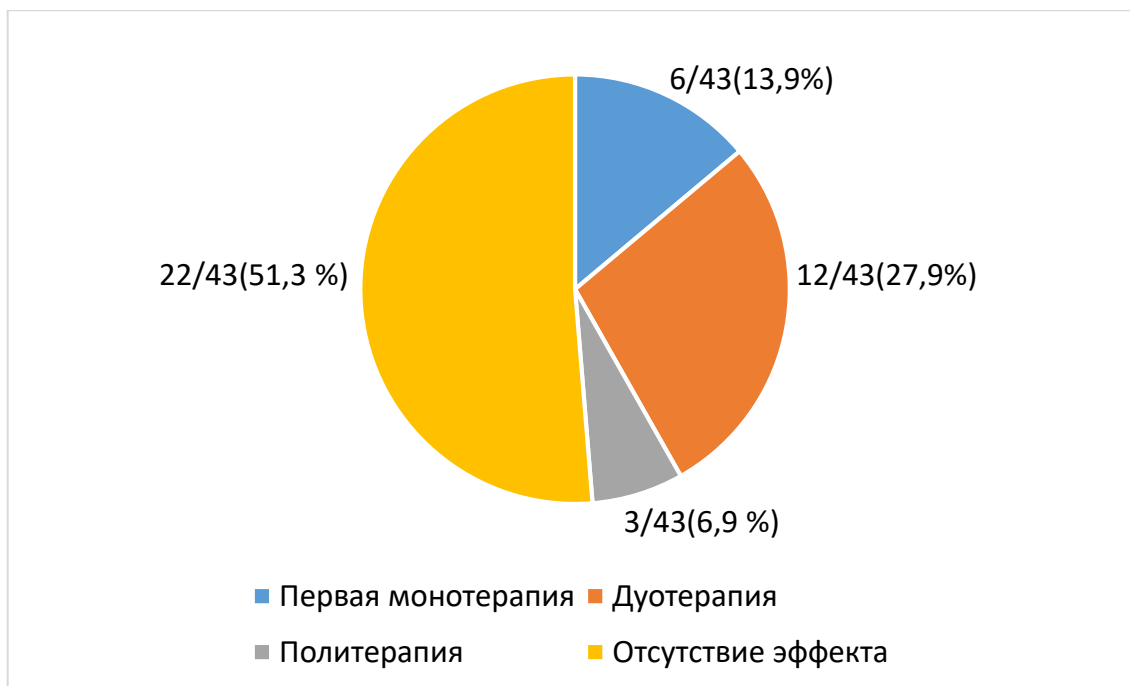


Рисунок 3.6 – Процент пациентов с прекращением приступов на первой монотерапии АЭП, на комбинированной терапии (два АЭП и три АЭП) при эпилептических спазмах, ассоциированных с туберозным склерозом (n=43)

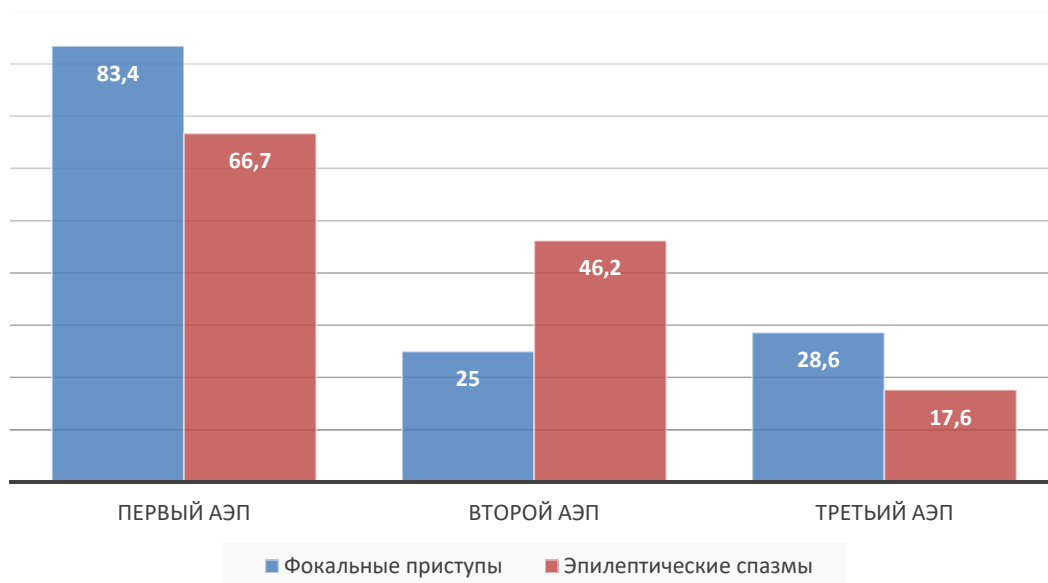


Рисунок 3.7 – Процент пациентов с прекращением приступов на вигабатрине в зависимости от очередности применения препарата (в качестве первого, второго или третьего АЭП)

Вероятность прекращения приступов при применении вигабатрина снижалась, если он применялся вторым и третьим препаратом.

Таким образом, исследование демонстрирует довольно низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии при стартовой монотерапии – прекращение приступов в течение 6 месяцев на любом АЭП (кроме вигабатрина) составляет всего 27,5% (25/91), а ремиссия на одном любом АЭП наблюдалась только у 13,2% (12/91). Процент пациентов с уменьшением числа приступов на 50% и более при фокальной эпилепсии на любом АЭП составлял 25,2% (23/91), 45% давали менее значительное уменьшение числа приступов. Также обращает на себя внимание низкая эффективность отдельно взятых АЭП, особенно в достижении стойкой ремиссии. Так, вальпроат, прекратив приступы у 14/91 (22,2%), в дальнейшем смог удержать их только у 7,8%. Единственным препаратом, который вызывал прекращение фокальных приступов у 5/6 пациентов, был вигабатрин, но даже он дал стойкую ремиссию только у одного пациента.

Еще у 13,2% (12/91) пациентов удалось добиться исчезновения приступов на комбинированной терапии двумя препаратами, у 7,7% (7/91) – при добавлении третьего АЭП (у четырех из семи пациентов это был именно вигабатрин).

Эффективным препаратом для лечения эпилептических спазмов является вигабатрин, и его эффективность составляет 66,6%. Процент прекращения эпилептических спазмов на вигабатрине сопоставим с приводимым в международной литературе.

Несмотря на то, что изменение терапии (в том числе введение в нее вигабатрина) в условиях стационара привело к прекращению приступов еще у 14–20% пациентов с эпилепсией, все-таки процент неуспешной терапии остается довольно высоким (около 50%).

Клинический пример № 1

Мальчик, 1,5 месяца, наблюдается в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии.

Анамнез жизни: наследственность не отягощена. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза во второй половине, ОРВИ на 4 неделе беременности. Роды 1-е, срочные, физиологические, в головном предлежании. При рождении масса тела – 3420 гр., длина – 51 см. Оценка по шкале

Апгар – 7/7 баллов.

Анамнез заболевания: в 1,5 месяцев на УЗИ обнаружена киста левой почки. С 2-х месяцев жизни появилась светлая прядь волос, гипопигментные пятна в области ягодиц, нижних конечностей, туловища. Дебют фокальных приступов с 8 месяцев (эпизоды частого моргания с остановкой деятельности). В возрасте 1 г. 1 мес. появились приступы в виде напряжения и сгибания правых конечностей, сопровождающиеся падением.

По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга выявлена субклиническая эпилептиформная активность в правой задневисочной и теменной области и в левой лобной области.

Было проведено КТ-обследование и выявлены кортикальные туберы.

Диагноз туберозного склероза был выставлен на основании трех больших критериев:

- киста левой почки;
- седая прядь волос, гипопигментные пятна;
- кортикальные дисплазии (кортикальные туберы) на КТ головного мозга.

При проведении фенотипического анализа семьи клинических проявлений ТС не обнаружено. Диагноз был подтвержден обнаружением патогенной мутации в гене TSC2 p.E1513X (c.4537G>T) пробанда. При верификации данной патологии у родителей не обнаружено. Данная мутация произошла впервые. Установлен статус de novo.

Фарамакоанамнез: лечение эпилепсии было начато по месту жительства в возрасте 1 г. 1 мес. Эффективность различных АЭП отражена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Последовательность применения АЭП, их дозы и эффективность

Возраст	Схема	Эффект
1 год и 1 месяц	Вальпроевая кислота 300 мг/сут	Приступов не было 2 месяца, рецидив правосторонних гемиклоний
2 года	Вальпроевая кислота 600 мг/сут	Серии эпилептических спазмов 2–3 р/сут до 40 спазмов в серию, фокальные приступы несколько раз в сутки. Регресс психического развития.
2 года 5 месяцев	Вальпроевая кислота 600 мг/сут + карбамазепин 200 мг/сут	Учащение приступов
2 года 6 месяцев	Вальпроевая кислота 600 мг/сут + топирамат 50 мг/сут	Без эффекта
2 года 8 месяцев	Вальпроевая кислота 600 мг/сут + ламотриджин 50 мг/сут	Уменьшение числа приступов. Нежелательное явление в виде атопического дерматита
2 года 9 месяцев	Вальпроевая кислота 600 мг/сут + окскарбазепин 360 мг/сут	Серии эпилептических спазмов 1-2 р/день в серию до 5 раз, фокальные приступы несколько раз в сутки

Продолжение таблицы 3.7

3 года 5 месяцев	Вальпроевая кислота 600 мг/сут + окскарбазепин 360 мг/сут + вигабатрин 2000 мг в сутки	Купирование эпилептических спазмов, сокращение числа фокальных приступов на 40%
------------------	--	---

Динамика изменений на ЭЭГ:

ЭЭГ на фоне приема вальпроевой кислоты 600 мгм/сут и окскарбазепина 360 мгм/сут: патологическая ЭЭГ (бодрствование). Эпилептиформная активность в бифронтальных областях с распространением на височно-центральные отделы и менее выраженная в затылочно-теменных областях с независимыми мультирегиональными и бисинхронными разрядами.

ЭЭГ на фоне приема трех АЭП (вальпроевая кислота 600 мг/сут + окскарбазепин 360 мг/сут + введен вигабатрин 2000 мг/сут): патологическая ЭЭГ (бодрствование). Замедление основной корковой активности. Интермиттирующее замедление активности в бифронтальных областях с включением эпилептиформных паттернов слева, со склонностью к распространению на левую центрально-вертексную область.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует позднее назначение вигабатрина (пятым применявшимся препаратом) и, соответственно, неполную его эффективность (сокращение фокальных приступов на 40% и сохранение эпилептиформных разрядов на ЭЭГ).

В противоположность вышеописанному клиническому примеру мы приводим другое клиническое наблюдение

Клинический пример № 2

Девочка, 12 месяцев, наблюдается в отделе психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии.

Анамнез жизни: наследственность не отягощена. Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей. Роды на 39 неделе, оперативные – экстренное

кесарево сечение после 7 часов схваток. Родилась с массой тела 4030 гр., длиной 52 см.

Анамнез заболевания: гипопигментные пятна замечены на ногах с 10 дня жизни. В возрасте 12 месяцев у ребенка возник фокальный приступ с замиранием и падением. Через месяц появились эпилептические спазмы в виде кивков, по месту жительства назначена вальпроевая кислота. Приступы продолжались, спазмы усиливались в течение 4 месяцев, ухудшилось психомоторное развитие. При проведении КТ головного мозга были выявлены туберы.

Диагноз туберозного склероза был выставлен на основании следующих больших критериев:

- гипопигментные пятна;
- кортикальные туберы на КТ головного мозга.

При консультации в НИКИ педиатрии вторым противоэпилептическим препаратом назначен вигабатрин. Приступы купированы и отсутствовали в течение 6 месяцев на дозе 500 мг в сутки. Вальпроевая кислота постепенно отменена. При проведении ЭЭГ отмечалась позитивная динамика – гипсаритмия отсутствовала, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Рецидив приступов произошел на фоне ОРВИ, повторно введена вальпроевая кислота и повышена доза вигабатрина до 1500 мг в сутки. Приступы прекратились и отсутствовали в течение 1 года, доза вальпроата был снижена из-за тромбоцитопении. В связи с эти снова возник рецидив приступов (спазмов). Их частоту удалось уменьшить вдвое при добавлении в терапию перампанела (он назначался вне возрастных показаний решением врачебной комиссии).

Вигабатрин у данного ребенка был назначен достаточно рано, привел к прекращению приступов (правда, временному), но, тем не менее, это дало возможность избежать выраженного регресса психоречевого и моторного развития, и в данный момент развитие ребенка грубо не нарушено. Чем раньше назначен препарат вигабатрин, тем он значительно улучшает исходы формирования лекарственной устойчивой эпилепсии. Подбор оптимальной схемы терапии у данного ребенка в настоящий момент продолжается.

3.5 Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения фармакорезистентной эпилепсии препаратом m-TOR ингибитором эверолимусом

Анализ проведен у 128 пациентов. Проанализированы данные медицинской документации за период с ноября 2016 по декабрь 2019 года у пациентов с эпилепсией и туберозным склерозом, получавших эверолимус. У 128 пациентов препарат назначался по показанию субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы (СЭГА), ангиомиолипомам почек (АМЛ), а также по показанию фармакорезистентной эпилепсии (ФЭ). Пациенты с СЭГА и АМЛ также страдали эпилепсией, и именно поэтому были включены в анализ. Пациенты были разделены на 3 группы: 82 пациента составили группу СЭГА, 14 – АМЛ, 32 пациентам препарат назначался по показанию ФЭ.

Распределение пациентов по возрастным группам и показаниям к применению эверолимуса показано на рисунке 3.8.

