

Получена: 23 августа 2018 / Принята: 4 октября 2018 / Опубликовано online: 31 декабря 2018

УДК 616.853-831-004.0-053.2

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Шынар Б. Ахметкалиева ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1207-1415>

Татьяна В. Каймак ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9948-9533>

Талгат Н. Хайбуллин ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Зарина Р. Бектемирова ², <https://orcid.org/0000-0002-2072-5733>

¹ Кафедра неврологии и нейрофизиологии,
Государственный медицинский университет города Семей;
² Больница скорой медицинской помощи города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность Туберозный склероз – генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, с характерной клинической картиной в виде поражения нервной системы, кожи и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) внутренних органов. Наиболее частым проявлением заболевания является эпилепсия, которая встречается у 96% пациентов с дебютом в первые месяцы жизни. Распространенность, тяжесть эпилепсии, связанной с туберозным склерозом, а также резистентность к проводимой терапии и небольшое количество статей, посвященных данной проблеме, предполагает более углубленное изучение лечения заболевания и определяет актуальность нашего литературного обзора.

Целью данного литературного обзора является изучение возможностей оптимального лечения эпилепсии при туберозном склерозе у детей.

Стратегия поиска: научный поиск был проведен в базах данных PubMed, Elibrary, Google Scholar. Глубина поиска составляла 12 лет. Ключевые запросы: туберозный склероз (tuberous sclerosis), эпилепсия (epilepsy), лечение (treatment). **Критерии включения:** источники с 2007-2018 гг., полнотекстовые публикации, возраст участника исследования - до 18 лет, имеющие судорожный синдром в дебюте туберозного склероза, соответствие постановки диагноза «Туберозный склероз» международным критериям и Клиническим Протоколам Республики Казахстан. **Критериями исключения** являлись: тезисы, абстракты, которые не имеют полнотекстовую статью, дублирующиеся публикации, статьи по туберозному склерозу, но не раскрывающие вопросов лечения эпилепсии при данном заболевании и, следовательно, не подходящие по тематике, а также экспериментальные работы на животных.

В связи с тем, что туберозный склероз является редкой нозологией, в использованных нами базах данных было найдено 523 статьи. Однако, только 10 источников по данной теме соответствовали критериям включения

Результаты: в ходе литературного поиска найдены проспективные и ретроспективные исследования эффективного применения Вигабатрина (4-Амино-5-гексеновая кислота, Франция, Санофи) для лечения инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом у детей. При эпилепсии, ассоциированной с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами при туберозном склерозе найдены рандомизированное, плацебо-контролируемое исследования эффективной таргетной терапии препаратом Эверолимусом (Новартис фарма, Швейцария). Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии при туберозном склерозе у детей представлено в 4 исследованиях.

Вывод: согласно результатам проведенного литературного обзора препарат Вигабатрин более эффективен для лечения инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии при туберозном склерозом у детей, а препарат Эверолимус предпочтительнее для лечения эпилепсии, ассоциированной с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, при туберозном склерозе. Хирургическое лечение же применяется при фармакорезистентной эпилепсии при данном заболевании.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, лечение.

Summary

METHODS OF TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS. LITERATURE REVIEW.

Shynar B. Akhmetkalyieva ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1207-1415>

Tatyana V. Kaimak ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9948-9533>

Talgat N. Khaibullin ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Zarina R. Bektemirova ², <https://orcid.org/0000-0002-2072-5733>

¹ Department of neurology and neurophysiology, Semey State Medical University;

² Semey Ambulance Hospital; Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Tuberous sclerosis – a genetic disease with autosomal dominant inheritance pattern with the characteristic of damage of the nervous system, skin and existence of benign tumors (hamartomas) clinical picture. The most frequent manifestation of the disease is epilepsy debuting in the first month of life, which find in 96% of patients. Prevalence, severity of epilepsy associated with tuberous sclerosis, as well as resistance in ongoing therapy and a small number of articles on this issue implies studying of treatment in greater depth and defines the relevance of our literature review.

Aim: to carry out the literary review on treatment of epilepsy associated with tuberous sclerosis in children.

Search strategy: scientific search was conducted in PubMed, Elibrary, Google Scholar databases. Search depth accounts for 12 years. Key words: tuberous sclerosis, epilepsy, treatment. *Inclusion criteria:* sources from 2007-2018, full-text publications, the age of a research participant is under 18 years old, having convulsive syndrome in the debut of tuberous sclerosis, the diagnosis of Tuberous sclerosis is consistent with international criteria and Clinical Protocols of the Republic of Kazakhstan. *Exclusion criteria* were: abstracts that do not have a full-text article, duplicate publications, articles on tuberous sclerosis, but do not reveal the treatment of epilepsy in this disease and, therefore, are not appropriate in subject, as well as experimental work on animals.

