

## Рекомендации по диагностике и лечению tuberous sclerosis

М.Ю. ДОРОФЕЕВА\*, Е.Д. БЕЛОУСОВА, А.М. ПИВОВАРОВА

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии», Москва

### Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis

M.YU. DOROFEEVA, E.D. BELOUSOVA, A.M. PIVOVAROVA

Moscow Research Institute of Pediatrics and Children's Surgery, Moscow

**Ключевые слова:** tuberous sclerosis, мутации генов, диагностика, лечение.

**Key words:** tuberous sclerosis, genetic mutations, diagnosis, treatment.

#### Введение

Tuberous sclerosis (ТС) — это генетически детерминированное заболевание из группы факотомозов<sup>1</sup>, отличающееся широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением, которое приводит к сокращению продолжительности жизни и инвалидизации пациентов.

При этом заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы. Постепенно прогрессируя и увеличиваясь в размерах, они нарушают функции этих органов, иногда приводя к фатальным последствиям.

Данные рекомендации представляют собой протокол ведения больных ТС. Они включают критерии диагностики и вопросы профилактики ТС, в том числе пренатальную диагностику, а также современные возможности терапии этого заболевания. Данные соответствующих клинических исследований приведены с учетом уровня их доказательности.

Рекомендации предназначены для врачей-неврологов, epileptологов, педиатров, медицинских генетиков, нейрохирургов, урологов, нефрологов, офтальмологов, организаторов здравоохранения и других специалистов, вовлеченных в диагностику и лечение больных ТС<sup>2</sup>.

#### Классификация, этиология и патогенез ТС

Выделяют ТС 1-го типа, обусловленный мутацией гена *TSC1*, и ТС 2-го типа, обусловленный мутацией гена *TSC2*. Считается, что у пациентов с мутацией *TSC1* заболевание течет более мягко, а мутации в гене *TSC2* обуславливают более тяжелое развитие патологии.

Факторы риска отсутствуют, так как заболевание генетическое (моногенное).

Частота ТС в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных — 1:6000). Расчетное число больных ТС в Российской Федерации около 7000 человек, поэтому ТС относится к редким (орфанные) заболеваниям.

ТС — аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание с неполной пенетрантностью, вариабельной экспрессивностью и высокой частотой возникновения новых (спонтанных) мутаций, которые обнаруживаются в 68% всех случаев, дебютирующих в раннем возрасте. Приблизительно от 10 до 30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1* (OMIM 605284) (ТС 1-го типа, OMIM #191100), локализованном на 9 хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2* (OMIM 191092) (ТС 2-го типа — OMIM #613254), локализованном на 16 хромосоме в районе 16p13 и кодирующим белок туберин. Для генов ТС характерны высокая пенетрантность (до 100%) и вариабельная экспрессивность, прослеживаемая при семейных случаях заболевания, когда у родственников с одной и той же семейной доминантной мутацией может различаться тяжесть заболевания.

Гены *TSC1* и *TSC2* в норме являются естественными генами—супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов *TSC1* и *TSC2*, гамартин и туберин, образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin

<sup>1</sup>При диагностике ТС используются следующие коды: по МКБ-10 — Q85.1; по Орфа — ORPHA805. OMIM 19100, 613254.

<sup>2</sup>Помимо приведенного сокращения в статье использованы следующие аббревиатуры: mTOR (сокр. от англ. mammalian Target of Rapamycin Complex 1) — мишень рапамицина млекопитающих 1 является киназой, участвующей в пролиферации и миграции нейронов, росте клеток и ангиогенезе; *TSC1* — ген tuberous sclerosis 1-го типа; *TSC2* — ген tuberous sclerosis 2-го типа; *PKD1* — ген поликистоза почек 1-го типа; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АД — артериальное давление; АМЛ — ангиомиолипома; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ВЭМ — видео-ЭЭГ-мониторирование; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; КТ — компьютерная томография (рентгеновская); ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз легких; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; СЭГА — субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; СЭУ — субэпендимальный узел; Тл — Тесла; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Complex 1) сигнальный каскад. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах *TSC1* и *TSC2* с потерей их функции и связанной с мутациями патологической активацией киназы mTOR. В результате происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Он активируется в ответ на поступление питательных веществ и факторов роста, регулируя ряд клеточных функций, таких как трансляция, транскрипция и аутофагия. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации. В клетках с мутацией *TSC1* и *TSC2* данный сигнальный путь постоянно «включен». Этот путь сигнальной трансдукции является ключевым звеном патогенеза ТС. Одна из мутаций *TSC1* и *TSC2* содержится во всех клетках организма. В клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит инактивация второго, незатронутого наследственной мутацией, аллеля.

#### Диагностика и клинические проявления ТС

Диагностика заболевания основывается на сочетании клинических и выявляемых при дополнительном лабораторном обследовании симптомов. Фенотип пациента с ТС зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст больного также играет важную роль, так как разные симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды. Большое количество клинических признаков ТС, варибельность фенотипа, тот факт, что манифестация признаков зависит от возраста пациента, затрудняют диагностику заболевания.

*Несомненный диагноз* ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; *возможный диагноз* — на основании наличия 1 первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков, или 2 (и более) вторичных признаков. Ниже приведены первичные и вторичные признаки (2012 TSC Clinical Consensus Conference).

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

#### Первичные (большие) признаки:

- ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу;
- гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре);
- нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2);

- участок «шагреновой кожи»;
- множественные гамартумы сетчатки;
- корковые дисплазии (не менее 3): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга;
- субэпендимальные узлы (не менее 2);
- субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;
- рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- лимфангиолейомиоматоз легких;
- множественные ангиомиолипумы почек (не менее 2).

#### Вторичные (малые) признаки:

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

Частота отдельных клинических симптомов ТС в популяции следующая: 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%, ангиомиолипумы почек — 48–67%, кисты и ангиомиолипумы почек — 9–17%, лимфангиолейомиоматоз легких — 1% (84% — женщины); гамартумы сетчатой оболочки или диска зрительного нерва — 50%, гамартумы печени — 25%, ректальные полипы — 78%, скелет: остеопения, кисты, очаги склероза — 45 — 66%.

В табл. 1 перечислены симптомы ТС в зависимости от возраста их преимущественного появления у больных.

Ниже приводится характеристика отдельных клинических симптомов (они сгруппированы в зависимости от поражения разных систем организма).

#### Поражение ЦНС

Туберы встречаются у 95–100% больных ТС. Они представляют собой участки фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМКергических нейронов и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Туберы единичные или множественные, размером от нескольких мм до нескольких см, располагаются над единичной или несколькими прилегающими бороздами. В 54% случаев туберы кальцифицированы. Существует топографическая связь между наличием фокуса на ЭЭГ и тубером, выявленным при

Таблица 1. Возраст больных к периоду манифестации симптомов ТС

Возраст	Признак/симптом
С 20-й недели беременности до рождения	Рабдомиома сердца
Перинатальный период	Субэпендимальные узлы/опухоль мозга: множественные кисты почек; синдром WPW*; фиброзные бляшки на лбу; эпилептические приступы <i>in utero</i>
Период новорожденности	Фокальные эпилептические приступы с/без вторичной генерализации
До 1 года	Инфантильные спазмы/синдром Веста; гипопигментные пятна на коже; задержка психомоторного развития; гамартумы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	Синдром Леннокса—Гастро; аутизм, нарушения обучения; ангиофибромы лица
6–12 лет	Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии: субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома
Взрослые	Нормальное умственное развитие, если не было эпилепсии; ангиомиолипумы почек (осложнения — гематурия и кровотечения); лимфангиолейомиоматоз легких, пневмоторакс, дыхательная недостаточность; околоногтевые фибромы

Примечание. \* — Вольфа—Паркинсона—Уайта.

МРТ-исследовании. Эпилептические приступы могут исходить из нормальной коры, окружающей тубер, которая является зоной «перевозбужденных» нейронов. Тубер может быть «немым» — неэпилептогенным.

СЭУ встречаются у 95–98% больных ТС. Они множественные, размером 2–10 мм, локализуются в стенках боковых желудочков, частично или полностью кальцифицированы, бессимптомные. Существует прямая зависимость между тяжестью эпилепсии при ТС и числом корковых туберов и СЭУ. Число туберов 8 и более является фактором риска манифестации эпилепсии в первые 2 года жизни.

*Радиальные миграционные тракты*, т.е. поражение белого вещества головного мозга, встречаются у 30–95% больных ТС. Представляют собой группы гетеротопических кластерных клеток, соединяют эпендиму стенок желудочков и туберы, соответствуют миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза, являются эпилептогенными зонами.

СЭГА встречаются с частотой 5–20%. СЭГА — опухоль у больных ТС, расположенная у отверстия Монро, более 5 мм в диаметре, с подтвержденным ростом, накапливающая контрастный препарат (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. 12 March 2012, Rome, Italy). СЭГА представляет собой медленно растущую глио-нейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными.

Характеристика СЭГА: они чаще наблюдаются при *TSC2*, чем при *TSC1*; обычно появляются в возрасте 4–10 лет, но иногда выявляются антенатально или в период новорожденности; преимущественно располагаются у отверстия Монро (редко — в задних отделах тела боковых желудочков, у височных рогов, в III и IV желудочках мозга); трансформация СЭУ в СЭГА чаще всего происходит в первые два десятилетия жизни, пик приходится на пубертатный период, трансформация маловероятна с конца третьего десятилетия жизни. СЭУ скорее трансформируются в СЭГА, если он в диаметре более 5 мм, не полностью кальцинирован, расположен у отверстия Монро и накапливает контрастный препарат. СЭГА круглые или оваль-

ные, в большинстве случаев не инфильтрируют вещество мозга, у  $\frac{1}{3}$  пациентов множественные; доброкачественные и не перерождаются в злокачественные. При увеличении диаметра до 10 мм и более опухоли могут нарушать циркуляцию ЦСЖ и приводить к прогрессирующему увеличению размеров боковых желудочков и повышению внутричерепного давления. СЭУ и СЭГА гистологически однородны.