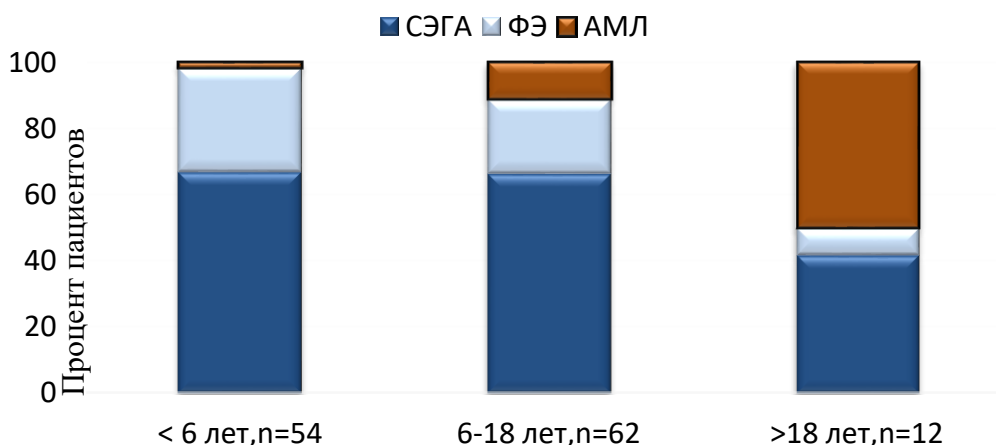


Рисунок 3.8 – Показания к назначению эверолимуса в разных возрастных группах; АМЛ – ангиомиолипома, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

Назначение эверолимуса по показанию СЭГА преобладало в возрастных категориях до 18 лет. После 18 лет преобладало назначение препарата по

показанию АМЛ. Назначение эверолимуса по показанию ФЭ преобладало в группе до 6 лет (31,5%).

Во всех группах у подавляющего большинства пациентов наблюдались фокальные приступы. В группе ФРЭ они наблюдались у 50%, СЭГА – 70,7%, АМЛ – 78,6%. Эверолимус назначался как дополнение к уже применяемой противосудорожной терапии, при этом в течение периода наблюдения состав и дозы АЭП не менялись. В целом пациенты получали от одного до трех АЭП. В группе ФЭ 40,6% пациентов получали комбинацию из трех АЭП.

Эверолимус назначался из расчета средней терапевтической дозы – 8 мг/м². Средний возраст назначения препарата самым ранним был в группе ФЭ – 6,3 лет.

Демографические характеристики пациентов и данные по эпилепсии приведены в таблице 3.8

Таблица 3.8 – Демографическая и клиническая характеристики пациентов с туберозным склерозом и эпилепсией, получавших эверолимус (n=128)

Характеристика	ФЭ, n = 32 (%)	СЭГА, n = 82 (64,1%)	АМЛ, n = 14 (10,9%)
Пол			
Мужской n (%)	17 (53,1)	48 (58,5)	3 (21,4)
Женский n (%)	15 (11,7)	34 (41,5)	11 (78,6)
Средний возраст назначения препарата (лет)	6,3	8,5	18,9
Младше 6 лет n (%)	19 (59,4)	42 (51,2)	1 (7,1)
Старше 6 лет (%)	13 (40,6)	40 (48,8)	13 (92,9)
Медиана дебюта эпилепсии, (мес.)	4,6	15,1	21,1
Фокальные приступы n (%)	16 (50)	58 (70,7)	11 (78,6)
Эпилептические спазмы n (%)	8 (25)	18 (22)	3 (21,4)

Продолжение таблицы 3.8

Другие приступы (ГТКС, атонические) n (%)	8 (25)	6 (7,3)	0
Количество сопутствующих АЭП, n (%)			
1	3 (9,4)	13 (15,9)	8 (57,1)
2	11 (34,4)	33 (40,2)	4 (28,6)
3	13 (40,6)	32 (39)	2 (14,3)
4	5 (15,6)	4 (4,9)	0

Примечание – АМЛ – ангиомиолипома, АЭП – антиэпилептический препарат, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия, ГТКС – генерализованный тонико-клонический приступ.

Оценка эффективности терапии проводилась через 12 месяцев с момента назначения эверолимуса. Пациентов, ответивших на терапию, распределили по следующим критериям:

- прекращение эпилептических приступов;
- сокращение числа приступов на 50% и более;
- снижение частоты приступов менее чем на 50%.

Число приступов определяли по дневникам приступов, которые вели сами взрослые пациенты или родители ребенка. При невозможности очного визита допускался «телефонный визит». Переносимость препарата оценивали на основании активных жалоб пациентов и их родителей.

Эффективность эверолимуса. В общей группе пациентов процент респондеров (снижение числа приступов на 50% и более) составил 35/128 (27,3%). При этом полное прекращение приступов отмечалось у 18/89 (14,1%). Статистической разницы между группами по характеру показаний не наблюдалось ($p=0,300$).

Число приступов не сокращалось или сокращалось менее чем на 50% у 51/128 (39,8%) и 24/128 (18,8%) соответственно. Данные по эффективности

препарата в отдельных группах исследования приведены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Эффективность эверолимуса в лечении эпилепсии при туберозном склерозе в разных группах исследования (n=128)

Эффективность	Группы n (%)			Всего n=128
	ФЭ (n=32)	СЭГА (n=82)	АМЛ (n=14)	
Отсутствие приступов (100%)	7 (21,9)	10 (12,2)	1 (7,1)	18(14,1)
Статистическая разница	p=0,300			
Снижение числа приступов на 50% и более	9 (28,1)	23 (28)	3 (21,5)	35 (27,3)
Статистическая разница	p=0,373			
Снижение числа приступов менее 50%	7 (21,9)	16 (19,5)	1 (7,1)	24 (18,8)
Без эффекта	9 (28,1)	33 (40,3)	9 (64,3)	51 (39,8)

Эффективность эверолимуса не зависела от генетических особенностей пациентов. Генетический анализ был проведен 24 пациентам. Сравнительные результаты эффективности лечения эпилепсии при мутациях в генах TSC1 или TSC2 показали, что в большинстве случаев статистически значимых различий, демонстрирующих меньшую или большую эффективность препарата при каком-либо генетическом варианте, выявить не удалось. Данные анализа представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Эффективность эверолимуса в лечении эпилепсии в зависимости генотипа пациента (n=24)

Эффективность	Мутации в гене		
	TSC1 n = 5 (11,6)	TSC2 n=19 (44,2)	Статистическая разница
Прекращение приступов	2 (40%)	3 (15,8%)	p=0,270
Снижение приступов на 50% и более	1 (20%)	2 (10,5%)	p=0,521
Снижение приступов менее чем на 50 %	0	2 (10,5%)	p=0,620
Без эффекта	2 (40%)	12 (63,2%)	p=0,332

Большинство пациентов, получавших эверолимус, испытали хотя бы один побочный эффект. Наиболее частым из них и основной причиной кратковременного снижения дозы или прерывания приема препарата был стоматит – у 77/128 (60,2%). Зарегистрированы также такие побочные проявления, как повышение трансаминаз в 2 раза и температуры, острые респираторные инфекции (включая бронхит), диарея, нарушение менструального цикла, сыпь на руках, протеинурия и др. Повышение трансаминаз было в 2 раза, данное лабораторное отклонение было нестойким, отмечалось в самом вначале приема препарата.

Острые респираторные инфекции разрешались на фоне снижения или кратковременной отмены препарата в течение 7–14 дней. Нарушения желудочно-кишечного тракта, нарушения менструального цикла и кожные высыпания стабилизировались на фоне снижения препарата (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Частота побочных эффектов эверолимуса в разном возрасте пациентов (n=128)

Побочный эффект	Общая частота n (%)	Возраст до 12 лет n=91 n (%)	Возраст >12 лет n=37 n (%)	Статистическая разница между возрастными когортами (p)
Стоматит	77 (60,2)	54 (59,3)	23 (62)	0,464
Повышение холестерина	11 (8,6)	3 (3,3)	8 (21,6)	0,002
Частые острые респираторные вирусные инфекции	9 (7)	5 (5,5)	4 (10,8)	0,239
Гнойничковые высыпания	7 (5,5)	2 (2,2)	5 (13,5)	0,021
Кожная сыпь	7 (5,5)	2 (2,2)	5 (13,5)	0,021
Диарея	6 (4,7)	5 (5,5)	1 (2,7)	0,440
Нарушение менструального цикла*	6 (4,7)	2 (2,2)	4 (10,8)	0,058
Пневмония	4 (3,1)	4 (4,4)	0	0,251
Повышение трансаминаз	3 (2,3)	3 (3,3)	0	0,356
Повышение температуры	3 (2,3)	3 (3,3)	0	0,356
Рвота	2 (1,6)	1 (1,1)	1 (2,7)	0,496
Лимфостаз	2 (1,6)	1 (1,1)	1 (2,7)	0,496
Протеинурия	2 (1,6)	1 (1,1)	1 (2,7)	0,496

Продолжение таблицы 3.11

Нарушение сна	1 (0,8)	1 (1,1)	0	0,710
Выпадение волос	1 (0,8)	1 (1,1)	0	0,710

Примечание – * нарушение менструального цикла оценивалось у женского пола, у которых менструации уже начались.

Большая часть побочных эффектов имела легкую или среднюю степень тяжести, они купировались либо снижением дозы, либо коротким перерывом в приеме препарата и не требовали дополнительного лечения. Развитие побочных эффектов наиболее часто происходило в первый год приема препарата. Далее, с каждым годом лечения, частота их развития снижалась. Наиболее неблагоприятные события отмечались у двоих пациентов в связи с развитием пневмонии (3,1%). При анализе побочного действия по возрастным категориям у пациентов старше 12 лет статистически чаще отмечались нежелательные явления в виде кожной сыпи ($p=0,021$), гнойничковых высыпаний ($p=0,021$), повышения холестерина ($p=0,002$) в отличие от группы младших пациентов. Данные нежелательные явления преимущественно носили преходящий характер и не требовали прекращения приема эверолимуса. У 33 (25,8%) пациентов побочных эффектов не зарегистрировано.

Препарат эверолимус, воздействующий на основное патогенетическое звено, соответственно, может оказывать позитивное влияние на разные опухоли и разные системы органов у одного пациента: кожу, сердце, почки и другие органы. Назначая препарат по показанию опухолей головного мозга или почек, мы также можем получить положительный эффект в отношении эпилепсии. Эверолимус позволил добиться исчезновения приступов у 18/128 (14,1%) пациентов, при этом процент респондеров по назначению СЭГА составил 47,5%, АМЛ – 28,6 %.

Клинический пример № 3

Девочка, наблюдается в НИКИ педиатрии с 2015 года, впервые проконсультирована в возрасте 2-х месяцев.

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии, повышенного артериального давления. Роды на 38 неделе. Вес при рождении – 3650 гр., рост – 54 см. Апгар – 8/9 баллов. Наследственность по туберозному склерозу не отягощена.

Анамнез заболевания: на 32 неделе гестации при ультразвуковом исследовании плода обнаружены множественные опухоли сердца (рабдомиомы). С рождения гипопигментные пятна на нижних конечностях и седая прядь волос (рисунок 3.9).



Рисунок 3.9 – Седая прядь волос у пациентки В. с туберозным склерозом

При проведении МРТ головного мозга выявлены кортикальные туберы (рисунок 3.10).



Рисунок 3.10 – МРТ головного мозга. Кортикальные дисплазии (кортикальные туберы)

При проведении фенотипического анализа семьи у ближайших родственников клинических проявлений ТС не наблюдалось.

При проведении молекулярно-генетического анализа выявлена мутация в гене TSC1: NM_000368:exone18:c.C2380T:p.Q794 в гетерозиготном состоянии. При верификации данной мутации у родителей робанда не была обнаружена. Статус мутации установлен de novo.

Диагноз туберозного склероза был выставлен на основании больших критериев:

- множественные рабдомиомы сердца;
- седая прядь волос;
- кортикальные туберы.

И подтвержден обнаружением патогенной мутации в гене TSC1.

Дебют эпилептических приступов с 2 месяцев в виде инфантильных спазмов. Проводимая противосудорожная терапия оказалась малоэффективной. Последовательно применялись вальпроевая кислота, паглюферал, вигабатрин, леветирацетам, 2 курса гормональной терапии (гидрокортизон, метилпреднизолон), топирамат. Отмечалась задержка психомоторного (самостоятельная ходьба – с 1,6 лет) и речевого развития.

Из-за фармакорезистентного характера эпилепсии было проведено

предхирургическое обследование, в результате которого ребенку было отказано в радикальном нейрохирургическом лечении (из-за мультифокального характера эпилептиформной активности на ЭЭГ).

В возрасте 2,5 лет в терапию введен эверолимус по показанию фармакорезистентной эпилепсии, при достижении суточной дозы 6 мг приступы прекратились.

Динамика показателей ЭЭГ отображена в рисунках 3.11 –3.13.