Due to the fact that tuberous sclerosis is a rare disease, 523 articles were found in the databases we used. However, only 10 sources on this topic met the inclusion criteria.

Results: the prospective and retrospective studies of the effective application of Vigabatrin (4-amino-5-hexenoic acid, France, Sanofi) for infantile spasms and focal epilepsy treatment were found during the literature search. The randomized, placebo-controlled researches of effective targeted therapy with Everolimus (Novartis Pharma, Switzerland) for epilepsy associated with subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis were found. Surgical treatment of pharmacoresistant epilepsy in children with tuberous sclerosis presented in 4 studies.

Conclusion: according to the results of the conducted literature review, vigabatrin is more effective for treatment of infantile spasms and focal epilepsy in children with tuberous sclerosis and everolimus is more preferable for treatment of epilepsy associated with subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis. For pharmacoresistant epilepsy surgical treatment is applied at this disease.

Key words: tuberous sclerosis, epilepsy, treatment.

Түйіндеме

БАЛАЛАРДАҒЫ ТУБЕРОЗДЫ СКЛЕРОЗ БАРЫСЫНДАҒЫ ЭПИЛЕПСИЯНЫҢ ЕМІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Шынар Б. Ахметкалиева ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1207-1415>

Татьяна В. Каймак ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9948-9533>

Талгат Н. Хайбуллин ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

Зарина Р. Бектемирова ², <https://orcid.org/0000-0002-2072-5733>

¹ Неврология және нейрофизиология кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті;

² Семей қ. Жедел медициналық жәрдем ауруханасы;
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе Туберозды склероз – орталық жүйке-жүйесінің, терінің және ішкі ағзаларда қатерсіз ісіктердің дамуымен жүретін, аутосомды-доминантты тұқым қуалайтын генетикалық ауру. 96 % жағдайда науқастардың өмірінің алғашқы айларында эпилепсиямен көрінеді. Туберозды склероздың жиілігі, эпилепсия ағымының ауырлығы, сонымен қатар емдеге резистенттілігі, аталған мәселеге арналған мақалалардың санының аздығы аурудың емін терең зерделеуді қажет етеді және біздің жұмысымыздың өзектілігін арттырады.

Мақсаты: балалардағы туберозды склерозбен қосарланған эпилепсия ем әдістеріне арналған әдебиеттерге шолу жүргізу.

Стратегиялық ізденіс: ғылыми ізденіс PubMed, Elibrary, Google Scholar ақпарат құралдарында жүргізілді. Ізденіс көлемі 12 жылды құрады. Түйінді сөздер: туберозды склероз (tuberous sclerosis), эпилепсия (epilepsy), емі (treatment). *Қосу өлшемдері:* 2007-2018 жж толық мәтінді басылымдар, зерттеуге қатысушылар жасы 18 жасқа дейінгі туберозды склероз бастауында тырысу ұстамалары болған науқастар, «Туберозды склероз» диагнозы ҚР клиникалық хаттамаларына және халықаралық өлшемдерге сәйкес болуы. *Ығыстыру өлшемдері:* толық мәтіні жоқ тезистер, абстракттер, қайталанған басылымдар, туберозды склероздың емінің сұрақтарын толық қамтымайтын, тақырыпқа сәйкес емес мақалалар мен жануарларға жасалған тәжірибелік жұмыс нәтижелері.

Туберозды склероз сирек кездесетін ауру болғандықтан, ақпараттық қорлардан барлығы 523 мақала табылды. Әйткенмен де, тек 10 дерек көзі қосу өлшемдеріне сәйкес келді.

Нәтижелер: әдеби ізденіс барысында балалардағы туберозды склерозбен қосарланған фокальды эпилепсия мен инфантильді спазмның еміне арналған Вигабатрин препаратының (4-Амино-5-гексен қышқылы, Франция, Санофи) нәтижелілігін көрсететін проспективті және ретроспективті зерттеулер табылды. Субэпендимальді үлкенжасушалы астроцитомалармен қосарланған эпилепсияда Эверолимус препаратының (Новартис фармасы,

Швейцария) нәтижелілігі рандомизирленген орталықтандырылған, плацебо-бақылау зерттеулерінде айқын көрсетілген. Фармакорезистентті эпилепсияның хирургиялық емі 4 зерттеу жұмысында сипатталған.