В табл. 2 приведены различия между СЭУ и СЭГА.

Особенно важной является ранняя, до появления клинических симптомов, диагностика СЭГА, поскольку она позволяет выполнить полное удаление опухоли до появления признаков повышения внутричерепного давления и снизить интраоперационную летальность и частоту послеоперационных осложнений.

*Симптоматическая эпилепсия* в течение жизни наблюдается у 92% больных ТС. У 63% больных эпилептические приступы появляются на первом году жизни. Инфантильные спазмы (относятся к «катастрофическим формам» эпилепсии, приводя к инвалидизации пациентов) регистрируются у 38% больных ТС, с пиком дебюта в 3–5 мес. Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют и/или следуют за инфантильными спазмами. После первого приступа эпилепсия развивается в 100% случаев. Эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии у  $\frac{1}{3}$  больных ТС. Эпилепсия приводит к нарушению познавательных и социальных функций, сцеплена с нарушениями интеллекта, слуховой и зрительной памяти, внимания, трудностями обучения (чтение, письмо, арифметические действия), жесткими социальными ограничениями [8].

*Нарушение обучения* связано с психическим недоразвитием, встречается у 50% больных ТС (у 30% — глубокая и выраженная степень умственной отсталости, развивается у пациентов с дебютом эпилепсии на первом году жизни). Чем раньше дебютирует ТС, захватывая период от первых месяцев жизни до 1,5 года, тем грубее умственное недоразвитие. Оно соотносится с коморбидностью заболевания с критическим периодом нейроонтогенеза, явлениями физиологического апоптоза. Сочетание симптомов недоразвития и распада приобретенных навыков, знаний создает сложную картину умственного дефекта.

Таблица 2. Клинические и радиографические дифференциально-диагностические критерии СЭГА и СЭУ

Критерий	СЭУ	СЭГА
Клинические признаки и симптомы	Бессимптомное течение	Повышение внутричерепного давления; ухудшение течения эпилепсии (частота и выраженность судорожных приступов); фокальные неврологические симптомы, в том числе снижение остроты зрения; акцентуализация когнитивных нарушений и расстройств поведения
Возраст на момент установления диагноза	Бессимптомное течение	Крайне редко выявляются в возрасте старше 21 года
КТ	Повышенная плотность, часто — патологическая кальцификация	Изоплотность или несколько повышенная плотность; редко — «тонкая» кальцификация
МРТ	Вариабельный сигнал, зависящий от времени релаксации; некоторое усиление при контрастировании	Гипоинтенсивный сигнал в T1 и T2; значимое усиление при контрастировании
Рост при серийных исследованиях	Отсутствует	3–4 мм в год
Диаметр	До 5 мм	Более 5 мм
Состояние боковых желудочков	Нормальное	Часто — гидроцефалия
Преимущественное расположение	В любом месте в стенках боковых желудочков	Около отверстия Монро

В большинстве наблюдений у детей с ТС есть понимание обращенной к ним простой речи и сохранность экспрессивной речи с грубыми аграмматизмами, косноязычием, бедностью словарного запаса. Страдают целенаправленная деятельность, психическая активность, побуждения, снижены память и внимание. В случаях выраженной задержки умственного развития коммуникативность у больных ТС утрачивается [1].

**Нарушения поведения** — аутизм (возникает после инфантильных спазмов у 45% пациентов), агрессия и/или аутоагрессия (у 13% больных ТС). Гиперактивность характерна для 50% больных ТС. С годами нарастает эмоциональное обеднение с безразличием к родным, формализмом. Периодически меняется настроение: сниженное настроение обычно сочетается с недовольством, агрессивностью; значительно реже наблюдаются дисфория с дурашливостью, недовольством.

**Нарушения сна** встречаются у 60% больных ТС в виде проблем с засыпанием, частыми и ранними пробуждениями, сомнамбулизмом.

### **Кожные изменения**

При ТС кожные изменения представлены гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, участками «шагреновой кожи», околоногтевыми фибромами, фиброзными бляшками, белыми прядями волос.

**Гипопигментные пятна** являются одним из наиболее частых кожных проявлений ТС. Встречаются в 90% случаев. Они нередко обнаруживаются с рождения и являются одним из первых манифестных признаков заболевания. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при туберозном склерозе преимущественно локализуются на туловище и ягодицах, реже на лице. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. Отмечена вариабельность числа, размера и формы этих пятен. Число гипопигментных пятен варьирует от 3—4 до 100 и более. Часто встречаются полигональные пятна, напоминающие отпечатки большого пальца руки, размером 0,5—2 см. Наиболее характерная форма пятен — овальная, похожая на лист ясеня, размер их варьирует от 1 до 12 см. Реже встречается множество мелких пятен, размером 1—3 мм, которые группируются и принимают вид рассыпанного конфетти. **Белые пряди волос, ресниц и бровей (полиозис)**, как и гипопигментные пятна, являются характерным признаком ТС. Наряду с гипопигментными пятнами при ТС в 16% случаев встречаются **пигментные пятна цвета «кофе с молоком»**. При ТС эти пятна обычно единичные, овальные или округлые, плоские, длиной 1—5 см.

**Ангиофибромы лица** встречаются в 47—90% случаев у детей старше 5 лет. Они развиваются, как правило, после 2—5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1—4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета. Ангиофибромы располагаются симметрично с двух сторон лица на щеках и носу, на подбородке по типу «крыльев бабочки». Иногда ангиофибромы образуют сливные участки.

Участок «шагреновой кожи» (reau chagrine в переводе с французского — «недубленая, грубая, жесткая кожа») представляет собой соединительнотканый некус, является облигатным признаком ТС и встречается у 50% больных. В большинстве случаев участки «шагреновой кожи» появляются на втором десятилетии жизни. Они преиму-

щественно располагаются в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию, желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи. Число таких участков вариабельно, но чаще они бывают единичными. Размер их колеблется от 1 до 10 см и более.

**Фиброзные бляшки** являются первичным признаком ТС и встречаются у 20—40% больных. Они имеют бежевый цвет, шероховатые на ощупь и несколько выступают над окружающей кожей. Они часто появляются уже на первом году жизни и являются одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки локализуются на лбу, но иногда они встречаются на волосистой части головы. Размер и число бляшек может варьировать.

**Околоногтевые фибромы** или опухоли Коэнена (J. Koenen описал их в 1932 г.) являются облигатным признаком ТС и встречаются у 17—52% больных. Они представляют собой тусклые, красные или мясного цвета папулы или узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни. Чаще они встречаются на ногах, чем на руках. Наличие околоногтевых фибром более характерно для женщин. Размер их варьирует от 1 мм до 1 см в диаметре. Околоногтевые фибромы склонны к прогрессивному росту даже после их удаления.

**Мягкие фибромы** встречаются у 30% больных. Они представляют собой множественные или единичные мягкие образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище и конечностях (*molluscum fibrosum pendulum*, лат.). Другой вариант мягких фибром представляет собой множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи (и такого же цвета) мелкие образования, размером меньше булавочной головки, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу.

### **Поражение сердца**

В этом органе наиболее часто встречаются **рабдомиомы**. Они относятся к гамартомам, опухолевидным узловым образованиям, представляющим собой тканевую аномалию развития, возникающую в связи с неправильным формированием эмбриональных тканевых комплексов. Рабдомиомы могут быть округлой или неправильной формы, похожей на «цветную капусту», визуальнo всегда четко отделены от окружающих тканей. Характеризуются, как правило, смешанным интраэкстрамуральным (глубоко проникая в миокард желудочков) или экстрамуральным ростом. По размерам рабдомиомы варьируют от нескольких мм до нескольких см. Наибольшие размеры, как абсолютные, так и относительные, свойственны рабдомиомам в неонатальном периоде. Опухоль не имеет капсулы, что в случае необходимости затрудняет их резекцию. Эти неоплазмы никогда не малигнизируются и не метастазируют.

По количеству рабдомиомы могут быть в виде единичного узла (редко) или множественными (45—92%). Локализоваться могут во всех отделах сердца, включая клапанный аппарат. Как правило, они располагаются в желудочках, чаще в левом (68—100%), чем в правом (66—81%), межжелудочковой перегородке (38%), могут обнаруживаться в папиллярных мышцах. В очень редких слу-

чаях рабдомиомы могут локализоваться в предсердиях, исходя из межпредсердной перегородки, у соединения правого предсердия с полыми венами, а также на эпикардиальной поверхности сердца. Чаще внутрисердечные (50%), реже узелки новообразований диффузно распространяются по всему миокарду. Солитарные рабдомиомы чаще локализуются в области верхушки сердца. Чрезвычайно редко встречаются диффузные рабдомиомы, нарушающие работу сердца массивной несокращающейся тканью и имитирующие кардиомиопатию.

Преобладающее большинство детей (50—80%) с ТС и рабдомиомами сердца, документированными при рождении, не имеют клинических проявлений со стороны сердца. Клинические симптомы рабдомиом у детей различны в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли. Основными являются сердечная недостаточность (в 5,4% случаев), предсердные и желудочковые аритмии (23%) и блокады сердца, шумы (14,9%), жидкость в перикарде, кардиомегалия. Описаны смертельные случаи как от сердечной недостаточности, так и на фоне нарушений сердечного ритма.

#### Офтальмологические проявления

Гамартомы сетчатки при ТС определяются более чем у 50% больных. Встречаются как одно-, так и двусторонние гамартомы. Билатеральные поражения отмечаются примерно у половины пациентов. Обнаружить *гамартомы* у детей с ТС можно уже в первые дни жизни.