Рисунок 3.11 – Фрагмент межприступной ЭЭГ бодрствования ребенка В. 2-х лет до приема эверолимуса. Регистрируется диффузная, непрерывная эпилептиформная активность на отдельных эпохах записи, напоминающая модифицированную гипсаритмию



Рисунок 3.12 – Фрагмент межприступной ЭЭГ бодрствования ребенка В. 2-х лет 8 мес. на фоне приема эверолимуса в течение 2-х месяцев. Регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой височно-лобной области (F8-F4-T4), однократно продолженного характера (длительностью до 5 секунд) без отчетливых клинических проявлений

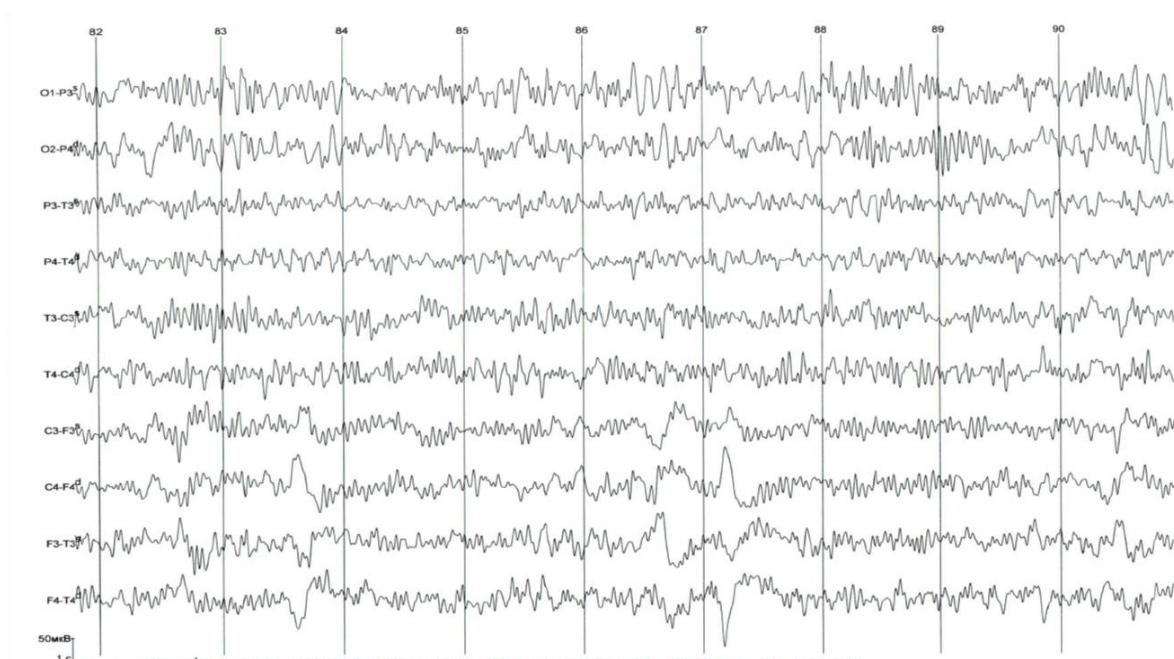


Рисунок 3.13 – Фрагмент межприступной ЭЭГ бодрствования ребенка В. 3,5 лет на фоне приема эверолимуса в течение 8,5 месяцев. В фоновой записи регистрируется диффузный усиленный бета-ритм. Паттернов эпилептиформной активности не зарегистрировано

В данном клиническом случае назначение эверолимуса привело не только к купированию эпилептических приступов, но и к нормализации электроэнцефалограммы.

3.6 Проспективный анализ эффективности превентивной терапии эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Вигабатрин и другие АЭП профилактически назначались детям без эпилепсии, но имеющим эпилептиформные разряды на ЭЭГ, в рамках открытого наблюдательного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом НИКИ педиатрии. В случае назначения вигабатрина оформлялся консилиум федерального центра, в случае назначения других АЭП – родители пациентов подписывали отдельное информированное согласие перед началом исследования.

Проспективная группа набиралась в соответствии со следующими критериями включения:

- 1) возраст пациентов от 0 до 12 мес.;
- 2) наличие несомненного клинического или генетического диагноза туберозного склероза;
- 3) отсутствие эпилептических приступов в анамнезе до включения;
- 4) возможность повторных визитов.

Критерии исключения:

- 1) наличие диагноза «эпилепсия»;
- 2) пациенты с низким уровнем комплаентности.

В исследование было включено 34 пациента с подтвержденным диагнозом туберозного склероза в возрасте от 0 до 24 месяцев. Мальчиков – 23 (67,6% ДИ: 52,5% – 80,3%), девочек – 11 (32,4% ДИ: 19,7% – 47,5%). Поводом для обращения к врачу служили рабдомиомы сердца, выявленные внутриутробно у 27 (79,4% ДИ: 65,5% – 89,3%) и при рождении – у 7 детей (20,6% ДИ: 10,7% – 34,5%), а также наличие гипопигментных пятен сразу после рождения или подтверждение генетического анализа методом Сэнгера.

Включенные пациенты подвергались тщательному клиническому мониторингу с помощью видео-ЭЭГ-исследования. Родители были проинформированы о диагностике заболевания туберозного склероза и возникновении высокого риска судорог. Назначение противосудорожной терапии проводилось сразу после выявления эпилептиформной активности на видео-ЭЭГ-мониторинге после подписания информированного согласия родителей. С целью раннего выявления эпилептиформной активности рекомендовалось ежемесячное проведение видео-ЭЭГ-исследования. К моменту начала терапии у части пациентов выявлялись не только фокальные, но и мультифокальные изменения на ЭЭГ, таким образом, процесс эпилептогенеза, вероятно, продолжался 1–2 месяца. Пациенты с нормальной ЭЭГ оставались под наблюдением без противозепилептического лечения. Наиболее часто эпилептиформная активность выявлялась в возрасте 3–5 месяцев. Средний возраст выявления эпилептиформной активности составлял 4,8 месяцев.

В связи с малой доступностью вигабатрина в РФ в качестве препарата для превентивной терапии применяли также вальпроат и леветирацетам. Выбор препарата для превентивной терапии согласовывали с родителями пациента. В двух случаях по месту жительства была назначена инициальная терапия карбамазепином. Суточные дозы вальпроата варьировали от 20 до 30 мг/кг, леветирацетама – от 30 до 40 мг/кг. Вигабатрин назначался в стартовой дозе 50 мг/кг/сут с повышением до 100 мг/кг/сут в течение 5 дней. Доза АЭП корректировалась в соответствии с данными повторно проведенных видео-ЭЭГ-исследований и наличием или отсутствием нежелательных эффектов. В случае сохранения эпилептиформной активности при проведении превентивной терапии одним АЭП назначалась альтернативная монотерапия. В случае возникновения судорожных приступов проводилась стандартная противосудорожная терапия эпилепсии. Минимальная продолжительность участия в исследовании составляла 24 месяца.

Для оценки эффективности превентивной терапии учитывались следующие критерии:

- факт развития или отсутствия эпилептических приступов;
- характер и тяжесть течения эпилепсии, достижение ремиссии;
- возможное формирование в дальнейшем задержки психомоторного и психоречевого развития.

Характеристика групп проспективного наблюдения приведена в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Характеристика группы исследования по превентивной терапии эпилепсии при ТС (n=34)

Характеристика	Число пациентов n (%)
Пол	
Женский	11 (32,4)
Мужской	23 (67,6)
Определены мутации в генах ТС:	
TSC1	3 (20)
TSC2	12 (80)
Рабдомиомы сердца	
Диагностированы внутриутробно	27 (79,4)
Диагностированы после рождения	7 (20,6)
Эпилептиформная активность на ЭЭГ	
Замедление	10 (29,4)
Фокальная	19 (55,9)
Мультифокальная	5 (14,7)
Средний возраст выявления эпилептиформной активности	4,8 мес.
АЭП	
Вигабатрин	21 (61,8%)
Вальпроевая кислота	8 (23,5%)
Леветирацетам	3 (8,8%)
Карбамазепин	2 (5,9%)

У подавляющего большинства рабдомиомы выявлялись внутриутробно – 79,4%, что позволяет взять ребенка на диспансерное наблюдение с самого рождения. Наиболее часто встречающаяся эпилептиформная активность была фокальной – 55,9%, в 29,4% случаев отмечалось замедление. Мультифокальная эпилептиформной активности встречалась всего в 14,7% случаев. Средний возраст выявления эпилептиформной активности составил 4,8 месяцев. Молекулярно-генетический анализ провели 44,1% пациентов. У большинства пациентов обнаружена мутация в гене TSC2 – 80%. Преимущественным выбором препарата для превентивной терапии был вигабатрин – 61,8%, вальпроевая кислота назначалась у 23,5%. Применение леветирацетама и карбамазепина – у 8,8% и 5,9% соответственно.

Задержка психоречевого и психомоторного развития оценивалась по шкале CAT/CLAMS (от англ. – The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale).

Для понимания, к какой выборке относится группа, использовали метод Колмогорова-Смирнова. Данная выборка не относится к нормальному распределению. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me), а стандартное отклонение с помощью значений 25% – 90% квантилей. Статистическое сравнение полученных данных проводили, применяя непараметрические методы. Статистический анализ межгрупповых различий проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения эффективности терапии применяли тест МакНемара.

3.6.1 Вероятность развития эпилепсии при ее превентивном лечении

Эффективность превентивной терапии в целом (то есть эффективность терапии любым АЭП) значительна по сравнению с пациентами, не получавшими терапию: эпилепсия развилась у 17 (50 %) из 34 пациентов. У 5 (14,7%) пациентов, получавших превентивную терапию, развился синдром Веста, который, как правило, сопровождается регрессом развития ребенка. Фокальная эпилепсия возникла у 12 (35,3%) (рисунок 3.14).

Превентивная терапия n=34

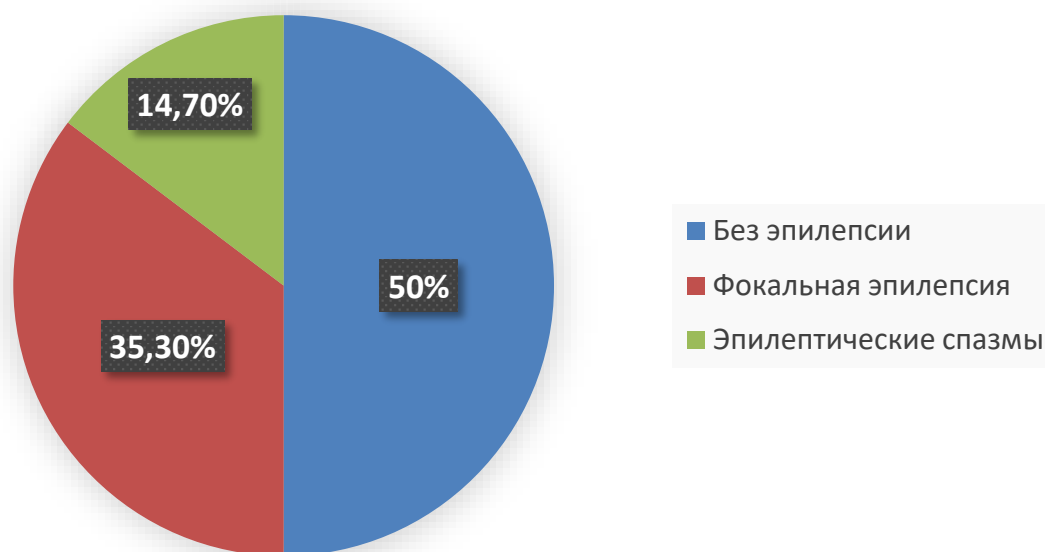


Рисунок 3.14 – Процент возникновения эпилепсии на превентивной терапии на любом АЭП

Результаты превентивной терапии на различных АЭП приведены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Результаты превентивной терапии эпилепсии при ТС на различных АЭП (n=34)

Число пациентов на АЭП	Характер эпилептиформной активности на ЭЭГ, n (%)			Эпилепсия n=17 (%)	Характер эпилепсии n (%)		Ремиссия n (%)	Задержка развития (%)
	Фокальная	Мультифокальная	Замедление		С. Веста	Фокальная		
Вигабатрин n=21	15 (71,4)	2 (9,5)	4 (19,1)	6 (28,6)	0	6 (28,6)	6 (100)	4 (19)
Вальпроат n=8	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)	6 (75)	3 (37,5)	3 (37,5)	4 (66,7)	5 (62,5)
Леветирацетам n=3	0	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)	0	3 (100)	0	3 (100)
Карбамазепин n=2	1 (50)	0	1 (50)	2 (100)	2 (100)	0	0	2 (100)

Следует отметить, что единственным препаратом, действительно предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития, был вигабатрин $p < 0,001$ ($\chi^2 = 15,000$). Данные отображены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Значения теста МакНемара при применении разных АЭП

Критерий	χ^2	Уровень значимости, p
Вигабатрин	15,000	<0,001
Вальпроат	2,000	0,158
Леветирацетам	–	1,000
Карбамазепин	–	1,000

Данные результаты демонстрируют статистически значимую разницу в эффективности между вигабатрином и другими АЭП, однако выборка является маленькой, и есть необходимость проверить данные на большем количестве пациентов.

Для визуализации частоты развития эпилепсии в зависимости от применения превентивного препарата использовались значения теста МакНемара в двухцветной гистограмме на рисунке 3.15.

Эпилепсия развилась у 6/21 пациентов, принимавших вигабатрин, все пациенты в последующем вышли в ремиссию (отсутствие приступов в течение года). При лечении препаратом вальпроевой кислоты эпилепсия развилась у 6/8 пациентов ($p=0,158$); 4/6 пациентов в последующем вышли в ремиссию. У 3 пациентов развился синдром Веста. При назначении препаратов леветирацетама и карбамазепина эпилепсия развилась у всех пациентов ($p=1,000$).

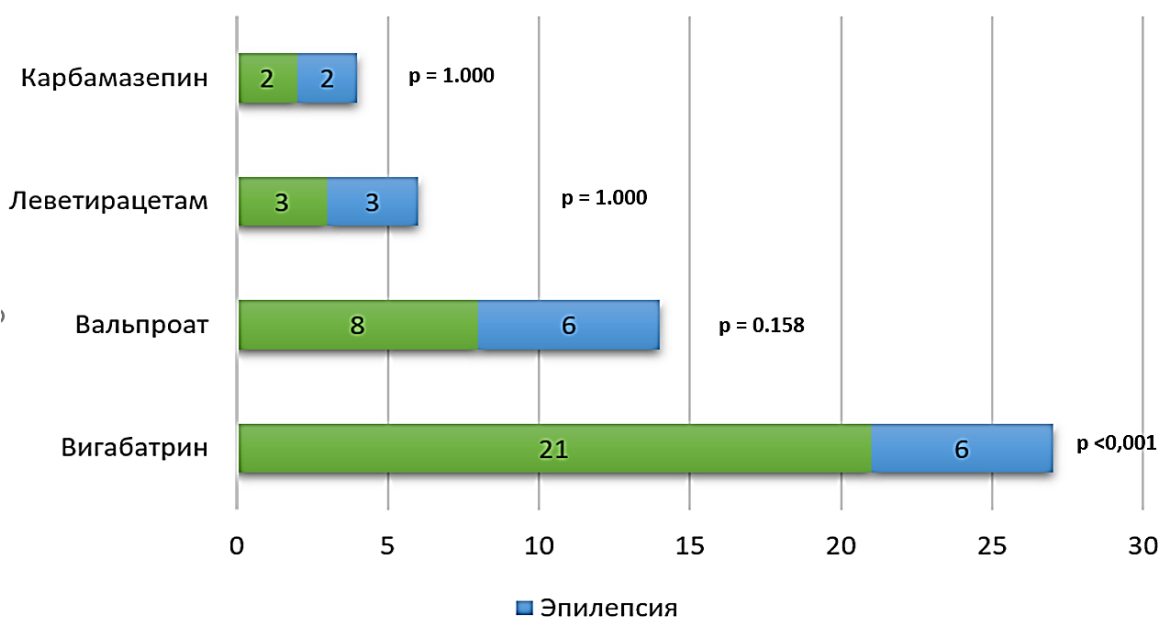


Рисунок 3.15 – Частота развития эпилепсии в зависимости от применения превентивного АЭП

На фоне применения вигабатрина лишь у 4/21 (19%) пациентов сформировалась задержка психоречевого и психомоторного развития в отличие от вальпроата, при применении которого задержка сформировалась у 5/8 (62,5%). Применение леветирацетама и карбамазепина также показало низкую эффективность, задержка развития сформировалась у 3/3(100%) и 2/2 (100%) соответственно.

Таким образом, обнаружено, что профилактическое лечение эпилепсии вигабатрином снижает риск развития эпилепсии, в том числе фармакорезистентной, а также уменьшает риск развития психоречевых нарушений у детей с ТС.

3.6.2 Зависимость психомоторного и речевого развития от факта наличия эпилепсии

Оценка психомоторного и речевого развития с применением методики CAT/CLAMS проводилась в 24 месяца (характеристику параметров шкалы и критерии оценки см. в разделе «Материалы и методы»).

Из всей выборки пациентов коэффициент развития по критерию речи ниже 75% отмечался у 12/34 (35,3%), что говорит о наличии умственной отсталости, и у данных пациентов развилась эпилепсия, несмотря на проведение превентивной терапии.

Коэффициент развития по решению задач ниже 75% – у 14/34 (41,2%), эпилепсия не развилась только у одного пациента из 14.

Коэффициент развития по снижению моторных функций – у 5/34 (14,7%), у всех этих пациентов развилась эпилепсия, данные представлены в таблице 3.15

Таблица 3.15 – Коэффициенты развития CAT/CLAMS у пациентов с задержкой психомоторного и речевого развития и эпилепсией (n=12)

Коэффициент развития	Язык/речь	Решение задач	Моторика	Эпилепсия
1 пациент	33%	38%	67%	Спазмы
2 пациент	46%	50%	67%	Спазмы
3 пациент	58%	50%	88%	Спазмы
4 пациент	58%	46%	100%	Спазмы
5 пациент	38%	42%	75%	Спазмы
6 пациент	67%	58%	100%	Фокальные приступы
7 пациент	46%	50%	67%	Фокальные приступы
8 пациент	67%	67%	100%	Фокальные приступы
9 пациент	42%	50%	100%	Фокальные приступы
10 пациент	42%	50%	100%	Фокальные приступы

Продолжение таблицы 3.15

11 пациент	58%	50%	67%	Фокальные приступы
12 пациент	58%	50%	88%	Фокальные приступы

Причем из 17 пациентов, у которых возникли эпилептические приступы, задержку психоречевого развития по CAT/CLAMS дали 12/17 (70,6%). Умственная отсталость была тяжелее у тех пациентов, у которых приступы начались с инфантильных спазмов – 5/27 (41,6%). Моторное развитие у большинства пациентов было приближенным к соответствующему возрасту ребенка. Эпилептические приступы в первую очередь оказывают негативное влияние на развитие речи и формирование навыков решения задач.

Для поиска связей между коэффициентами развития с наличием эпилепсии, ввиду небольшого количества наблюдений, использовался U-тест Манна-Уитни. Коэффициент развития в превентивной группе показал достоверную разницу у пациентов, у которых развилась эпилепсия по сравнению с теми, у которых не возникла.

В результате было выявлено, что у детей без эпилепсии развитие речи и решение задач протекает лучше, чем при возникновении эпилепсии, $p < 0,0001$. Моторное развитие лучше также у пациентов, у которых не возникли эпилептические приступы, $p = 0,0027$. Значения медианы и перцентиль при анализе коэффициента развития у превентивной группы представлены в таблице 3.16.

Одним из важным является тот факт, что у подавляющего большинства пациентов, у которых не развивалась эпилепсия, также не развивалась и умственная отсталость. Лишь у одного пациента без эпилепсии отмечалась задержка психоречевого развития.

Таблица 3.16 – Значения медианы и квантилей при анализе коэффициента развития у превентивной группы

Коэффициенты развития КАТ/КЛАМС		Медиана	25–75% Квантиль	Min	Max	Уровень значимости (p)
Речь, %	Приступов нет	100	75-100	75	100	p < 0,0001
	Эпилепсия	58	44-94	33	100	
Решение задач, %	Приступов нет	100	100-100	67	100	p < 0,0001
	Эпилепсия	50	50-83,5	38	100	
Моторика, %	Приступов нет	100	100-100	100	100	p = 0,0027.
	Эпилепсия	100	67-100	67	100	

3.6.3 Сравнение эффективности лечения эпилепсии и психоречевого развития превентивной группы по сравнению с группой стандартного лечения эпилепсии у 64 пациентов с туберозным склерозом

Для оценки преимущества превентивного лечения эпилепсии был проведен сравнительный анализ превентивной группы с второй проспективной группой пациентов, наблюдавшихся с рождения и не получавших превентивную терапию. Данная группа состояла из 30 пациентов с подтвержденным диагнозом «туберозный склероз» при рождении. Противосудорожная терапия была назначена сразу после возникновения судорог.

Сравнительные характеристики групп наблюдения представлены в таблице 3.17. В превентивной группе дебют эпилептических приступов у 17/34 пациентов начинался в два раза позже, чем при стандартном лечении (средний возраст дебюта эпилепсии составил 10,2 месяцев и 4,8 месяцев; $p < 0,001$). При сравнении возраста дебюта эпилепсии использовался дисперсионный анализ, для сравнения частот – критерий хи-квадрат. Из 17 пациентов превентивной группы, у которых развились эпилептические приступы, в ремиссию вышли 4 пациента (11,8%, ДИ 5,0 – 23,7). В группе стандартного лечения в ремиссию вышли 7/30 пациентов (12,3%, ДИ 12,3 – 38,6), $p < 0,001$. Превентивная терапия значительно снижает риск развития инфантильных спазмов. У 5 (14,7%, ДИ 6,8 – 27,5) пациентов в превентивной группе развились инфантильные спазмы, в группе стандартного лечения спазмы развились у 12 пациентов (40%, ДИ 25,5 – 56,1), $p < 0,022$. Возникновение фокальных приступов также значительно ниже в превентивной группе – 12 пациентов, 35,3% (ДИ 22,2- 50,5) в отличие от стандартной – 18 пациентов, 60,0% (ДИ 43,9- 74,5), $p = 0,042$.

Таблица 3.17 – Сравнительная характеристика групп наблюдения

Характеристика эпилепсии и развития ребенка	Превентивная группа n=34				Группа сравнения n=30				Достоверность различия p
	Колич ество	Доля (%)	25–95% доверительный интервал (%)		Количе ство	Доля (%)	25–95% доверительный интервал (%)		
			От	До			От	До	
Средний возраст дебюта эпилепсии, мес.	10,17				4,88				<0,001
Эпилепсия	17	50,0	35,1	64,9	30	100,0	88,4	99,9	<0,001
Спазмы	5	14,7	6,8	27,5	12	40,0	25,5	56,1	0,022
Фокальные приступы	12	35,3	22,2	50,5	18	60,0	43,9	74,5	0,042
Ремиссия	4	11,8	5,0	23,7	7	23,3	12,3	38,6	<0,001
Коэффициент психоречевого развития по КАТ/КЛАМС (менее 75%)	12	35,3	22,2	50,5	25	83,3	69,3	92,3	<0,001

Риск развития фармакорезистентной эпилепсии был снижен в 3 раза в группе профилактического лечения OR [95% ДИ]; 0,467 [0,170–1,279], но отмечается отсутствие статистической значимости, $p > 0,05$. В группе превентивного лечения задержка психоречевого развития (коэффициент психоречевого развития по КАТ/КЛАМС менее 75% – у 12 пациентов (35,3%) (ДИ: 22,2% – 50,5%), а в группе стандартного лечения – у 25 пациентов (83,3%) (ДИ: 69,3% – 92,3%,) $p < 0,001$. Таким образом, превентивная терапия значительно снижает риск возникновения приступов, а также формирования фармакорезистентной эпилепсии по сравнению с стандартным лечением эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом.

Клинический пример № 4

Мальчик, 1 год, наблюдается в отделе психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии с 2013 года.

Анамнез заболевания: наследственность по туберозному склерозу не отягощена. Проведен фенотипический анализ семьи, ранее у родственников клинические признаки в связи с ТС не наблюдались.

Беременность и роды протекали без особенностей. На 34 недели гестации при ультразвуковом исследовании обнаружены множественные опухоли сердца (рабдомиомы) (рисунок 3.16). Множественные гипопигментные пятна на туловище и конечностях появились в возрасте 2-х месяцев (рисунок 3.17). В 12 месяцев при проведении МРТ головного мозга выявлена СЭГА у левого отверстия Монро размерами 8 мм × 6 мм (рисунок 3.18).

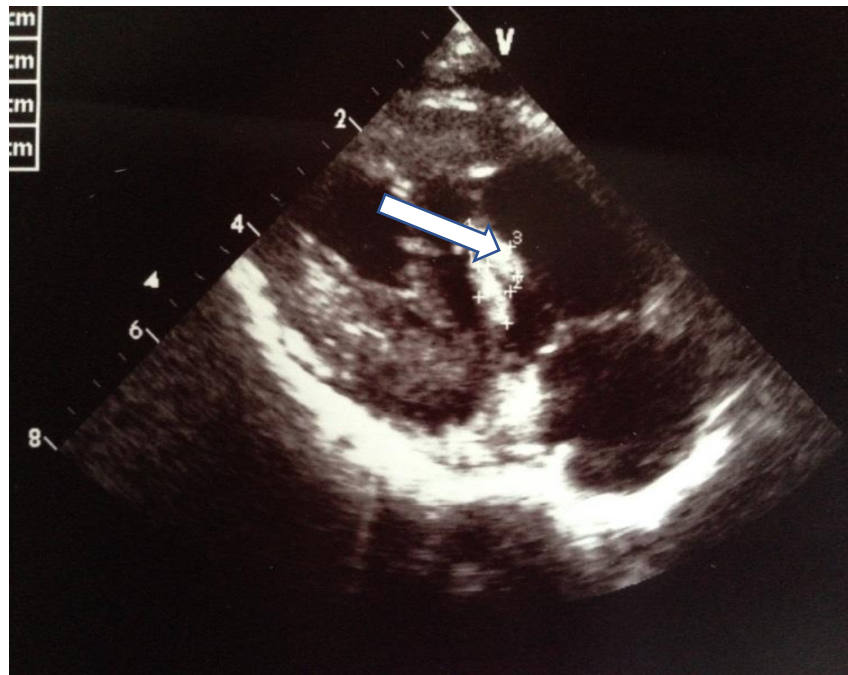


Рисунок 3.16 – Множественные рабдомиомы сердца выявлены при УЗ-исследовании на 34 неделе беременности



Рисунок 3.17 — Множественные гипопигментные пятна на туловище и конечностях



Рисунок 3.18 – МРТ головного мозга. СЭГА у левого отверстия Монро, 8 мм × 6 мм, корковые туберы

Диагноз туберозного склероза у данного ребенка был выставлен на основании трех больших критериев:

- множественные рабдомиомы сердца;
- пять гипопигментных пятен на туловище и конечностях размером более 5 мм;
- субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, корковые туберы на МРТ головного мозга,

Позже при проведении УЗИ брюшной полости выявлены множественные ангиомиолипомы и кисты почек (рисунок 3.19).



Рисунок 3.19 – На УЗИ брюшной полости выявлены множественные ангиомиолипомы и кисты почек

Клинический диагноз туберозного склероза был подтвержден данными молекулярно-генетического исследования: была обнаружена патогенная нуклеотидная замена chr16:2124215С>С в гетерозиготном состоянии в гене TSC2. Была проведена верификация мутации у пробанда и его родителей. Данной мутации у родителей не обнаружено. Данное изменение в гене пробанда произошло впервые, *de novo*.

Диагноз туберозного склероза был поставлен рано – в 2-х месячном возрасте, и далее пациенту ежемесячно проводилась ЭЭГ с целью раннего выявления эпилептиформной активности. В 4 месяца при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга дневного сна и бодрствования выявлено два фокуса эпилептиформной активности в правой височной области и левой центрально-височной области (рисунок 3.20).