Существует 3 типа ретинальных гамартом: *гамартомы 1-го типа* — полупрозрачные плоские округлые образования с гладкой поверхностью. Эти образования являются наиболее распространенным видом офтальмологических нарушений: их обнаруживают у 55—70% больных ТС с вовлечением в патологический процесс глаз; *гамартомы 2-го типа* — более крупные проминирующие блестящие многоузелковые образования, часто содержащие кальций, — диагностируют у 46—55% пациентов с изменениями глаз на фоне ТС. Они имеют несколько ассоциативных названий: «волчья ягода», «кетовая икра» и др. Их диаметр варьирует от 0,5 до 4 радиусов зрительного нерва, высота может достигать 2,2 мм; в 80% случаев располагаются около диска зрительного нерва (на расстоянии менее 2 радиусов зрительного нерва) или вдоль его края; в таких случаях гамартомы напоминают гигантские друзы; как правило, гамартомы 2-го типа перекрывают лежащие под ними сосуды сетчатки; *гамартомы 3-го типа* объединяют признаки гамартом 1-го и 2-го типов и встречаются в 14% случаев. У 30—35% пациентов на одном глазу могут развиваться несколько гамартом разного типа.

Гамартомы всех типов характеризуются эндофитным ростом. В ходе гистологических исследований установлено, что гамартомы сетчатки представляют собой сеть вытянутых глиальных астроцитов и кровеносных сосудов, локализующихся преимущественно во внутренних ее слоях. В некоторых случаях с течением времени гамартомы подвергаются кистозной дегенерации, в них формируются гиалиновые и кальциевые включения. У большинства больных гамартомы существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни или постепенно регрессируют. У пациентов с крупными гамартомами могут определяться дефекты полей зрения. Редко у больных с гамартомами сетчатки развиваются осложнения, сопровождающиеся снижением зрения: субретинальная экссу-

дация, макулярный отек, кровоизлияния в стекловидное тело, неоваскулярная глаукома. Чаще такие осложнения отмечены у больных с гамартомами 1-го типа. В некоторых случаях астроцитарные гамартомы сетчатки могут имитировать хориоретинит.

#### Поражение почек

Патология почек, как правило, прогрессирующая, ведет к формированию хронической почечной недостаточности, занимающей 2-е место в смертности при ТС после патологии нервной системы. Типичным поражением почек служат солидные образования — ангиомиолипомы и кисты почек. К редким видам патологии относятся онкоцитомы, почечно-клеточный рак, а также неопухольевые заболевания: нефролитиаз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, сосудистые дисплазии, мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

*АМЛ почек* являются наиболее частой патологией почек при ТС, выявляющейся примерно у 75% детей и 80% взрослых при ультразвуковом исследовании. АМЛ состоят из переменных количественно эндотелиальных, гладкомышечных клеток и жировой ткани. АМЛ представляют собой доброкачественные опухоли, они редко выявляются при рождении и обычно диагностируются в возрасте 5—10 лет. Как правило, АМЛ поражают обе почки и имеют тенденцию к росту в юности. У большинства больных АМЛ бывают множественными, в процессе роста почти сливаются друг с другом, так что при обследовании бывает трудно отличить АМЛ от нормальной почечной паренхимы. Размеры АМЛ могут достигать 30 см; редко отмечается прорастание АМЛ в окружающие ткани. Данные о способности АМЛ к метастатическому росту противоречивы. Почечные АМЛ ассоциируются с ЛАМ, представляющим собой прогрессирующее кистозное поражение легких, преимущественно встречающееся у женщин.

Почечные АМЛ ассоциируются с двумя типами повреждений. Первый тип связан с острым жизнеугрожающим состоянием — ретроперитонеальным кровотечением со всеми признаками внутренней кровопотери. Как правило, производится частичная или тотальная нефрэктомия. Риск кровотечения из АМЛ составляет 25—50%, коррелирует с диаметром опухоли 4—5 см и более, пропорционален размерам АМЛ и содержанию в них микро- и макроаневризм. Второй тип повреждений связан с конгломерацией нескольких АМЛ, инфильтративным ростом их в окружающую ткань, сдавлением паренхимы, что приводит к постепенному бессимптомному формированию хронической почечной недостаточности, а также нарушению уродинамики, инфекции мочевой системы и редко к тромбозу почечной вены.

*Кисты почек* при ТС определяются в 20—45% случаев. Они могут развиваться в любом отделе нефрона, бывают как единичными, так и множественными. У большинства пациентов кисты невелики по размерам и не представляют значительного риска для здоровья. Однако в 2—5% случаев у больных имеют место изменения, аналогичные таковым при аутосомно-доминантной поликистозной болезни. Это связано с делецией генов *TSC2* и *PKD1*, расположенных на коротком плече 16 хромосомы и непосредственно примыкающих друг к другу. При этом патология почек проявляет себя в более раннем возрасте, может быть диагностирована пренатально при УЗИ плода и протекает более тяжело, чем при аутосомно-доминантной по-

ликстозной болезни, связанной только с мутацией гена *PKD1*. Кисты интенсивно растут, достигая 5 см и более в диаметре, приводя к артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности уже к подростковому возрасту.

#### **Поражение желудочно-кишечного тракта, эндокринной и костной систем**

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта при ТС разнообразны, встречаются относительно часто и проявляются патологией ротовой полости, печени, селезенки, поджелудочной железы и прямой кишки. Наиболее типичными нарушениями, выявляемыми при исследовании ротовой полости, являются узловые опухоли, фибромы или папилломы. Главным образом они локализируются на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также встречаются на губах, слизистой оболочке щек, спинке языка и небе.

Гиперплазия десен, которая является побочным эффектом препаратов феноинового ряда, применяемых для лечения фокальных эпилептических приступов при ТС, может маскировать фибромы десен, характерные для этого заболевания, и/или ускорять их рост.

Дефекты эмали зубов отмечаются практически у всех больных ТС. Одним из наиболее типичных нарушений является дефект эмали зубов в виде углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе, в среднем по 3 углубления на каждый зуб. Преимущественных зон локализации данных дефектов не определяется. Возможны несколько вариантов дефектов эмали зубов: небольшие ямки, невидимые без увеличения, около 4 мкм в диаметре; ямки в эмали зубов до 60 мкм в диаметре; кратерообразные углубления, видимые невооруженным глазом, около 100 мкм в диаметре.

При ТС у 25% больных в печени появляются одиночные или множественные ангиомиолипомы и липомы. В поджелудочной железе ангиомиолипомы выявляются реже.

Изменения в кишечнике при ТС проявляются главным образом ректальными полипами, которые встречаются, по данным разных авторов, в 50—78% случаев. Как правило, ректальные полипы выявляются у больных старше 20 лет. Полипы чаще многочисленные, розового цвета, размером 2—4 мм. Локализируются в прямой кишке, преимущественно у аноректального соединения. Клинически они бессимптомны, и лишь в отдельных случаях возможны боли при дефекации. В большинстве случаев ректальные полипы выявляются при пальцевом исследовании прямой кишки и с помощью инструментальных методов исследования (ректороманоскопия, колоноскопия, контрастная рентгенография прямой кишки). Полипы при ТС обычно прогностически благоприятны.

Вследствие роста опухолей при ТС возникает *дисфункция желез внутренней секреции*. Наиболее часто при ТС обнаруживается патология надпочечников, проявляющаяся чаще всего ангиомиолипомами (у 25% больных). Реже встречаются одиночные или множественные аденомы коры надпочечников. Нередко дисфункция желез внутренней секреции при ТС носит плюрогландулярный характер.

Патология *костной системы* встречается у 40—50% больных ТС и проявляется участками склероза костей свода черепа, чаще в лобной или теменной костях. Они обычно выявляются после достижения возраста 10 лет, представляют собой образования округлой формы,

размером 0,2—2 см. Схожие образования выявляются в телах позвонков и тазовых костях с тенденцией к расположению у крестцово-подвздошного сочленения. Участки склероза, расположенные диффузно по периферии тазовых костей, имеют плохо очерченные границы, вследствие чего могут быть ошибочно приняты за метастазы остеобластомы. Патологические образования, связанные с ТС, в костях конечностей отличаются от образований в других частях скелета и представлены участками кистозного разрезания, часто сочетаются с периостальной (надкостничная) дополнительной новой костью. Кистозные образования преимущественно встречаются на руках и выявляются на фалангах пальцев в раннем детском возрасте. Наоборот, периостальные дополнительные кости появляются в зрелом возрасте и встречаются чаще на плюсневых, чем на пястных костях. Они плотные, солидные и имеют характерный волнистый контур. Поражение ребер и длинных трубчатых костей для ТС не характерно.

#### **Поражение легких**

У больных ТС ЛАМ обнаруживают в 30—40% случаев. Встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста, но описаны единичные случаи ЛАМ, ассоциированного с ТС, у мужчин и детей. ЛАМ является третьей причиной смерти при ТС после изменений почек и опухолей головного мозга. В зависимости от степени выраженности и распространения заболевания макроскопически изменения варьируют от единичных кист до диффузных кистозных изменений с обеих сторон от верхушек до оснований легких. Кистозные изменения в легких могут сопровождаться изменениями в подмышечных лимфатических узлах с формированием кист с жидкостным содержимым. ЛАМ гистопатологически характеризуется кистами и пролиферацией незрелых гладкомышечных клеток. ЛАМ проявляется прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного выпота в полости плевры и редкими эпизодами кровохарканья.

Таким образом, манифестные формы ТС отличаются выраженным полиморфизмом и возраст-зависимым дебютом. Единым гистологическим субстратом всех новообразований при ТС являются гамартомы.

#### **Дифференциальная диагностика**

Диагностическое отграничение ТС проводится в основном по отношению к другим нейро-кожным синдромам, при которых также наблюдаются пятна депигментации (табл. 3).

Важно отметить, что при подозрении на ТС пациент должен быть обследован у специалистов различного профиля для исключения или подтверждения патологии внутренних органов. Такая мультидисциплинарная команда должна состоять в пренатальном периоде из генетика, акушера-гинеколога и кардиолога, в возрасте от 0 до 1 года — из детского невролога и дерматолога, в возрасте 1—5 лет — дополняться офтальмологом, в возрасте 5—18 лет — должны привлекаться нефролог и уролог, после 18 лет — пульмонолог.

#### **Профилактика**

В мировой практике профилактика заболевания сводится к пренатальной диагностике ТС. При спорадическом ТС риск повторного рождения больного ребенка составляет 2%, при наследственном — 50%. Поэтому при

Таблица 3. Основные дифференциально-диагностические отличия ТС и других заболеваний

Заболевание	Генетические данные	Кожные проявления	Изменения со стороны нервной системы и органов чувств	Изменения в соматическом статусе и костно-суставной системе	Лабораторные и нейрорадиологические методы исследования
ТС	Аutosомно-доминантный тип наследования. Ген картирован на хромосомах 9q34 и 16p13	Гипопигментные пятна (асимметрично расположены по всему телу, преимущественно на туловище и ягодицах); ангиофибромы лица; «шагреневая» кожа; околоногтевые фибромы; седые пучки волос	Судорожные приступы; умственная отсталость; аутизм; поведенческие нарушения; гемисиндром	Рабдомиомы сердца; поликистоз и ангиомиолипомы почек; опухоли легких, печени, селезенки, костей, эндокринных желез; гамартомы радужной оболочки глаз	Гистология кожи: нормальное число меланоцитов; снижение числа, размера и меланизации меланосом в меланоцитах; МРТ — субэпендимальные глиальные узлы, корковые и субкорковые туберы, КТМ — кальцификаты
Витилиго	Предположительно аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью	Четко ограниченные участки депигментации, усиливающиеся к периферии на фоне нормальной кожи, расположенные симметрично на руках, лице, шее, туловище, кожных складках	Не типичны	Не типичны	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Невус анемический	—	Единичные или множественные сгруппированные бледные округлые пятна с четкими границами; чаще локализованы на спине, лице; не краснеют при надавливании и нагрвании, не белеют на холоде, не потеют	Не типичны	Не типичны	—
Ваарденбурга синдром	Аutosомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Ген картирован на хромосоме 2q37	Бесцветная прядь волос над лбом. Участки депигментации на коже и глазном дне. Сросшиеся брови.	Нейросенсорная глухота Гетерохромия радужек Телекант	Небольшие скелетные деформации Пороки сердца	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Петгость (piebaldism)	Аutosомно-доминантный тип наследования	Седая, часто треугольной формы прядь волос над лбом. Белое пятно в центре подбородка; сниженная пигментация кожи туловища (с пятнами нормальной пигментации на задней поверхности); белые пятна от локтя к запястью и от середины бедра к икрам	Не типичны	Не типичны	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
Гипомеланоз Ито	Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования	Гипопигментация кожи туловища, конечностей и головы в виде пятен и полос неправильной формы с неровными границами или в виде точек и брызг, варибельного размера. Возможны единичные пигментные пятна цвета «кофе с молоком»; альпеция, ломкость и изменение цвета волос	Снижение интеллекта; резистентные судорожные приступы на 1-м году жизни; аутизм; гемипаретфия; макроцефалия	Непостоянно: кифосколиоз, гипогенитализм, врожденные пороки сердца	Гистология кожи: снижено число меланосом; нейрорадиологическая картина: гемиметалозцефалия

См. продолжение табл. 3 на след. стр.

Таблица 3 (продолжение)

Заболевание	Генетические данные	Кожные проявления	Изменения со стороны нервной системы и органов чувств	Изменения в соматическом статусе и костно-суставной системе	Лабораторные и нейрорадиологические методы исследования
Синдром Vogt—Kooyanagi—Harada	—	Седые пряди волос; витилиго; алопеция	Дисакузия; мозговые симптомы; хронический двусторонний увеит	Не типичны	Гистология кожи: полное отсутствие меланоцитов
<i>Nevus depigmentosus</i>	—	Бледные пятна причудливого рисунка или в виде тонких полосок	Не типичны	Не типичны	Гистология кожи: снижено число меланосом (размер и меланизация — норма)
Синдром Луи—Барр	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген картирован на хромосоме 11q22-q23	Телангиэктазии; участки депигментации; пигментные пятна; склеродермия	Атаки; дрожание головы и туловища; интенсивный тремор; хореоатетоз; нистагм; косоглазие; гипотония мышц; гипорефлексия; дизартрия	Хронические респираторные инфекции; отставание в росте; риск злокачественных новообразований	Отсутствие сыровороточных иммуноглобулинов (IgA, реже — IgG и IgE)
Синдром Гольдта	X-сцепленный доминантный тип наследования с летальностью для плодов мужского пола	Обширные сетчатые или линейные участки истончения кожи с выпячиванием жировой клетчатки; полное отсутствие кожи на некоторых участках тела; пигментные или депигментированные полосы; телеангиэктазии; папилломы	Умственная отсталость; аномалии глаз	Дефекты скелета; дефекты зубов; пороки сердца, почечная и почечная грыжи	—
Синдром Блоха—Сульбергера (синдром недержания пигмента)	X-сцепленный доминантный тип наследования с летальностью для плодов мужского пола. Ген картирован на хромосоме Xp11 и Xq28.	Эритематозно-везикулярная сыпь, расположенная линейно на стибетельных поверхностях конечностей и боковых поверхностях туловища; бородавчатая сыпь; участки атрофии кожи и депигментации; алопеция	Судорожный синдром; спастические параличи; умственная отсталость; аномалии зрения; нистагм; <i>spina bifida</i>	Врожденный вывих бедра; косолапость; дефекты зубов (коническая форма)	Гистология кожи: интраэпидермальные пузырьки с эозинофильными клетками
Синдром Олье	Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования	Редко — пигментные пятна или участки депигментации	Не типичны	Асимметричное укорочение и деформация конечностей; редко — опухоль костей с малигнизацией в зрелом возрасте	На рентгенограммах выявляются ограниченные очаги овального или веерообразного просветления в метафизах длинных трубчатых костей



подозрении на наследственный характер ТС (при наличии подозрения или подтвержденного диагноза ТС у будущей матери, отца или родственников) генетическую диагностику ТС необходимо проводить еще при планировании беременности. Подтвержденный наследственный тип ТС является основанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики. Также при подозрении на ТС у плода рекомендуется проведение ЭхоКГ на сроках 20—24 нед беременности для исключения рабдомиомы сердца.

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

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

### Терапия

Этиологическое лечение при ТС отсутствует. До 2012 г. лечение носило симптоматический характер. В 2012 г. был зарегистрирован препарат эверолимус (торговое название — афинитор), который влияет на основное звено патогенеза при ТС (является ингибитором сигнального пути mTOR) и уменьшает рост опухолей в ЦНС и почках (уровень доказательности I) [29]. Препарат эверолимус в форме таблеток включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС)<sup>3</sup>.

Имеются отдельные работы, указывающие на то, что он также уменьшает число эпилептических приступов (уровень доказательности IV) и снижает степень выраженности ангиофибром лица (уровень доказательности I).

Далее рассматриваются отдельные аспекты лечения в зависимости от симптомов и их степени выраженности.

### Лечение СЭГА

При наличии СЭГА с клиническими проявлениями показано оперативное лечение — удаление опухоли. Не выявленная своевременно внутричерепная гипертензия, обусловленная СЭГА, является наиболее частой причиной смерти у 50% больных ТС старше 10 лет. Редкая причина смерти — кровоизлияние в опухоль.

Обоснованием для более раннего хирургического удаления опухоли являются: 1) рост опухоли и появление клинических симптомов после предшествующего бессимптомного течения СЭГА ввиду локализации вблизи отверстия Монро, сопровождающийся развитием обструкции, нарушениями ликвородинамики, внутрижелудочковым кровоотечением; 2) рост СЭГА, сопровождающийся ухудшением течения эпилепсии, что ассоциировано с развитием гидроцефалии и/или прямым механическим раздражением межжелудочковой перегородки; 3) СЭГА большого размера, которые могут деформировать отверстие Монро, что затрудняет удаление опухоли и гемостаза во время операции в непосредственной близости других структур (свод, каудальные ядра, эпендима, вены эпендимы, межжелудочковая перегородка); 4) в большинстве

случаев осложнения в послеоперационном периоде развиваются при выполнении операции детям с симптомным течением СЭГА и признаками повышения внутричерепного давления или гидроцефалией до операции [25].

### Показания к хирургическому лечению СЭГА:

При бессимптомном течении СЭГА решение о необходимости и сроке проведения оперативного лечения принимается нейрохирургом.

СЭГА, приведшая к появлению клинических симптомов: признаки повышенного внутричерепного давления (головные боли, рвота; появление очаговой неврологической симптоматики, в том числе ухудшение зрения); нарушения поведения; ухудшение когнитивных функций; учащение эпилептических приступов.

СЭГА подлежит резекции, как только зарегистрирован рост опухоли при динамическом МРТ-исследовании. В послеоперационном периоде могут наблюдаться следующие осложнения: преходящий гемипарез (10—12%), стойкий моторный дефицит (6—12,5%), выраженный дефицит памяти (5%), кровотечение или компрессия субдурального коллектора, требующие повторного хирургического вмешательства (13—20%), потеря зрения (20%), острая послеоперационная гидроцефалия (10—20%).

Повторный рост опухоли возможен, если опухоль была удалена не полностью (особое расположение или большой размер). При низком риске осложнений операцию можно провести повторно.

Послеоперационных осложнений меньше и реже возобновляется рост СЭГА, если возраст ребенка 11 лет и меньше; диаметр опухоли менее 3 см; операция проведена до появления очаговой неврологической симптоматики.

В том случае, если нейрохирургическое лечение СЭГА невозможно или сопряжено с большим риском, пациентам назначается эверолимус (уровень доказательности I) [21].