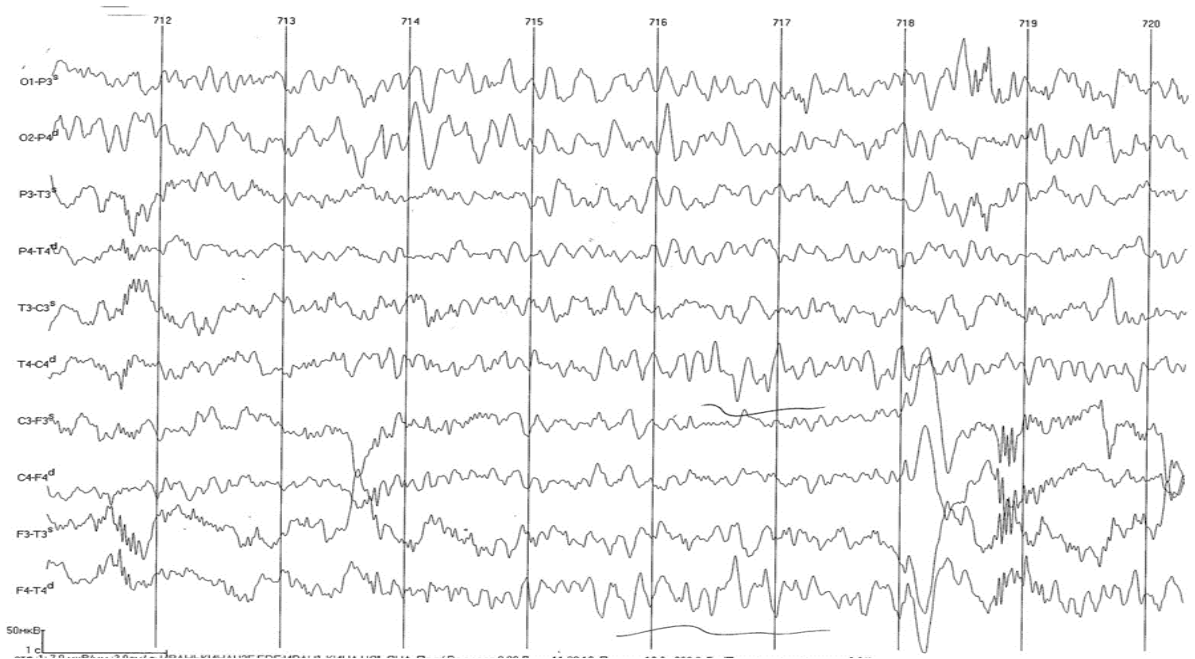


Рисунок 3.20 – Фрагмент видео-ЭЭГ-мониторинга бодрствования пациента И., 4 мес., с диагнозом туберозного склероза

С целью превентивного лечения после оформления консилиума и подписания информированного согласия родителями ребенку был назначен препарат вигабатрин в дозе 750 мг/сут (107 мг/кг/сутки). При проведении ЭЭГ – исследования в динамике epileptiformная активность не обнаруживалась в течение двух лет (рисунок 3.21).

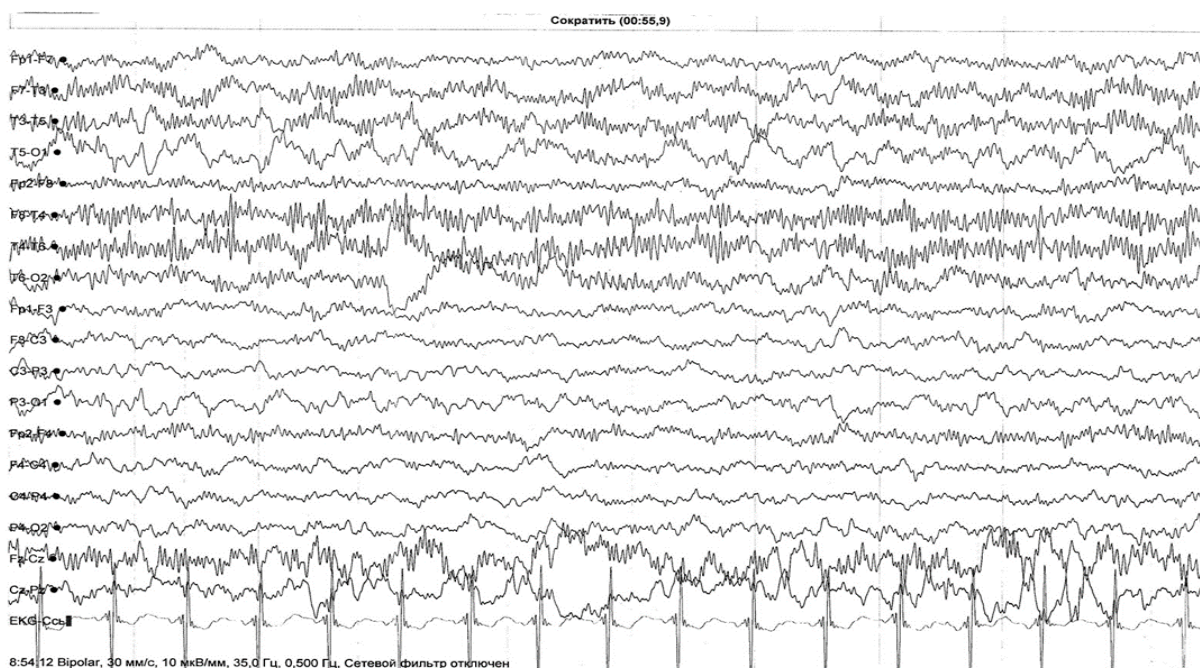


Рисунок 3.21 – Фрагмент видео-ЭЭГ-мониторинга бодрствования ребенка И, 1 г. 4 мес., с туберозным склерозом на фоне приема вигабатрина. Эпилептиформной активности не зарегистрировано

Неврологический статус (осмотр в возрасте 2-х лет): психомоторное и ранее речевое развитие ребенка соответствует возрасту. Ходит самостоятельно, походка не изменена. В речи отдельные слова, простые предложения, обращенную речь понимает. Ребенок организован, посещает детский сад общего профиля. Черепные нервы без особенностей, очаговые нарушения не выявляются. Форма зрачков округлая, реакция зрачков на свет живая. Движения глазных яблок в полном объеме. Точки ветвей V нерва при пальпации безболезненны. Глазные щели D=S; Слух не нарушен. Глотание не нарушено. Небный рефлекс живой, небная занавеска не провисает. Язык по средней линии. Голова по средней линии. Пассивные, активные движения в полном объеме. Мышечная сила сохранена. Тонус мышц физиологичен. Сухожильные рефлексы умеренные. Брюшные рефлексы вызываются, живые, симметричные. Патологические рефлексы (Бабинского, Россоломо) отрицательные. Нарушений координации движений нет.

Эпилепсия у ребенка так и не развилась до возраста 7 лет, поэтому и психоречевое и моторное развитие ребенка (несмотря на значимые изменения в

ЦНС) было нормальным. В данном случае превентивное лечение вигабатрином можно признать вполне удачным.

Ниже мы приводим пример отсутствия эффекта от превентивного лечения у пациента примерно того же возраста, обусловленного неправильным выбором АЭП.

Клинический пример № 5

Мальчик, 1,5 года, наблюдается в отделе психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии с 2015 года.

Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии. Пренатальная диагностика: в 30 недель по месту жительства выявлена аритмия у плода, в 33 недели по УЗИ плода выявлены рабдомиомы сердца и атриовентрикулярная блокада. Роды 2-е на 38 неделе, экстренные, кесарево сечение из-за гипоксии плода. При рождении вес – 3390 гр., рост – 52 см. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет недостаточности кровообращения, неврологической симптоматики, находился в отделении интенсивной терапии новорожденных. С рождения выраженная брадикардия 60–90 уд/мин.

На 3 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных, где находился с диагнозом: множественные опухолевидные образования сердца (рабдомиомы) с нарушением проводящей системы: желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II степени (Мобитц II) без обструкции, недостаточность кровообращения II A степени. Дисплазия сердца: открытое овальное окно со сбросом крови. Церебральная ишемия I степени, синдром гипервозбудимости. Туберозный склероз.

В возрасте 3-х месяцев жизни обратили внимание на множественные гипопигментные пятна на коже. Ангиофибромы на лице формируются с 8 месяцев жизни.

В 3 месяца по данным ЭЭГ зарегистрирована эпилептиформная активность по лобно-центрально-височным отведениям, больше справа.

По данным КТ головного мозга в области задних рогов боковых желудочков

с обеих сторон определяются гиперэхогенные структуры округлой формы с нечеткими контурами: слева 3 x 3 мм, справа 4 x 4 мм (субэпендимальные узлы).

Диагноз туберозного склероза был выставлен на основании следующих больших критериев:

- множественные рабдомиомы сердца;
- множественные гипопигментные пятна;
- субэпендимальные узлы.

Проведен фенотипический анализ семьи пробанда, клинических проявлений ТС не отмечалось.

Клинический диагноз был подтвержден данными молекулярно-генетического исследования: была обнаружена патогенная мутация в гене TSC2 NM_0 подобный 00548:exon21:c.C2328A:p.Y776X.

При проведении верификации методом Сэнгера данной мутации у пробанда и его родителей не обнаружено. Данное изменение в гене пробанда произошло впервые, *de novo*. Из патологии новорожденных ребенок был выписан с диагнозом «туберозный склероз». Синдром внутричерепной гипертензии. Симптоматическая эпилепсия. Множественные опухоли сердца без нарушения гемодинамики. Открытое овальное окно. Нарушение проводимости: неполная АВ-блокада 2 степени, 2 типа. Недостаточность кровообращения 1 степени. С целью превентивной терапии (ребенку необоснованно был выставлен диагноз эпилепсии) по месту жительства был назначен противосудорожный препарат карбамазепин из расчета 25 мг на кг в сутки.

В возрасте 6 месяцев, несмотря на противосудорожную терапию, впервые появились пароксизмальные состояния в виде инфантильных спазмов, до 6 серий в сутки, каждая серия длительностью 1–5 минут. В возрасте 8 месяцев отмечалось ухудшение состояния в виде учащения приступов и регресс психомоторных навыков. На ЭЭГ фиксировалась гипсаритмия. Несмотря на назначение в дальнейшем вигабатрина и попытки применения других препаратов (вальпроевой кислоты и топирамата), в возрасте 2-х лет у ребенка сохранялись практически ежедневные приступы и сформировалась задержка психомоторного развития,

которая в дальнейшем трактовалась как умственная отсталость

На наш взгляд, подобный неуспешный вариант превентивного лечения обусловлен неадекватным выбором АЭП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на высокую осведомленность о туберозном склерозе в мире, остается множество нерешенных вопросов, среди которых – подбор оптимальной противоэпилептической терапии, целесообразность превентивного лечения и длительного применения mTOR-ингибирующего препарата эверолимуса при фармакорезистентности. Данная научная работа актуальна в связи с комплексным анализом и регистрацией изменений по частоте диагностики, клинической характеристики эпилепсии, а также подбора ПЭП в российской популяции пациентов.

Нами было обследовано 447 пациентов в возрасте от 3 лет до 63 лет, среди них мужчин – 225/447 (50,3%), женщин – 222/447 (49,7%). При распределении пациентов по возрастным группам преобладающее количество пациентов отмечается в возрастном диапазоне 18 лет и старше – 245/447 (54,8%).

Диагноз туберозного склероза ставился на основании критериев, установленных Международной согласительной конференцией по туберозному склерозу (2012). В клинической картине заболевания доминировали следующие первичные критерии диагноза (таблица 4.1, рисунок 4.1).

Таблица 4.1 – Процентная частота первичных признаков туберозного склероза

Первичные признаки ТС	Процентная частота первичных признаков туберозного склероза
Корковые дисплазии, туберы, миграционные тракты в белом веществе головного мозга;	95%
Субэпендимальные узлы	95%
Гипопигментные пятна	90%
Гамартомы сетчатой оболочки или диска зрительного нерва	50%
Ангиомиолипомы почек	48%

Продолжение таблицы 4.1

Ангиофибромы лица	47%
Фиброзные бляшки, мягкие фибромы	30%
Участки «шагреновой кожи»	21%
Рабдомиомы сердца	21%
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	20%
Околоногтевые фибромы	19%
Лимфангиолейомиоматоз легких	1%

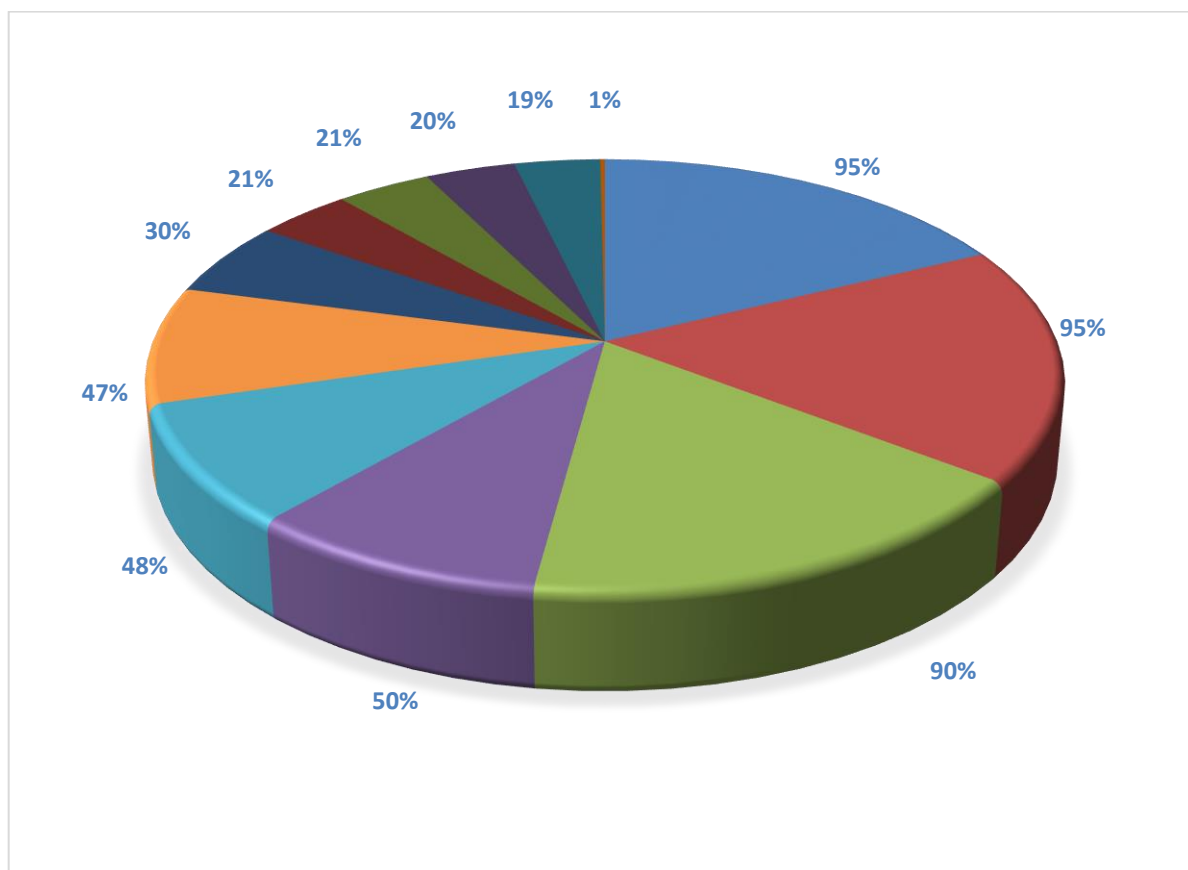


Рисунок 4.1 – Процентная частота первичных признаков туберозного склероза

К сожалению, генетическая верификация диагноза была проведена только у трети пациентов. Методом таргетного секвенирования в нашем исследовании было обследовано 168/447 (37,6%) пациентов. Мутации в гене TSC1 обнаружены у 45

(26,8%) пациентов, в гене TSC2 – у 94/168 (55,9%). Мутации в генах не обнаружено у 29 пациентов (17,3%). По результатам же Международного регистра детей с туберозным склерозом (TOSCA) молекулярно-генетическое исследование проведено у 1000 пациентов. Из них 638 пациентов (63,8%) имели мутацию TSC2, 191 (19,1%) – мутацию TSC1, а 6 (0,6%) имели мутацию как в гене TSC1, так и в гене TSC2. Таким образом, можно с уверенностью сказать, что мутации в гене TSC2 встречаются, по крайней мере, в 2 раза чаще, чем в гене TSC1. Мутации в TOSCA не были выявлены у 144 пациентов (14,4%). Прежде всего, обращает на себя внимание низкий уровень генетического обследования пациентов в РФ по сравнению с международным, а также относительно высокий уровень отсутствия результата при генетическом обследовании. Следует отметить, что в последние 1–2 года, когда анализировались результаты и писался текст диссертации, ситуация с генетическими исследованиями стала исправляться. Если мы проанализируем, как часто стали генетически обследоваться дети с ТС в 2020–2021 году, то это будет, по меньшей мере, каждый второй пациент. Кроме того, разработка и внедрение с нашим участием высокопроизводительного параллельного секвенирования с глубоким покрытием для выявления точковых мутаций и инделов, а также выявление протяженных делеций и секвенирование по Сэнгеру позволило существенно уменьшить процент негативных результатов генетического обследования и привести его к результату 3,5%. При этом удалось в 5,9% всех случаев выявить и мутации с низкой аллельной представленностью (мозаицизм) [1].

Небольшое количество генетических обследований на момент анализа результатов привело к тому, что нам не удалось выявить клинико-генетических корреляций (соответствия тяжести клинических проявлений локализации мутаций в одном из двух генов ТС). Не удалось выявить закономерностей, демонстрирующих более тяжелое течение какого-либо генетического варианта ТС. Отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с синдромом Веста с мутациями в гене TSC2 (30,9% против 22,9%), но эта разница не была статистически значимой. Международный регистр демонстрирует более тяжелое

течение болезни, обусловленной мутацией в гене TSC2: для этого генетического варианта характерны более высокая частота СЭГА и АМЛ, интеллектуальной недостаточности и инфантильных спазмов (как прогностически неблагоприятного типа приступов) [45, 20, 46]. Является ли такое отсутствие клинко-генетических корреляций следствием генетических особенностей российской популяции или следствием недостаточного количества включенных в анализ пациентов, покажут будущие анализы Российского регистра.

По данным TOSCA от 2019 года, эпилепсия была зарегистрирована у 1852/20216 (83,6%) пациентов с ТС. Оба пола примерно в равной степени страдают от ТС. Соотношение мужчин и женщин – 47,9% и 52,1% соответственно [74]. В нашем исследовании эпилепсия была диагностирована у 372/447 (83,2%), соотношение полов: мужчин – 225/447 (50,3%), женщин – 222/447 (49,7%), то есть частота развития эпилепсии и вероятность ее развития у пациентов женского и мужского пола была такой же, как в международном регистре. Пик дебюта эпилепсии в нашем исследовании отмечается в возрасте от 2 до 6 месяцев – 109/372 (44,3%), однако риск развития эпилепсии сохраняется и после 2 лет (38/372 или 10,2%). До 2-х лет эпилепсия была диагностирована у 208 (55,9%) в отличие от литературных данных, где примерно у 79% пациентов эпилепсия диагностирована в возрасте до 2-х лет. Возможно, что расхождение цифр связано с недостаточной ранней диагностикой в нашей стране. По данным регистра TOSCA средний возраст постановки фокальных приступов составляет 3 года, инфантильных спазмов – 5,4 месяца [74]. Инфантильные спазмы могут предшествовать, сочетаться или следовать за фокальными приступами, а также не исключено совместное проявление данных приступов [1]. Синдром Веста в нашем исследовании зафиксирован у 74/261 (28,4%) пациентов. Фокальные приступы предшествовали инфантильным спазмам у 14/74 (18,9%) пациентов. У 2-х пациентов (2,7%) синдром Веста эволюционировал в синдром Леннокса-Гасто. Следует отметить высокую частоту эволюции инфантильных спазмов в фокальную эпилепсию – у 39/74 (52,7%) пациентов. В итоге фокальная эпилепсия была у 224/261 (85,8%) пациентов. По базе данных регистра TOSCA у 1816 пациентов с ТС фокальные

приступы присутствовали у 81,8% пациентов, инфантильные спазмы – у 49,2%. Такой же процент спазмов отмечали авторы Chu-Shore и соавт. (2010 год) – у 291 пациента [23] А. Jeong и соавт. (2016 год) говорят о более высокой встречаемости инфантильных спазмов – около 49,2% [58].

По данным TAND, у 154 пациентов наиболее распространенными поведенческими проблемами были перепады настроения, они отмечались в 68,2%, тревожность – 61,7% и гиперактивность – 52,6%. Психиатрические расстройства включали расстройство аутистического спектра (РАС) – 34,4%, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – 22,7%, тревожное расстройство – 14,9% и депрессивное расстройство – 9,7%. Задержка психоречевого развития отмечалась у 102/154 (66,2 %) пациентов. Оценка IQ была доступна лишь у 17 (11%) пациентов. Из них 10 пациентов (58,8%) имели нормальные интеллектуальные способности. Легкая, умеренная и тяжелая умственная отсталость отмечена у 3 (17,6%), 2 (11,8%), 2 (11,8%) пациентов соответственно. Трудности обучения (академический уровень, чтение, письмо и математика) наблюдались у 37 (24%), 42 (27,3%) и 45 (29,2%) пациентов соответственно.

Наше исследование подтвердило причинно-следственную связь эпилепсии и умственной отсталости. Согласно Регистру, умственная отсталость отмечалась у 102/372 (27,4%) пациентов с эпилепсией. Без эпилепсии умственной отсталости у пациентов не отмечалось (значимость различия в частоте встречаемости $p < 0,0001$). Была выявлена также зависимость умственной отсталости от наличия или отсутствия эпилептической энцефалопатии. Половина детей с синдромом Веста имела умственную отсталость (39/74 или 52,7%), в то время как пациенты, страдавшие фокальной эпилепсией, но не имевшие в анамнезе синдрома Веста ($n=224$), имели умственную отсталость в одной трети всех случаев (85/224 или 37,9%) ($p=0,0297$). Дети, перенесшие синдром Веста, в дальнейшем чаще становились инвалидами (59/74 или 79,8%), чем дети с фокальной эпилепсией (114/224 или 50,9%) ($p < 0,001$).

Была также тенденция, характерная для эпилепсии в целом (не только для туберозного склероза): чем раньше начиналась эпилепсия, тем чаще дети в

дальнейшем страдали интеллектуальными нарушениями. Дети, у которых эпилепсия началась до двух лет, чаще страдали интеллектуальным расстройством развития по сравнению со старшим возрастом (59/220 или 26,8% против 3/26 или 11,5% соответственно), $p=0,0997$. Полученные данные подтверждаются данными литературы: согласно Winterkorn E.B. соавт. (2007), пациенты с туберозным склерозом с неконтролируемыми приступами имеют более высокий уровень интеллектуального расстройства развития по сравнению с пациентами с контролируемыми приступами. Умственная отсталость встречается у 84% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Коэффициент интеллекта (IQ) менее 70 отмечалось у 70% пациентов ($p<0,001$) [103]. Также была связь эпилепсии и расстройств аутистического спектра. Расстройства аутистического спектра отмечались у 42/372 (11,3%) пациентов с эпилепсией и только у одного из 75 пациентов без эпилепсии (1,3%) ($p=0,0044$).

Хорошо известно, что эффективным препаратом для лечения эпилептических спазмов считается вигабатрин. Так, в ретроспективном исследовании Overwater I.E. и соавт. (2015) проанализирован исход эпилепсии у 71 ребенка с ТС. Препарат вигабатрин был эффективен по сравнению с другими противоэпилептическими препаратами (АЭП) при назначении в качестве первой линии лечения [78]. Наше исследование подтверждает высокую эффективность лечения вигабатрином как эпилептических спазмов, так и фокальных приступов: прекращение приступов отмечалось у 66,6% и 83,4% соответственно. Если вигабатрин используется не первым, а вторым–третьим препаратом, то эффективность его применения существенно снижается, он приводит к прекращению приступов только у 15,3% пациентов с эпилептическими спазмами и у 48,6% пациентов с фокальными приступами.

Такое снижение эффективности в зависимости от очереди применения характерно и для других АЭП. Видимо, это отражает общие закономерности эффективности, о которых упоминали Kwan P. Brodie M.J. (2000). в своем исследовании [67]. Первый примененный препарат дает прекращение приступов у 47% пациентов, второй – у 14%, третий – менее 11%.

Таким образом, данные по эффективности вигабатрина, полученные в нашем исследовании, подтверждают имеющиеся международные данные по его эффективности. Как особенность следует также отметить низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии при стартовой монотерапии другими АЭП, кроме вигабатрина, прекращение приступов в течение 6 месяцев составляет всего 27,5% (25/91), а ремиссия на одном любом АЭП наблюдалась только у 13,2% (12/91). Характерна и низкая эффективность АЭП в долгосрочной перспективе. Так, вальпроат, прекратив приступы у 14/91 (22,2%) пациентов, в дальнейшем (после 6 месяца терапии) смог удержать этот эффект только у 7,8%. У 13,2% (12/91) пациентов удалось добиться исчезновения приступов при добавлении второго АЭП, у 7,7% (7/91) – при добавлении третьего АЭП (у четырех из семи пациентов это был именно вигабатрин). В мировой литературе наиболее частыми препаратами в качестве первой линии в использовании также были вальпроевая кислота, топирамат и окскарбазепин. Процент пациентов с уменьшением числа приступов при фокальной эпилепсии тоже невелик. Именно поэтому в Европе консенсусным заявлением экспертов рекомендовали назначение других АЭП у детей в возрасте до 2 лет в качестве терапии второй линии в случае отсутствия эффекта от монотерапии вигабатрином [26]. Таким образом, вигабатрин – антиэпилептический препарат с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей с ТС. Эффективность препарата определяется тем, что у вигабатрина доказано существование m-TOR ингибирующего эффекта наряду с эверолимусом. В соответствии с международными рекомендациями вигабатрин является препаратом первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе (уровень доказательности I (A) [87].

Если в лечении инфантильных спазмов другой этиологии стремятся как можно больше сократить длительность приема вигабатрина (как правило, до 6 месяцев) из-за опасений развития концентрического сужения полей зрения, то такая тактика мало приемлема для пациентов с туберозным склерозом. У них, учитывая дополнительный патогенетический эффект вигабатрина, препарат

применяется длительно, в течение пяти лет, по нашему опыту. По данным R. Riikonen и соавт. (2014) одна треть детей, получающих лечение вигабатрином от 12 до 24 месяцев, показывали развития концентрического сужения полей зрения, как и те дети, получавшие более длительное лечение [63, 86]. У пациентов с туберозным склерозом в 60% КСП. Дети с туберозным склерозом представляют собой особую группу риска, потому что им часто требуется более длительное лечение вигабатрином. Соотношение риска и пользы всегда следует тщательно контролировать при использовании вигабатрина, учитывая, что наряду с эверолимусом препарат обладает m-TOR ингибирующим эффектом.

Достаточно интересны и данные об эффективности таргетного лечения эпилепсии у пациентов с ТС препаратом ингибитором m-TOR – эверолимусом. Механизм действия эверолимуса, как и других производных рапамицина, заключается в связывании с внутриклеточным белком FK506, что, в свою очередь, блокирует киназу m-TOR. Кроме того, ингибиторы оказывают тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, уменьшая аномальный ангиогенез [27]. В исследование, в котором и наш отдел принимал участие, по эффективности и переносимости эверолимуса как дополнительного препарата в лечении рефрактерных эпилептических приступов, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-3), было включено 366 пациентов по всему миру (117 из них получали низкие дозы эверолимуса, 130 пациентов получали «высокие» дозы, 119 пациентов получали плацебо). Процент пациентов с сокращением числа приступов был достоверно выше в группе пациентов, получавших эверолимус, – 29,3% ($p=0,003$) на низких дозах, 39,6% ($p=0,001$) на высоких дозах против 14,9% на плацебо. Процент пациентов, ответивших на препарат, составил 28,2%, 40% и 15,1% соответственно. Разница была статистически значимой [46].

В нашем исследовании пациенты получали эверолимус из расчета средней терапевтической дозы. В общей группе пациентов процент ($n=128$) респондеров (снижение числа приступов на 50% и более) составил 35/128 (27,3%). При этом полное прекращение приступов отмечалось у 18/89 (14,1%). Наиболее частым побочным эффектом был стоматит (60,2%), повышение трансаминаз в 2 раза от

нормативных значений, повышение температуры, острые респираторные инфекции (включая бронхит), диарея, нарушение менструального цикла, сыпь на руках, протеинурия. Отмена препарата в связи с побочными эффектами была редкой. Таким образом, препарат эверолимус продемонстрировал хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении СЭГА, АМЛ и фармакорезистентных приступов, ассоциированных с туберозным склерозом.

Результаты обоих регистров (TOSCA и регистр НИКИ) свидетельствуют о том, что именно отсутствие или наличие эпилепсии определяет прогноз интеллектуального развития ребенка с ТС. Существуют исследования, показывающие возможность предотвращения развития эпилепсии у ребенка первого года жизни с ТС и тем самым предотвращения развития у него интеллектуальной недостаточности. В открытом исследовании Józwiak S. и соавт (2011) назначение антиэпилептических препаратов (вигабатрина) младенцам с мультифокальной активностью на ЭЭГ до начала приступов приводило через 2 года к большому числу пациентов без эпилепсии, меньшему числу пациентов с рефрактерной эпилепсией и нуждающихся в политерапии [61].