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. 12 March 2012, Rome, Italy), назначение эверолимуса при СЭГА показано пациентам старше 3 лет, имеющим СЭГА, ассоциированную с ТС, если выполнение операции невозможно, а именно: имеются противопоказания к хирургическому лечению (противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство); невозможно радикальное удаление опухоли; атипичная локализация опухоли; особое расположение опухоли, когда операция может привести к осложнениям; агрессивный рост опухоли; возобновление роста опухоли после уже проведенной резекции; имеется отказ от проведения операции [2, 32, 33].

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Он уменьшает объем СЭГА параллельно с уменьшением объема ангиомиолипом почек и ангиофибром лица. Афинитор (эверолимус) в настоящее время выпускается в форме таблеток по 2,5, 5 и 10 мг, а также диспергируемых таблеток.

Афинитор следует назначать внутрь 1 раз в сутки в одно и то же время каждый день и либо с пищей, либо без нее. Таблетки афинитора следует запивать стаканом воды, их не следует разжевывать или разламывать. Если пациенты не в состоянии проглотить таблетки афинитора, диспергируемую таблетку следует полностью растворить в стакане воды (содержащем приблизительно 30 мл), осто-

<sup>3</sup>Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г.

Таблица 4. Стартовые дозы афинитора (эверолимус)

Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	≤1,2	От 1,3 до 2,1	≥2,2
Начальная суточная доза, мг	2,5	5	7,5

можно перемешивая, а сразу же после этого — выпить. После этого стакан необходимо наполнить таким же объемом воды, вновь размешав и выпив содержимое, что позволит гарантированно принять нужную дозу целиком<sup>4</sup>.

В исследовании EXIST-1 средняя терапевтическая доза составила 5,9 мг в сутки. В табл. 4 приведены рекомендуемые стартовые дозы препарата в зависимости от площади поверхности тела.

Расчет площади поверхности тела проводят по формуле<sup>5</sup>:

$$\text{Площадь поверхности тела (м}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{рост (см)} \times \text{масса тела (кг)}}{3600}}$$

Во время терапии эверолимусом рекомендуется регулярно оценивать концентрацию препарата в крови — примерно через 2 нед после начала терапии и далее по необходимости. При развитии нежелательных явлений могут потребоваться снижение дозы или перерыв в лечении. Ниже приведены нежелательные явления, которые встречаются при терапии эверолимусом.

Частота более 10% — стоматиты, изменения лабораторных показателей (1-й или 2-й степени тяжести). Наиболее частые изменения лабораторных показателей — снижение фосфатов, фибриногена, лимфоцитов и нейтрофилов, повышение сывороточной щелочной фосфатазы, калия, АСТ и АЛТ.

Частота 5% — инфекции верхних дыхательных путей, пневмония, нейтропения, гиперхолестеринемия, кашель, сыпь, утомляемость, раздражительность, повышение температуры тела, повышение уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности в крови, снижение числа нейтрофилов.

Частота реже 5% — аменорея, нерегулярные менструации, меноррагия, вагинальные кровотечения, анемия, агрессивность, нарушения сна, судороги, носовые кровотечения, нарушения походки, повышение уровня триглицеридов в крови.

Встречаются также изменения лабораторных показателей, но они, как правило, незначительны и заключаются в гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипернатриемии. Поэтому рекомендуется мониторировать биохимические показатели не реже чем каждые 2—4 нед или чаще, по показаниям.

Ниже на схеме суммированы рекомендации по назначению афинитора (рис. 1).

Поскольку одним из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии эверолимусом являются стоматиты, чрезвычайно важны меры по профилактике данного осложнения: регулярно осматривать полость рта на предмет появления каких-либо изменений: трещин, язв,

припухлостей; при появлении каких-либо изменений необходимо немедленно сообщить об этом врачу; не принимать горячую и холодную пищу (пища должна быть теплой и механически щадящей); избегать травмирования десен зубной щеткой; не употреблять свежие фрукты, овощи и соки, если они кислые и содержат горечи; не использовать для полоскания полости рта настои и отвары вяжущих трав, а также любые ополаскиватели, содержащие спирт или перекись водорода; категорически запрещается использовать для полоскания рта раствор перекиси водорода; после каждого приема пищи необходимо полоскать рот водой, можно слабосоленой, или очень слабым настоем чая (без сахара).

При развитии стоматита рекомендуется применять облепиховое масло: развести в соотношении 1:2 или 1:3 любым растительным маслом. После каждого приема пищи и перед сном следует обрабатывать полость рта марлевой салфеткой, перед едой — проглатывать мягкий кусочек сливочного масла (профилактика эзофагита). Не рекомендуется применять без назначения врача никаких противогрибковых препаратов (только при подтвержденной грибковой инфекции).

В табл. 5—7 приведены рекомендации по лечению нежелательных явлений в зависимости от тяжести их проявления.

Необходимо отметить, что эверолимус может влиять на иммунный ответ на вакцины, поэтому вакцинация может быть менее эффективной, если проводится во время лечения эверолимусом. Поэтому в период применения эверолимуса не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами и необходимо избегать контакта с недавно вакцинированными.

Оптимальная продолжительность лечения эверолимусом пока не установлена. В настоящее время рекомендуется продолжать непрерывную терапию эверолимусом до сохранения эффекта или развития неприемлемой токсичности.

#### Лечение эпилепсии

Проводится по общим правилам лечения эпилепсии. При почечной патологии следует избегать назначения топирамата в связи с побочным эффектом в виде камнеобразования в почках. Противосудорожные препараты с седативным эффектом, такие как барбитураты и бензодиазепины, у больных ТС с нарушениями обучения и поведения должны применяться ограниченно. При неэффективности монотерапии пациентов рекомендуется переводить на комбинированную терапию противоэпилептическими препаратами с потенциально синергичным механизмом действия [26].

Для отечественных специалистов может представлять интерес применение в зарубежной неврологии препарата вигабатрин, который не зарегистрирован в РФ.

Вигабатрин — противосудорожный препарат с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей. Лечение инфантильных спазмов вигабатрином эффективно у 95% детей с ТС. Ранняя терапия фокальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (фокальные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) вигабатрином предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей (уровень доказательности IV) [28, 31]. Рекомендации, касающиеся опти-

<sup>4</sup>Инструкция по медицинскому применению афинитора.

<sup>5</sup>Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 3 изд., доп. и пер. М: Практическая медицина 2011; 485.

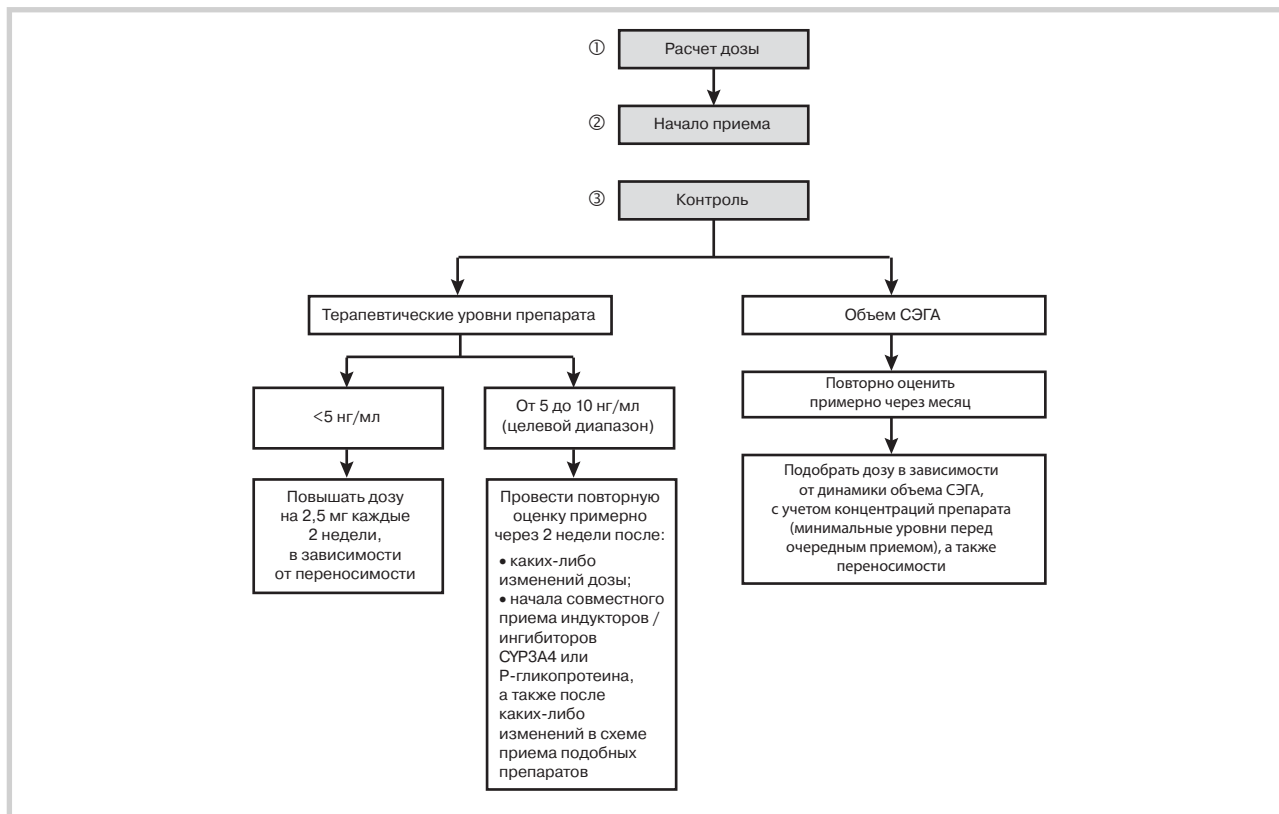


Рис. 1. Рекомендации по назначению афинитора.