В наше проспективное исследование было включено 34 пациента, у которых туберозный склероз был диагностирован в первые месяцы жизни еще до начала эпилепсии. Обследование на туберозный склероз проводилось в основном по факту обнаружения у них рабдомиома сердца. Вигабатрин или другие АЭП в терапевтических дозах назначались пациентам тогда, когда у них появлялась эпилептиформная активность на ЭЭГ, что требовало динамического наблюдения за ЭЭГ. Эпилепсия развилась у 17/34 (50%) пациентов. Следует отметить, что единственным препаратом, действительно предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития, был вигабатрин, Эпилептические приступы при его применении все-таки развились у 6/21 (28,6%), $p < 0,001$ ($\chi^2 = 15,000$). Меньшую эффективность продемонстрировала вальпроевая кислота, судороги развились у 6/8 (75%, $p = 0,158$), отсутствие эффективности профилактического лечения отмечалось при приеме леветирацетама и

карбамазепина (эпилептические приступы развились в 100% случаев). Задержка психоречевого и психомоторного развития при профилактическом применении вигабатрина отмечалась в 19% всех случаев, в отличие от вальпроата, при применении которого задержка сформировалась у 62,5% пациентов.

Сравнение группы, получавшей профилактическое лечение, с группой пациентов, получавших терапию по поводу эпилепсии, показало, что дебют приступов в превентивной группе отмечался в два раза позже, чем при стандартном лечении (10,2 месяцев и 4,8 месяцев; $p < 0,001$). При сравнении возраста дебюта эпилепсии использовался дисперсионный анализ, для сравнения частот – критерий хи-квадрат. Из 17/34 пациентов превентивной группы, у которых развились приступы, в ремиссию вышли 4 пациента (11,8%, ДИ 5,0 – 23,7). В группе стандартного лечения в ремиссию вышли 7/30 пациентов (12,3%, ДИ 12,3 – 38,6), $p < 0,001$. Превентивная терапия значительно снижает риск развития инфантильных спазмов. У 5 (14,7%, ДИ 6,8 – 27,5) пациентов в превентивной группе развились инфантильные спазмы, в группе стандартного лечения спазмы развились у 12 пациентов (40%, ДИ 25,5 – 56,1), $p < 0,022$. Возникновение фокальных приступов также было значительно ниже в превентивной группе – 12 пациентов, 35,3% (ДИ 22,2 – 50,5), в отличие от стандартной – 18 пациентов, 60,0% (ДИ 43,9 – 74,5), $p = 0,042$.

Таким образом, риск развития фармакорезистентной эпилепсии был снижен в 3 раза в группе профилактического лечения OR [95% ДИ]; 0.467 [0,170 – 1,279]. Конечно, открытое наблюдательное исследование имеет невысокий уровень доказательности. Тем не менее, нам представляется, что при раннем выявлении туберозного склероза профилактическое назначение вигабатрина при развитии эпилептиформных разрядов на ЭЭГ снижает риск развития эпилепсии, тем самым уменьшая и риск развития интеллектуальных нарушений и расстройств аутистического спектра.

Однако среди пациентов профилактического лечения у одного пациента отмечалась задержка психоречевого развития без наличия эпилепсии. В последнее время накапливаются больше данных о том, что когнитивные проявления у

пациентов с ТС могут возникать и без развития эпилепсии. Механизмы, отвечающие за когнитивные нарушения, возникают в результате аномального паттерна передачи сигналов, которые приводят к гипервозбудимости нейронов и изменению синоптической связи. Данные патологические особенности приводят к нарушению обработки информации, что приводит к неблагоприятным последствиям для познавательной деятельности [105].

В целом наше исследование демонстрирует важную роль эпилепсии в патогенезе и течении туберозного склероза. Это самый частый неврологический симптом заболевания, в значительной степени определяющий прогноз интеллектуального развития ребенка. Ранняя диагностика туберозного склероза, желательна в первые месяцы жизни, позволяет не только адекватно лечить развивающуюся эпилепсию оптимальным ПЭП, но и, возможно, в ряде случаев предотвратить ее развитие.

ВЫВОДЫ

1. Эпилепсия самое частое неврологическое проявление ТС, отмечалась у 372/447 (83,2%) пациентов. Возраст дебюта эпилепсии приходит на период от 2-6 месяцев – 109/372 (44,3%). Пик дебюта как фокальных, так и инфантильных спазмов варьировал в период от 2-х до 6 месяцев. Синдром Веста отмечался у 28,4% пациентов. Дети, перенесшие синдром Веста, в дальнейшем чаще становились инвалидами (79,8%), чем дети с фокальной эпилепсией – 114/224 (50,9%) ($p < 0,001$). Фокальная эпилепсия зафиксирована у 224/261 (85,8%). Фармакорезистентность – у 83 (31,8%). Умственная отсталость – у 102/372 (27,4%) пациентов с эпилепсией и ни у одного пациента без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости $p < 0,0001$). Мутации в гене TSC2 при ТС встречались в два раза чаще, чем в гене TSC1. Клинические проявления во втором гене встречались также чаще, чем в первом гене, но, к сожалению, статистической значимости выявить не удалось.

2. Наиболее распространенные поведенческие проблемы у пациентов с ТС: перепады настроения – 105/154 (68,2%), тревожность – 95/154 (61,7%) и гиперактивность – 81/154 (52,6%). Расстройство аутистического спектра (РАС) – у 53/154 (34,4%), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – у 35/154 (22,7%), тревожное расстройство – у 23/154 (14,9%) и депрессивное расстройство – у 15/154 (9,7%).

3. Корреляции по генотипу показали более высокую частоту аутоагрессии – 25/72 (34,7%), приступа гнева – 28/72 (38,8%), гиперактивности – 37/72 (51,4%), задержки речевого развития – 52/72 (72,2%), расстройств аутистического спектра – 21/72 (29,2%), академических трудностей (чтение – 17/48 (70,8%); письмо – 19/47 (76%); математика – 22/45 (81,5%)) и нейропсихологических нарушений у пациентов с выявленной мутацией в гене TSC2.

4. Применяемые АЭП в лечении эпилепсии, ассоциированные с ТС, являются лишь частично эффективными. Наиболее эффективным препаратом является вигабатрин, как при фокальных, так и при эпилептических спазмах – 83,4% и 66,6% соответственно.

5. Превентивная терапия является наиболее эффективным методом лечения эпилепсии при туберозном склерозе. Терапия предотвращает развитие возникновения эпилепсии в 50%. Предотвращение эпилепсии на препарате вигабатрин составляет 71,4% ($p < 0,001$) ($\chi^2 = 15,000$).

6. Препарат эверолимус существенно расширяет возможность лечение фармакорезистентной эпилепсии при ТС. Процент респондеров составил 27,3%. Полное прекращение приступов отмечалось у 14,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрена превентивная терапия эпилепсии у пациентов ТС в клиническую практику. Доказана ее статистически достоверная эффективность по сравнению с общепринятой тактикой терапии эпилепсии.

2. Разработана тактика диспансерного наблюдения и оформления систематизированных данных в регистре пациентов с ТС.

3. Всем пациентам раннего возраста с диагнозом ТС без эпилепсии необходимо проводить контроль ЭЭГ-мониторинга сна ежемесячно в течение первого года жизни, затем раз в 2 месяца с целью выявления эпилептиформной активности.

4. При развитии эпилепсии как фокальных приступов и инфантильных спазмов вигабатрин рекомендуется в качестве препарата первой линии. Препарат назначается при оформлении консилиума федерального центра с подписанием информированного согласия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМЛ – ангиомиолипома

АМРА – α -аминой-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионат

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЭП – антиэпилептические препараты

ВЭЭГМ – видео-ЭЭГ-мониторинг

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ГТКС – генерализованный тонико-клонический приступ

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магниторезонансная томография

ПЭП – противоэпилептические препараты

СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома

ТС – туберозный склероз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

CAT/CLAMS – адаптивная шкала оценки формирования речи, моторного развития и навыков решения задач

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста

ILAE – Международная лига по борьбе с эпилепсией

MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа

NMDA – N-метил-D-аспартат

TOSCA – международный регистр детей с туберозным склерозом

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аношкин, К.И. Результаты использования технологии молекулярно-генетической диагностики туберозного склероза / К.И. Аношкин, К.О. Карандашева, Е.А. Алексеева [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 6 (215). – С. 8-9. – DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.8-9
2. Белоусова, Е.Д. Гормональная терапия синдрома Веста / Е.Д. Белоусова, И.В. Шулякова, Т.Г. Охупкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – № 116 (9-2). – С. 61-66. – DOI: 10.17116/jnevro20161169261-66
3. Белоусова, Е.Д. Диагностика туберозного склероза / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Дорофеева, А.М. Пивоварова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 5. – С. 46-51.
4. Белоусова, Е.Д. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Дорофеева, Т.Г. Охупкина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – № 2. – С. 37-42.
5. Детская неврология: клинические рекомендации / В.И. Гузева [и др.]; под ред. В. И. Гузевой. – М.: СИМК, 2014 – Вып. 3. – 2015. – 330 с. – ISBN 978-5-91894-048-8.
6. Дорофеева, М.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск 1 / М.Ю. Дорофеева, Е.Д. Белоусова, А.М. Пивоварова; под ред. В.И. Гузевой. – СПб.: Специальное издательство медицинских книг, 2014.
7. Кобринский, Б.А. Специализированные регистры для мониторинга и эффективности новых лекарственных препаратов в постоянном лечении больных с редкими заболеваниями / Б.А. Кобринский, П.В. Новиков, Е.Д. Белоусова [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2014. – № 3. – С. 13-21.
8. Лихачев, С.А. Особенности медикаментозной и немедикаментозной терапии эпилепсии при туберозном склерозе / С.А. Лихачев, С.А. Белая, С.Л. Куликова [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8,

№ 1. – С. 107-116.

9. Миронов, М.Б. Геластические приступы при туберозном склерозе / М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, М.Ю. Дорофеева [и др.] // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 50-54. – DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-50-54

10. Полянская, М.В. Хирургическое лечение эпилепсии у подростка с туберозным склерозом / М.В. Полянская, И.Г. Васильев, В.А. Чадаев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. – Т. 65, № 2. – С. 92-98. – DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-92-98

11. Троицкая, Л.А. Особенности развития высших психических функций у детей с туберозным склерозом / Л.А. Троицкая, Н.Е. Малахова, М.Ю. Дорофеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (4). – С. 99-104. – DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-99-104

12. Троицкая, Л.А. Профиль психического развития у детей с туберозным склерозом / Л.А. Троицкая, Н.Е. Малахова, А.Д. Родионова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 3. – С. 78-85. – DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-78-85

13. Туберозный склероз / Под ред. М.Ю. Дорофеевой. – М.: Практическая медицина, 2012. – 236 с. – ISBN 978-5-98811-227-3.

14. Шнайдер, Н.А. Детская эпилепсия: эпидемиология, особенности клинического течения / Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповалова, Д.В. Дмитренко [и др.] // Вестник клинической больницы. – 2010. – Т. 3, № 10. – С. 32-37.

15. Шнайдер, Н.А. Эпидемиология факоматозов / Н.А. Шнайдер, Е.А. Шаповалова // Вестник Клинической больницы. – 2011. – Т. 4, № 2-3. – С. 46-54.

16. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой. – 2. изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 653 с. – ISBN 5-225-04386-0.

17. Barba, C. Unilobar surgery for symptomatic epileptic spasms / C. Barba, R. Mai, L. Grisotto [et al.] // Ann Clin Transl Neurol. – 2017. – Vol. 4. – P. 36-45.

18. Baskin, H.J. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex

/ H.J. Baskin // *Pediatr Radiol.* – 2008. – Vol. 38 (9). – P. 936-952.

19. Baybis, M. mTOR cascade activation distinguishes tubers from focal cortical dysplasia / M. Baybis, J. Yu, A. Lee [et al.] // *Ann Neurol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 478-487.

20. Bissler, J.J. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study / J.J. Bissler, J.C. Kingswood, E. Radzikowska [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (8). – P. e0180939.

21. Bollo, R.J. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex: special considerations: A review / R.J. Bollo, S.P. Kalhorn, C. Carlson [et al.] // *Neurosurgical Focus.* – 2008. – Vol. 25 (3). – P. E13.

22. Camposano, S.E. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a Retrospective chart review of efficacy and safety profile / S.E. Camposano, P. Major, E. Halpern [et al.] // *Epilepsia.* – 2008. – Vol. 49 (7). – P. 1186-1191.

23. Chu-Shore, C.J. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex / C.J. Chu-Shore, P. Major, S. Camposano [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1236-1241. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x

24. Crino, P.B. The Tuberous Sclerosis Complex. Review article / P.B. Crino, K.L. Nathanson, E.P. Henske [et al.] // *The New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355 (13). – P. 1345-1355.

25. Curatolo, P. Epileptic manifestations in Tuberous sclerosis / P. Curatolo, R. Bombardieri, M. Verdecchia [et al.] // *Neurocutaneous Syndromes in Children* / Ed. by P. Curatolo, D. Riva. – John Libbey Eurotext, 2006. – P. 91-100.

26. Curatolo, P. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations / P. Curatolo, R. Nabbout, L. Lagae [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2018. – Vol. 22 (5). – P. 738-748. – DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006

27. Curatolo, P. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex / P. Curatolo, R. Moavero // *Current Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 404-415.

28. Curatolo, P. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex / P. Curatolo, R. Moavero, P.J. de Vries [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol.

14 (7). – P. 733-745.

29. Curatolo, P. Seizures / P. Curatolo, S. Seri // *Tuberous sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes* / Ed. by P. Curatolo. – Mac Keith Press, 2003. – P. 47-76.

30. Curatolo, P. Tuberous Sclerosis / P. Curatolo // *Infantile Spasms and West Syndrome* / Ed. by O. Dulac, H.T. Chugani, B. Dalla [et al.]. – Company Ltd, London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio, 1994. – P. 192-202.

31. Curatolo, P. Tuberous sclerosis / P. Curatolo, R. Bombardieri, S. Jozwiak [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 657-668.

32. Curatolo, P. Vigabatrin for Tuberous sclerosis complex / P. Curatolo, M. Verdecchia, R. Bombardieri [et al.] // *Brain & Dev*. – 2001. – Vol. 23. – P. 649-653.

33. Cusmai, R. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis / R. Cusmai, R. Moavero, R. Bombardieri [et al.] // *Epilepsy Behav*. – 2011. – Vol. 22 (4). – P. 735-739.

34. Dabora, S.L. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs / S.L. Dabora, S. Jozwiak, D.N. Franz [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2001. – Vol. 68 (1). – P. 64-80. – DOI: 10.1086/316951

35. Danial, N.N. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms / N.N. Danial, A.L. Hartman, C.E. Stafstrom [et al.] // *J Child Neurol*. – 2013. – Vol. 28 (8). – P. 1027-1033.

36. Davies, D.M. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial / D.M. Davies, P.J. de Vries, S.R. Johnson [et al.] // *Clinical cancer research*. – 2011. – Vol. 17 (12). – P. 4071-4081.

37. De Vries, P.J. Neurodevelopmental, psychiatric and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex / P.J. De Vries // *Tuberous Sclerosis Complex: Genes, Clinical Features and Therapeutics*. – 2010. – P. 229-267.

38. De Vries, P.J. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families / P.J. de Vries, A. Hunt, P.F. Bolton [et al.] // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. – 2007. – Vol. 16 (1). – P. 16-24. –

DOI: 10.1007/s00787-006-0570-3

39. De Vries, P.J. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist / P.J. De Vries, V.H. Whittemore, L. Leclezio [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2015. – Vol. 52 (1). – P. 25-35.

40. De Vries, P.J. The tuberous sclerosis complex proteins – a GRIPP on cognition and neurodevelopment / P.J. de Vries, C.J. Howe // *Trends in Molecular Medicine*. – 2007. – Vol. 13 (8). – P. 319-326. – DOI: 10.1016/j.molmed.2007.06.003

41. Destuynder, R. Bourneville tuberous sclerosis manifested by prenatal finding of intracardiac tumors / R. Destuynder, A. Menget, C. Fromentin [et al.] // *Pediatric (Bucur)*. – 1992. – Vol. 47 (4). – P. 279-284.

42. Fallah, A. Costutility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex / A. Fallah, A.G. Weil, S. Wang [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2016. – Vol. 63. – P. 79-88. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.07.034

43. Fisher, R.S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55 (4). – P. 475-482.

44. Fisher, R.S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58 (4). – P. 522-530.

45. Franz, D.N. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / D.N. Franz, E. Belousova, S. Sparagana [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381 (9861). – P. 125-132.

46. Franz, D.N. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial / D.N. Franz, J.A. Lawson, Z. Yapici [et al.] // *Neurol Clin Pract*. – 2018. – Vol. 8 (5). – P. 412-420. – DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000514

47. Franz, D.N. mTOR inhibitors in the pharmacologic management of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders /

D.N. Franz, J.K. Capal // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 1-9. – DOI: 10.1186/s13023-017-0596-2

48. Franz, D.N. Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations / D.N. Franz, J.J. Bissler, F.X. McCormack [et al.] // *Neuropediatrics*. – 2010. – Vol. 41 (5). – P. 199-208.

49. French, J.A. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study / J.A. French, J.A. Lawson, Z. Yapici, [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10056). – P. 2153-2163.

50. Goh, S. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex / S. Goh, D.J. Kwiatkowski, D.J. Dorer [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65. – P. 235-238.

51. Hancock, E. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000 / E. Hancock, J.P. Osborne, P. Milner [et al.] // *Brain & Dev*. – 2001. – Vol. 23. – P. 624-634.

52. Heitman, J. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast / J. Heitman, N.R. Movva, M.N. Hall // *Science: journal*. – 1991. – Vol. 253 (5022). – P. 905-909.

53. Huang, J. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth / J. Huang, B.D. Manning // *Biochem J*. – 2008. – Vol. 412. – P. 179-190.

54. Humphrey, A. Tuberous Sclerosis Study Group. Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis / A. Humphrey, C. MacLean, G.B. Ploubidis [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 108-116. – DOI: 10.1111/epi.12484

55. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16 / European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium // *Cell*. – 1993. – Vol. 5 (7). – P. 1305-1315.

56. Infantile Spasms [Electronic resource] // Child Neurology Foundation: website. – Mode of access: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>

57. Jansen, F.E. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition / F.E. Jansen, K.L. Vincken, A. Algra [et al.] // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70 (12). – P. 916-923. – DOI: 10.1212/01.wnl.0000280579.04974.c0
58. Jeong, A. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex / A. Jeong, M. Wong // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57. – P. 1443-1449.
59. Joinson, C. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex / C. Joinson, F.J. O’Callaghan, J.P. Osborne [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2003. – Vol. 33 (2). – P. 335-344.
60. Jones, A.C. Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis / A.C. Jones, C.E. Daniells, R.G. Snell [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 1997. – Vol. 6 (12). – P. 2155-2161.
61. Józwiak, S. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex / S. Józwiak, K. Kotulska, D. Domańska-Pakieła [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol*. – 2011. – Vol. 15 (5). – P. 424-431.
62. Kingswood, J.C. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) – baseline data on 2093 patients / J.C. Kingswood, G.B. d’Augères, E. Belousova [et al.] // *Orphanet J Rare Dis*. – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 1-13. – doi: 10.1186/s13023-016-0553-5
63. Kinirons, P. Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose / P. Kinirons, G.L. Cavalleri, D. O’Rourke [et al.] // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47 (2). – P. 311-317.
64. Kothare, S.V. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype / S.V. Kothare, K. Singh, J.R. Chalifoux [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55 (7). – P. 1025-1029. – DOI: 10.1111/epi.12680
65. Krueger, D.A. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis / D.A. Krueger, A.A. Wilfong, M. Mays [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87 (23). – P. 2408-2415.

66. Kwan, P. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. Kwan, A. Arzimanoglou, A.T. Berg [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51 (6). – P. 1069-1077. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
67. Kwan, P. Early Identification of Refractory Epilepsy / P. Kwan, M.J. Brodie // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342 (5). – P. 314-319. – DOI: 10.1056/nejm200002033420503
68. Lewis, B.A. Family pedigrees of children with suspected childhood apraxia of speech / B.A. Lewis, L.A. Freebairn, A. Hansen [et al.] // *Journal of Communication Disorders*. – 2004. – Vol. 37 (2). – P. 157-175. – DOI: 10.1016/j.jcomdis.2003.08.003
69. Lux, A.L. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group / A.L. Lux, J.P. Osborne // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45 (11). – P. 1416-1428. – DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x
70. Madhavan, D. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey / D. Madhavan, S. Schaffer, A. Yankovsky [et al.] // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48 (8). – P. 1625-1628.
71. Markon, K. The development and psychometric properties of an informant-report form of the Personality Inventory for DSM-5 (PID-5) / K.E. Markon, L.C. Quilty, R.M. Bagby // *Assessment*. – 2013. – Vol. 20 (3). – P. 370-383.
72. Marques, R. The TOSCA registry for tuberous sclerosis – lessons learnt for future registry development in rare and complex diseases / R. Marques, E. Belousova, M.P. Benedik // *Frontiers in neurology*. – 2019. – P. 1182. – DOI: doi.org/10.3389/fneur.2019.01182
73. Muzykewicz, D.A. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex / D.A. Muzykewicz, P. Newberry, N. Danforth [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2007. – Vol. 11 (4). – P. 506-513.
74. Nabbout, R. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the Study / R. Nabbout, E. Belousova, M.P. Benedik [et al.] // *Epilepsia Open*. – 2019. – Vol. 4 (1). – P. 73-84.

75. Northrup, H. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference / H. Northrup, DA. Krueger // *Pediatr Neurol.* – 2013. – Vol. 49 (4). – P. 243-254.
76. Ogdie, M.N. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11 / M.N. Ogdie, S.E. Fisher, M. Yang [et al.] // *American Journal of Human Genetics.* – 2004. – Vol. 75 (4). – P. 661-668. – DOI: 10.1086/424387
77. Osborne, J.P. Epidemiology of Tuberous Sclerosis / J.P. Osborne, A. Fryer, D. Webb // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1991. – Vol. 615. – P. 125-128.
78. Overwater, I.E. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs / I.E Overwater, K. Bindels-de Heus, A.B. Rietman [et al.] // *Journal of Child Neurology.* – 2015. – Vol. 10 (5). – P. 55-57.
79. Parain, D. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients / D. Parain, M.J. Penniello, P. Berquen [et al.] // *Pediatr Neurol.* – 2001. – Vol. 25 (3). – P. 213-216.
80. Pellock J.M. Infantile spasms: AU.S. consensus report / J.M. Pellock, R. Hrachovy, S. Shinnar [et al.] // *Journal of Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51 (10). – P. 2175-2189.
81. Perot, P. Tuberous sclerosis. Surgical therapy for seizures / P. Perot, B. Weir, T. Rasmussen [et al.] // *Arch Neurol.* – 1996. – Vol. 15. – P. 498-506.
82. Pitkanen, A. Epileptogenesis / A. Pitkanen, K. Lukasiuk, F.E. Dudek [et al.] // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* – 2015. – Vol. 5 (10). – P. a022822.
83. Pitkanen, A. Therapeutic approaches to epileptogenesis hope on the horizon / A. Pitkanen // *Epilepsia.* – 2010. Vol. 51(Suppl 3). – P. e17.
84. Prabowo, A.S. Fetal brain lesions in tuberous sclerosis complex: TORC1 activation and inflammation / A.S. Prabowo, J.J. Anink, M. Lammens [et al.] // *Brain Pathol.* – 2013. – Vol. 23 (1). – P. 45-59.

85. Rietman, A.B. Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives / I.E. Overwater, A.B. Rietman, A.M. van Eeghen [et al.] // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2019. – Vol. 15. – P. 951. – DOI: 10.2147/TCRM.S145630
86. Riikonen, R. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study / R. Riikonen, Z. Rener-Primec, L. Carmant [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2014. – Vol. 57 (1). – P. 60-67. – DOI: 10.1111/dmcn.12573
87. Riikonen, R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms / R.S. Riikonen // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1-6.
88. Riikonen, R.S. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms / R.S. Riikonen // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28 (4). – P. 279-290.
89. Roach, E.S. Diagnosis of Tuberous Sclerosis complex / E.S. Roach, S. Sparagana // *J. Child Neurol.* – 2004. – Vol. 19 (9). – P. 643-649.
90. Roach, E.S. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation / E.S. Roach, F.J. DiMario, R.S. Kandt [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 1999. – Vol. 14. – P. 401-407.
91. Sancak, O. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex / O. Sancak, M. Nellist, M. Goedbloed [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2005. – Vol. 13 (6). – P. 731-741. – DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201402
92. Saxena, A. Epilepsy in tuberous sclerosis: phenotypes, mechanisms, and treatments / A. Saxena, J.R. Sampson // *Semin Neurol.* – 2015. – Vol. 35 (3). – P. 269-276.
93. Schubert-Bast, S. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine / S. Schubert-Bast, A. Strzelczyk. // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1-22. – DOI: 10.1177/17562864211031100
94. Slovatick, R.S. Epileptogenesis meets Occam's razor / R.S. Slovatick // *Curr Opin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 35. – P. e10.

95. Stafstrom, C.E. Recognizing seizures and epilepsy: insights from pathophysiology / C.E. Stafstrom // *Epilepsy* / J.W. Miller, H.P. Goodkin, editors. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014. – P. 3-9.
96. Talos, D.M. Cell-specific alterations of glutamate receptor expression in tuberous sclerosis complex cortical tubers / D.M. Talos, D.J. Kwiatkowski, K. Cordero [et al.] // *Ann Neurol.* – 2008. – Vol. 63. – P. 454-465.
97. TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) [Electronic resource] // TSC Alliance. – Mode of access: <https://www.tscalliance.org/about-tsc/signs-and-symptoms-of-tsc/brain-and-neurological-function/tand/>
98. Turic, D. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD / D. Turic, K. Langley, S. Mills [et al.] // *Molecular Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9 (2). – P. 169-173. – DOI: 10.1038/sj.mp.4001387
99. Van Eeghen, A.M. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation / A.M. van Eeghen, C.J. Chu-Shore, M.B. Pulsifer [et al.] // *Epilepsy & Behavior.* – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 10-15. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.10.005
100. Van Slegtenhorst, M. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34 / M. Slegtenhorst, R. Hoogt, C. Hermans [et al.] // *Science.* – 1997. – Vol. 277 (5327). – P. 805-808.
101. White, R. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers / R. White, Y. Hua, B. Scheithauer [et al.] // *Ann Neurol.* – 2001. – Vol. 49. – P. 67-78.
102. Wilde, L. Self-injury and aggression in adults with tuberous sclerosis complex: Frequency, associated person characteristics, and implications for assessment / L. Wilde, K. Eden, P de Vries [et al.] // *Research in Developmental Disabilities.* – 2017. – Vol. 64. – P. 119-130.
103. Winterkorn, E.B. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex / E.B. Winterkorn, M.B. Pulsifer, E.A. Thiele // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 62-64.

104. Wong, H.T. Intellectual ability in tuberous sclerosis complex correlates with predicted effects of mutations on TSC1 and TSC2 proteins / H.T. Wong, D.L. McCartney, J.C. Lewis [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2015. – Vol. 52 (12). – P. 815-822. – DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103154

105. Yizhar, O. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction / O. Yizhar, L.E. Fenno, M. Prigge [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 477 (7363). – P. 171-178.

106. Zhang, B. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex / B. Zhang, S.S. McDaniel, N.R. Rensing [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (2). – P. e57445. – DOI: 10.1371/journal.pone.0057445