Таблица 5. Рекомендации по лечению стоматита, возникшего на фоне приема эверолимуса

Степень тяжести	Симптомы	Лечение	Изменение дозы
Легкая	Минимальные	Полоскание обычной водой или 0,9% раствором соли; избегать растворов, содержащих алкоголь, перекись водорода, йод	Не требуется
Средняя	Есть симптомы, но пациент может принимать пищу	Местные анальгетики; местные кортикостероиды; избегать растворов, содержащих алкоголь, перекись водорода, йод	Прервать прием препарата до перехода в легкую степень, затем возобновить лечение в прежней дозе
Тяжелая	Есть симптомы; пациент не в состоянии принимать пищу и пить	Избегать растворов, содержащих алкоголь, перекись водорода, йод	То же; при отсутствии положительной динамики в течение 4 нед — полная отмена препарата
Инвалидизирующая	Тяжелые проявления	То же	Прервать терапию

Таблица 6. Рекомендации по лечению инфекции, развившейся на фоне приема эверолимуса

Степень тяжести	Изменение дозы препарата
Легкая	Доза не меняется
Средней тяжести	Перерыв в приеме препарата до исчезновения инфекции или до снижения степени ее тяжести, затем возвращение к прежней дозе; если перерыв в приеме препарата составил 6 нед, то рекомендована отмена препарата
Тяжелая	То же
Угрожающая жизни	Отмена препарата

мальных доз вигабатрина и продолжительности лечения, имеют невысокий уровень доказательности (уровень доказательности III–IV). Он применяется в дозах от 50 до 150 мг в сутки. Возможно повышение дозы до 200 мг/кг/

сутки. Минимальная продолжительность лечения эффективной дозой — 4 мес (непрерывное лечение менее 1 года не приводит к развитию концентрического сужения полей зрения). При отсутствии эффекта через 2 нед при при-

Таблица 7. Рекомендации по лечению неинфекционного пневмонита, развившегося при приеме эверолимуса

Степень тяжести	Рекомендации	Изменение дозы
Легкая	Продолжать терапию эверолимусом	Доза не меняется
Средней тяжести	Лечение симптоматическое; кортикостероиды, если кашель очень частый	Доза уменьшается до перехода осложнения в легкую степень; если этого не происходит в течение 3 нед — препарат отменяется
Тяжелая	Кортикостероиды, если исключена инфекционная природа	Прекращение терапии и ее возобновление в меньшей дозе, если степень тяжести соответствует легкой
Угрожающая жизни	Использование антибиотиков или кортикостероидов по показаниям	Прекращение терапии навсегда

еме максимальной дозы рекомендуется перевод пациента на гормональную терапию [4, 27].

Возможные нежелательные явления при приеме вигабатрина возникают у 13% детей. Обычно они имеют легкую степень выраженности и постепенно исчезают в течение 1 нед. Беспокойство, возбуждение и бессонница возникают в начале приема вигабатрина у 5–10% пациентов и приводят к отмене препарата только у 0,1% детей. Крайне редко встречаются легкий тремор конечностей, повышенная сонливость и более продолжительный сон, легкая заторможенность, затруднение глотания и запоры. При появлении нежелательных явлений рекомендуется снижение начальной дозы вигабатрина с последующим более медленным ее титрованием. Риск развития дефектов полей зрения у детей 1-го года жизни низкий. Концентрическое сужение полей зрения, нарушение периферического зрения отмечались у 3% детей в возрасте до 2 лет. Дефект зрения развивался при длительности приема препарата свыше 6 мес. У 25–100% пациентов после отмены препарата зрение восстанавливалось. Отмечено, что восстановление функции зрения у детей более полное, чем у взрослых.

Для лечения инфантильных спазмов при ТС большая роль принадлежит гормональным препаратам — кортикостероидам. Оптимальным препаратом считается адренокортикотропный гормон — АКТГ, однако в России он не зарегистрирован; ранее применялся его синтетический аналог — синактен депо. Возможные нежелательные явления этих препаратов — артериальная гипертензия (опасное осложнение при наличии поликистозной болезни почек), остеопороз, язвенная болезнь желудка, снижение иммунитета. Оптимальный режим введения кортикостероидов при инфантильных спазмах не установлен, но большинством авторов рекомендуется начало терапии с высокой дозы: 150 ед/м<sup>2</sup> в сутки для кортикотропина или 2 мг/кг в сутки для преднизона в течение 2 нед с последующим постепенным снижением дозы в течение 1–3 мес при хорошем ответе на лечение в начальном периоде. Если в начальном периоде терапии ответа на лечение не было, доза кортикостероидов снижается быстро. Оптимальная длительность терапии и темп снижения дозы гормонов для этой категории больных в настоящий момент времени не установлены, однако продолжительность терапии не должна превышать 3 мес. Кортикостероиды следует с осторожностью применять у детей с рабдомиомами сердца из-за возможности роста этих опухолей [22].

При ТС могут применяться также вальпроаты или топирамат. Бензодиазепины, такие как нитразепам или клоназепам, могут быть эффективными в случае комбиниро-

ванной терапии или вводиться в терапию как «препараты отчаяния».

Поскольку  $1/3$  больных ТС страдают эпилепсией, резистентной к противосудорожным препаратам, нейрохирургическое лечение, стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета могут оказать помощь этим больным в улучшении качества их жизни.

В большинстве случаев резистентных к противосудорожной терапии эпилепсий при ТС выявляется несколько очагов эпилептической активности, в основе которых лежит эпилептогенный тубер. Благодаря современным методам диагностики (магнитоэнцефалография, ВЭМ, МРТ, ПЭТ и др.), стало возможно выявлять «доминирующий» эпилептический очаг и «ответственный» за него тубер (или зону корковой дисплазии), который подлежит удалению [15, 16]. После удаления «доминирующего» эпилептогенного тубера приступы отсутствуют или их частота снижается более чем на 50% у  $2/3$  больных ТС. Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при ТС могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения (уровень доказательности IIa) [12, 22, 30].

При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению целесообразно решить вопрос о возможности применения стимуляции блуждающего нерва (уровень доказательности IIIb) или кетогенной диеты (уровень доказательности IIb) [19, 24].

#### Коррекция нарушений обучения и поведения

Рекомендуются проведение регулярных занятий с дефектологом и психологом, посещение дошкольных учреждений комбинированного или компенсирующего типа (уровень доказательности IIIb) [20].

Доказанным данным об эффективности ноотропной терапии для коррекции нарушений обучения у детей с ТС, полученных на основании клинических исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, не существует. В литературе представлены немногочисленные сведения об эффективности применения энерготропной терапии для коррекции нарушений обучения и поведения у детей и подростков, страдающих ТС (уровень доказательности IIIb). Для коррекции выявленных нарушений биоэнергетического обмена у детей с ТС рекомендуется использовать комплекс метаболических препаратов, влияющих на отдельные звенья энергетического обмена. Комплекс должен включать следующие курсы необходимых препаратов: L-карнитин (в дозе 20–50 мг/кг в сутки), коэнзим Q<sub>10</sub> (30–60 мг/кг в сутки) и янтавит (10 мг/кг в сутки) в течение 2 мес [32–34].

Клиническими признаками эффективности лечения являются улучшение общего самочувствия, внимания, памяти, эмоционального фона, школьной успеваемости, показателей психического развития. Биохимические критерии эффективности лечения: нормализация уровней молочной и пировиноградной кислот в крови, улучшение показателей перекисного окисления липидов, нормализация показателей ферментного статуса лимфоцитов.

Для коррекции симптомов дефицита внимания и гиперактивности у детей с ТС рекомендовано применение страттеры (атомоксетин) в поддерживающей дозе 1—1,4 мг/кг в сутки утром натощак или во время еды длительно (уровень доказательности IV). Начальная доза — 0,5 мг/кг, максимальная — 1,8 мг/кг.

В последние годы для нормализации сна применяется мелатонин (мелаксен), который у больных ТС зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат, не вступающий во взаимодействие с другими препаратами (уровень доказательности IIIb). Рекомендуется принимать препарат за 1 ч до сна в начальной дозе 1,5—3 мг. У больных ТС возможно постепенное увеличение дозы до 12 мг. Клинический эффект обычно проявляется через несколько дней с начала приема препарата. Мелатонин может применяться в течение длительного времени, но иногда требуется корректировка дозы.

#### *Лечение патологии почек*

Для лечения АМЛ почки, ассоциированной с ТС, не требующей немедленного хирургического вмешательства, к применению рекомендован патогенетический препарат афинитор (эверолimus)<sup>6</sup> с уровнем доказательности I.

Консервативное симптоматическое лечение заключается в постоянном приеме гипотензивных средств (препаратами выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина), посиндромной терапии хронической почечной недостаточности. В дальнейшем применяются хронический гемодиализ и трансплантация почки.

В настоящее время приоритетными являются менее инвазивные органосохраняющие методы, хирургическая тактика с выжидательной меняется на упреждающую: применяются селективная артериальная эмболизация, выполняемая при ангиографии, радиочастотная или криодеструкция АМЛ. Эти методы имеют меньший риск осложнений, максимально сохраняют функционирующую паренхиму и дают возможность предотвратить кровотечение из сосудов АМЛ. Селективная эмболизация может предотвратить риск кровотечения, способствует уменьшению размеров АМЛ, ее склерозированию и в дальнейшем, при необходимости, более легкому ее оперативному удалению. Недостаток селективной артериальной эмболизации состоит в возникновении большого объема некротических масс. Открытая операция применяется в тех случаях, когда другие менее инвазивные методы не могут быть использованы: при остром массивом кровотечении, неконтролируемой артериальной гипертензии, связанной с нефункционирующей почкой. При наличии в почках АМЛ с диаметром 4 см и более рекомендуется проведение МРТ-исследования каждые 6 мес и УЗИ — каждые 3 мес для исключения дальнейшего роста опухоли и развития осложнений.

<sup>6</sup>Зарегистрирован для лечения взрослых больных с АМЛ, ассоциированной с ТС, при отсутствии показаний к срочному оперативному вмешательству. У детей показан при сочетании АМЛ и СЭГА, ассоциированных с ТС.

#### *Лечение рабдомиом*

Рабдомиомы в раннем периоде жизни могут сопровождаться симптоматичными аритмиями, наиболее тяжело протекающими в этом возрасте в силу возрастной физиологии сердца: желудочковой тахикардией, суправентрикулярной тахикардией и синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта (синдром WPW). Эти неотложные состояния требуют серьезной медикаментозной коррекции (антиаритмические препараты) в соответствии с соблюдением протокола ведения больных с этой патологией. В лечении застойной сердечной недостаточности применяют наряду с классическим подходом (дигоксин, мочегонные препараты) бета-адреноблокаторы, улучшающие расслабление миокарда на фоне урежения ритма и удлинения диастолы. Так как эти симптомы обычно подвергаются обратному развитию на фоне прогнозируемого регресса опухоли, интвенционное лечение обычно откладывают. Хирургическое лечение детей в этом возрасте проводится чрезвычайно редко, в случаях критической обструкции или при клинически тяжелых нарушениях ритма сердца, не поддающихся медикаментозной коррекции.

Если симптоматика не носит драматического характера и поддается медикаментозной коррекции, то обычно происходит улучшение состояния или полное восстановление функции сердца на фоне регрессии опухоли и относительного роста сердца.

#### *Лечение ангиофибром лица*

Рекомендуется начинать лечение в подростковом возрасте методом лазеротерапии.

#### **Алгоритм действий по диагностике и лечению ТС**

##### *Алгоритм действий при подозрении на ТС*

Диагностические процедуры, которые рекомендуется проводить для подтверждения диагноза ТС, а также для полного представления о степени выраженности заболевания:

1) полный осмотр кожных покровов — необходим для выявления кожных признаков заболевания и дальнейшего динамического наблюдения за ними. Гипопигментные пятна, как правило, хорошо видны невооруженным глазом. Однако в отдельных случаях заметить их невозможно. При подозрении на ТС для визуализации гипопигментных пятен рекомендуется применение лампы Вуда, которая излучает пучок света с длиной волны 360 нм, селективно абсорбирующегося меланиновыми клетками кожи. Под светом этой лампы здоровая кожа выглядит тусклой, а участки кожи, имеющие дефицит меланина, ярко светятся;

2) МРТ головного мозга — позволяет выявить туберы, СЭГА, СЭУ и нарушения в белом веществе головного мозга. При подозрении на кальцификацию туберов проводится КТ головного мозга;

3) ЭЭГ — обязательно проводится при наличии эпилептических судорог у пациента или при пренатальном выявлении рабдомиомы сердца у новорожденных с целью не пропустить эпилептическую активность. При дебюте эпилепсии в возрасте до 1 года рекомендуется проводить ВЭМ;

4) УЗИ органов брюшной полости и почек — для исключения АМЛ и поликистоза почек, а также гамартом

Таблица 8. Гены ТС: общие сведения и спектр мутаций

Характеристика	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
Место на хромосоме	9q34	16p13.3
Размер гена	55 кб	44 кб
Количество экзонов	23 (21 кодирующий)	42 (41 кодирующий)
Размер транскрипта	8,6 кб (4,5 кб 3' UTR)	5,4 кб
Белок	Гамартин	Туберин
Размер белка	1164 аминокислоты (130 кД)	1870 аминокислот (180 кД)
Частота выявляемости мутаций, %	12—19	65—70
Расположение мутаций	По всему гену. Некоторые группами, но «горячих точек» нет	По всему гену. Некоторые группами, но «горячих точек» нет
Тип мутаций	Инактивирующая мутация; почти все нонсенс-мутации со сдвигом рамки считывания; мутации сайта сплайсинга; несколько повторных мутаций	Инактивирующие мутации всех типов, включая большие миссенс-мутации; делеции и внутри рамки считывания при наличии перестройки соседнего <i>PKD1</i> -гена; несколько повторных мутаций

Таблица 9. Состояние проблемы ДНК-диагностики ТС

Ген	% ТС, обусловленный мутациями в этом гене	Метод тестирования	Частота мутаций в гене, %	
			семейные случаи	спорадические случаи
<i>TSC1</i>	~19	Секвенирование	~30	~15
		Поиск делеций/дупликаций	0	~0,5
<i>TSC2</i>	~60	Секвенирование	50%	~60%—70%
		Поиск делеций/дупликаций	~0.5%	~5%

печени и поджелудочной железы. В сомнительных случаях выполняется МРТ почек;

5) ЭКГ и ЭхоКГ — для обнаружения рабдомиома сердца и нарушений ритма сердца, обусловленных их наличием;

6) нейропсихологические тесты для оценки речевого и интеллектуального развития ребенка;

7) молекулярная диагностика — генетическое тестирование позволяет определить конкретную мутацию, которая привела к развитию болезни, что помогает определить прогноз течения заболевания и риск развития возможных осложнений ТС. ДНК-исследование подтверждает диагноз ТС у пациента и его родителей и позволяет определить спорадический или наследственный характер заболевания. Определенная патологическая мутация идентифицируется у 80—85% пациентов. В 15—20% всех случаев характерные мутации могут не выявляться даже при несомненном диагнозе ТС (табл. 8 и 9).

Интерпретация результатов секвенирования может представлять серьезные трудности, когда обнаруживаются изменения последовательности ДНК, клиническое значение которых неизвестно. В такой ситуации, если мы имеем дело со спорадическим случаем, может помочь анализ ДНК здоровых родителей. Если это изменение будет обнаружено у одного из родителей, то можно думать, что это полиморфизм, не ассоциированный с патологией. Если обнаруживаются изменения последовательности ДНК, клиническое значение которых неизвестно в семейном случае ТС, необходимо исследовать ДНК больных и здоровых родственников, что позволит определить характер изменений ДНК (полиморфизм, не ассоциированный с заболеванием или патологическая мутация).

Если характерные мутации не обнаружены, а клинических проявлений недостаточно для достоверного диагноза ТС, показано ежегодное динамическое наблюдение с целью выявления возможных симптомов в дальнейшем

(многие из них имеют возраст-зависимый характер). В то же время необходимо отметить, что отсутствие мутации в генах *TSC1* и *TSC2* по результатам мутационного анализа не исключают наличие ТС.

Пренатальная диагностика ТС: *неинвазивная* — проводится с помощью УЗИ плода в определенные скрининговые сроки (на 10—12-й, 22—24-й, 32—34-й неделях беременности); *инвазивная* — включает в себя биопсию ворсин хориона, кордоцентез — пункцию вены пуповины плода, амниоцентез — пункцию амниотической полости и др.

Если мутация гена *TSC* у больного родителя известна, аспирация ворсин хориона в первом триместре с последующим молекулярно-генетическим исследованием представляется неплохой альтернативой. Если это невозможно, ЭхоКГ сердца плода и обнаружение рабдомиома может уточнить поражение плода, но нормальные результаты этого исследования не исключают диагноз. МРТ может обнаружить патологию в головном мозге плода ранее 21-й недели гестации, но этот диагностический метод является недостаточно чувствительным и специфичным.

Пренатальная диагностика ТС проводится в случаях выявления больных (или бессимптомных/малосимптомных носителей патологического гена) родителей. Для этой цели выделяют ДНК из фетальных клеток, полученных с помощью амниоцентеза обычно на 15—18-й неделях гестации, или клеток хориона (chorionic villus sampling — CVS, англ.), полученных на 10—12-й неделях гестации. Это позволяет локализовать мутацию гена *TSC* у плода.

#### Алгоритм действий при подтвержденном диагнозе ТС

1. Пожизненное наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов (медицинский генетик, невролог, нефролог, уролог, онколог, пульмонолог, кардиолог,

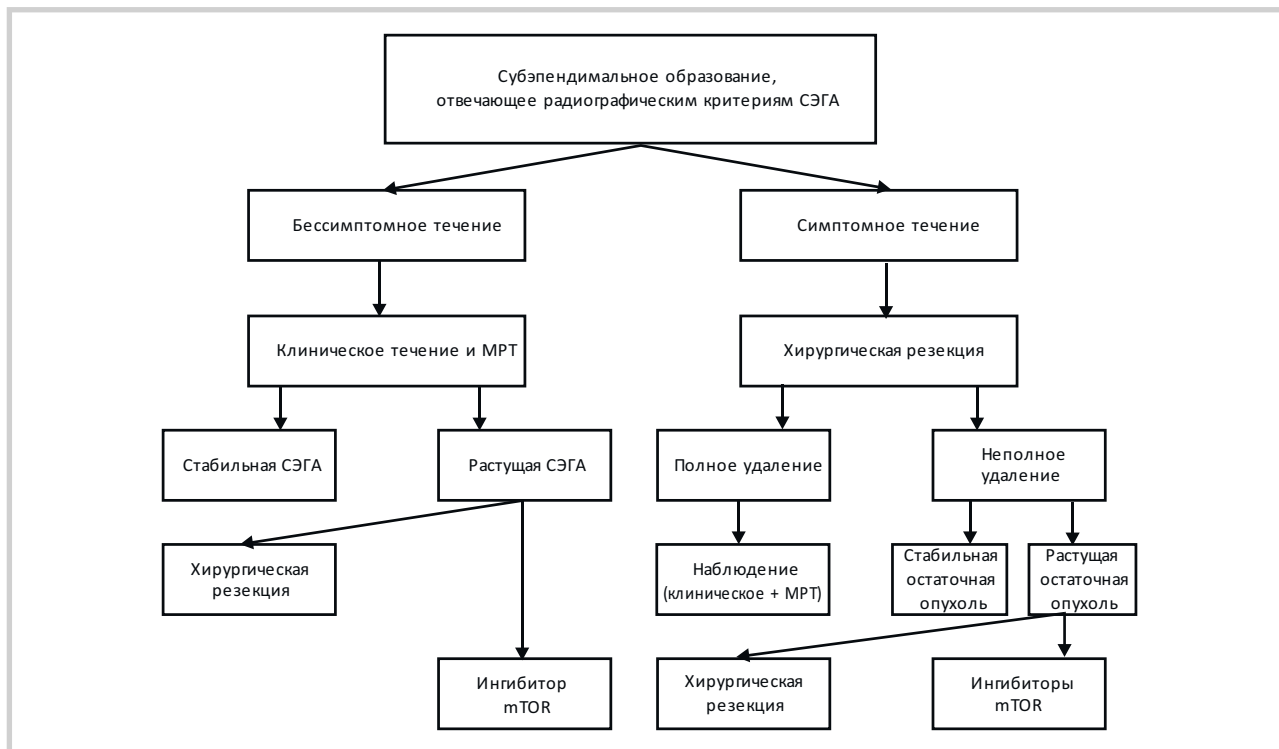


Рис. 2. Алгоритм выбора между нейрохирургическим вмешательством и назначением эверолимуса у пациентов с СЭГА, обусловленными ТС.

Таблица 10. Алгоритм кардиологического наблюдения детей с возможным или подтвержденным туберозным склерозом

Рутинная пренатальная диагностика (21—22-я неделя гестации)	
При выявлении опухоли — УЗИ сердца плода 1 раз в 2—4 нед!	
Контроль сердечного ритма (выявление аритмии, блокады, тахикардии)	
ЭхоКГ в периоде новорожденности (+ весь комплекс исследований для верификации диагноза)	
Бессимптомная рабдомиома:	Симптомная рабдомиома:
ЭКГ — 1 раз в год;	ЭКГ — 1 раз в год;
ЭхоКГ — по показаниям;	ЭхоКГ — 1 раз в год;
ЭхоКГ — в 7 и 12—13 лет	холтеровское мониторирование — 1 раз в год

логопед, офтальмолог, дефектолог, психолог, психиатр, нейрохирург, дерматолог) с особым вниманием к угрожающим жизни осложнениям ТС (прогрессирующая гидроцефалия, эпилептический статус, почечная недостаточность и кровотечения в почки, дыхательная недостаточность). Список необходимых специалистов может меняться в зависимости от выявленных симптомов. Так, появление желудочно-кишечных симптомов требует консультации гастроэнтеролога и т.д. [14].

2. Осмотр и обследование (в том числе молекулярно-генетическое) ближайших родственников (родителей и сибсов).

3. МРТ головного мозга в динамике — 1 раз в 2—3 года, если нет признаков СЭГА; при наличии СЭГА проведение МРТ рекомендуется 1 раз в год; при зафиксированном росте опухоли — 1 раз в 6 мес. При выявлении СЭГА МРТ-исследование проводится с введением контрастного вещества. Требования к проведению МРТ-исследования: мощность магнитного поля — не менее 1,5 Тл; обязатель-

но получение T1- и T2-взвешенных изображений, изображений полученных с подавлением МРТ-сигнала от воды — FLAIR [18].

После достижения пациентом возраста 30 лет угрозы развития опухоли не отмечено. Если в динамике по данным МРТ отмечается прогрессирование СЭГА (увеличение ее объема), даже при отсутствии симптомов внутричерепной гипертензии необходимы консультация нейрохирурга и решение вопроса о возможности нейрохирургического вмешательства. При невозможности проведения нейрохирургического вмешательства при прогрессирующей СЭГА — назначение эверолимуса [13].

Алгоритм выбора между нейрохирургическим вмешательством и назначением эверолимуса представлен на рис. 2.

4. До 5-летнего возраста пациента показано проведение УЗИ почек 1 раз в год. Далее при отсутствии патологии в почках УЗИ проводится каждые 2 года, а при выявлении АМЛ или кист — 1 раз в год. В международной практике УЗИ часто заменяется на МРТ почек (1 раз в

1—2 года). При быстром росте множественных АМЛ и поликистозе необходим контроль функции почек, АД. При выявлении артериальной гипертензии рекомендованы постоянный прием гипотензивных средств, посиндромная терапия хронической почечной недостаточности, а в дальнейшем — хронический гемодиализ и трансплантация почки. При риске развития почечного кровотечения — эмболизация сосудов наиболее крупной АМЛ. При множественных АМЛ и прогрессировании процесса (нарастание объема АМЛ, увеличение их числа) — назначение эверолимуса (уровень доказательности I).

5. У детей с проявлениями ТС в раннем детстве — оценка познавательных функций и поведения (в возрасте 1 года, 2 лет, в дошкольном возрасте, в 9—12 лет, 13—16 лет и во взрослом возрасте). После подтверждения диагноза ТС в детском возрасте обязателен постоянный контроль за нейропсихологическим и интеллектуальным развитием ребенка. При выявлении речевых нарушений, нарушений поведения (синдром дефицита внимания и гиперактивности), аутизма и умственной отсталости показана реабилитация у специалистов, соответствующих профилю выявленных нарушений (логопед, психиатр и т.д.) [9, 10].

6. При развитии эпилепсии в любом возрасте — адекватная антиэпилептическая терапия согласно международным стандартам. При резистентном течении эпилеп-

сии существует возможность резекции тубера, имплантации стимулятора блуждающего нерва и кетогенной диеты (уровни доказательности II и III) [11]. При развитии инфантильных спазмов препаратом первой очереди выбора по жизненным показаниям является вигабатрин (уровень доказательности I). У ребенка 1-го года жизни с симптомами ТС, но не страдающего эпилепсией, желателно частое проведение ЭЭГ (1 раз в 1—2 мес) для возможного профилактического назначения антиэпилептической терапии (уровень доказательности IV) [7, 17].

7. Частоту повторных ЭхоКГ и ЭКГ определяет кардиолог (табл. 10).

У незначительной части пациентов необходимо проведение МРТ-исследования сердца. По показаниям проводятся назначение антиаритмических препаратов и коррекция сердечной недостаточности.

8. При выявлении симптомов дыхательных нарушений для исключения ЛАМ (легких) показано проведение КТ высокого разрешения. У взрослых пациентов в диагностике также используется биопсия легких и экстрапульмональных лимфатических узлов. Специфического лечения не существует. Есть отдельные клинические наблюдения (уровень доказательности IV), свидетельствующие об эффективности применения эверолимуса у данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Asato M.R., Hardan A.Y.* Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurology* 2004; 19: 4: 241—249.
2. *Beaumont T.L. et al.* Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 963—968.
3. *Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., Zonnenberg B.A., Frost M., Belousova E.* Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 9: 381: 9869: 817—824.
4. *Camposano S.E. et al.* Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008; 49: 7: 1186—1191.
5. *Coppola G. et al.* Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain & Dev* 1997; 19: 459—463.
6. *Curatolo P. et al.* Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 582—586.
7. *Curatolo P., Moavero R.* Can we change the course of epilepsy in tuberous sclerosis complex? *Epilepsia* 2012; 51: 1330—1331.
8. *Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R., Vigevano F., Curatolo P.* Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 4: 735—739; doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.037.
9. *de Vries P.J. et al.* Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Medical Genetics* 2009; 149: 387—395.
10. *de Vries P.J.* Targeted treatments for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 275—282. e53565.
11. *Evans L.T. et al.* Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review. *Neurosurgical Focus* 2012; 32: E5.32, E5.
12. *Fallah A. et al.* Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2013; 8: 2:
13. *Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al.* 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. *Lancet* 2013; 381: 9861: 125—132; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9. Epub 2012 Nov 14.
14. *Hallet L. et al.* Burden of Disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Current medical research & Opinion* 2011; 27: 8: 1571—1583.
15. *Ibrahim G.M. et al.* Changing global trends in seizure outcome following resective surgery for tuberous sclerosis in children with medically intractable epilepsy. *Epilepsy research and treatment* 2012; Article ID 135364, 5 pages.
16. *Jansen F.E. et al.* Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007; 48: 8: 1477—1484.
17. *Jóźwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al.* Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 5: 424—431; doi: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010. Epub 2011 Apr 19.
18. *Jóźwiak S. et al.* Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; article in press: 1—5.
19. *Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Rho J.M.* Ketogenic Diets: An update for child neurologists. *J Child Neurology* 2009; 24: 8: 979—988.
20. *Krueger D.A., Franz D.N.* Current management of Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Drugs* 2008; 10: 5: 299—313.
21. *Krueger D.A., Care M.M., Holland K. et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801—1811.
22. *Lux A.L., Osborne J.P.* A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004; 45: 11: 1416—1428.
23. *Madhavan D. et al.* Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 2007; 48: 8: 1625—1628.
24. *Major P., Thiele E.A.* Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 357—360.



25. *Moavero R. et al.* The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1203—1210.
26. *Osborne J.P., O'Callaghan F.J.K.* The management of Tuberous sclerosis. *Current Paediatrics* 2003; 13: 365—370.
27. *Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al.* Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51: 10: 2175—2189.
28. *Riikonen R.S.* Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatric Neurology* 2009; 13: 1—6.
29. *Sampson J.R.* Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: Pt1: 259—264.
30. *Weiner H.L., Carlson C., Ridgway E. et al.* Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics* 2006; 117: 5: 1494—1502.
31. *Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D.* Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007; 9: 4: 353—412.
32. *Белоусова Е.Д. и др.* Патент РФ на изобретение «Способ лечения познавательных нарушений у детей с туберозным склерозом путем коррекции митохондриальной недостаточности» 2004; №2004112461.
33. *Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М.* Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей (Опыт использования препарата элькар). М: Медпрактика-М 2006; 64—66.
34. *Кративкин А.И., Дорофеева М.Ю.* Нарушения умственного развития и поведения. В кн.: Туберозный склероз. Под ред. М.Ю. Дорофеевой. М: Практическая Медицина 2012; 108—125.

Для заметок

---

---

Для заметок

---

---

Для заметок

---

---