Қорытынды: әдебиеттік шолу қорытындыларына сәйкес, Вигабатрин препараты инфантильді спазм және фокальды эпилепсияда нәтижелі болып табылса, ал Эверолимус препараты субэпендимальді үлкенжасушалы астроцитомалармен қосарланған эпилепсия емінде артықшылықтарға ие. Фармакорезистентті эпилепсияның бірден бір емі аталған мәселеде хирургиялық емдеу әдісі болып табылады.

Түйінді сөздер: туберозды склероз, эпилепсия, емі.

Библиографическая ссылка:

Ахметкалиева Ш.Б., Каймак Т.В., Хайбуллин Т.Н., Бектемирова З.Р. Методы лечения эпилепсии при туберозном склерозе у детей. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2018. 6 (Т.20). С. 48-57.

Akhmetkalyieva Sh.B., Kaimak T.V., Khaibullin T.N., Bektemirova Z.R. Methods of treatment of epilepsy in children with tuberous sclerosis. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 6, pp. 48-57.

Ахметкалиева Ш.Б., Каймак Т.В., Хайбуллин Т.Н., Бектемирова З.Р. Балалардағы туберозды склероз барысындағы эпилепсияның емі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 6 (Т.20). Б. 48-57.

Актуальность.

Туберозный склероз – генетическое заболевание [15] с аутосомно-доминантным типом наследования [46], с характерной клинической картиной в виде поражения нервной системы [16], кожи [2] и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) [33] внутренних органов [35]. Заболевание встречается с частотой 1:6000 новорожденных [28], при чем частота выше у детей, составляя максимум у детей не достигших 5-летнего возраста [7]. Туберозный склероз характеризуется высокой ранней детской смертностью и снижением продолжительности жизни у взрослых людей [21].

Данное заболевание обусловлено мутациями генов TSC1 на 9q34 [50] или TSC2 на 16p13,3 [39]. Благодаря современным достижениям в нейробиологии туберозного склероза известно, что у лиц смутациями в гене TSC2 более вероятно развитие инфантильных спазмов [48]. Также описана ассоциация различных мутаций в гене TSC2 и фенотипии [5], характеризующаяся эпилепсией, включая синдром Леннокса – Гасто, синдром Веста и аутизм и т.д. [45].

Неврологическими проявлениями туберозного склероза согласно международным диагностическим критериям [41], туберозного склероза, являются эпилепсия, умственная отсталость [51], задержка психомоторного развития и аутизм [14]. Наиболее частым из них является эпилепсия [8], которая встречается у 96 % пациентов с дебютом в первые месяцы жизни [18], проявляющаяся фокальными судорогами [40] или эпилептическими спазмами [42] (спазмы, возникающие в младенчестве, называются инфантильными спазмами – 30-60 % из всех приступов) [24], со временем переходящих в симптоматическую парциальную эпилепсию, реже в синдром Леннокса-Гасто [35].

Редко приступы могут проявляться в виде геластических приступов, которые проявляются внезапным эпизодом насильственного смеха, продолжительностью не более 30 секунд [11]. Могут развиваться сочетания различных типов приступов, которые часто плохо или совсем не поддаются лечению

[12].

Течение эпилепсии при туберозном склерозе тяжелое [19] и не всегда удается достичь ремиссии на фоне медикаментозного лечения [36]. Это обусловлено тем, что эпилептический синдром при ТС характеризуется устойчивостью к антиконвульсантной терапии [37].

Резистентность к противосудорожной терапии во многом связана с ранним дебютом заболевания [6], наличием нескольких типов приступов, изменением их характера с течением заболевания [22]. Устойчивость к антиконвульсантной терапии может приводить к нарушениям интеллекта и поведения [3], являясь одной из главных причин инвалидности [17].

Распространенность, тяжесть эпилепсии [49], связанной с туберозным склерозом [13], а также резистентность к проводимой терапии и небольшое количество статей, посвященных данной проблеме, предполагает более углубленное изучение лечения заболевания и определяет актуальность нашего литературного обзора.

Целью данного литературного обзора является изучение возможностей оптимального лечения эпилепсии при туберозном склерозе у детей.

Стратегия поиска.

Научный поиск был проведен авторами независимо друг от друга в базах данных PubMed, Elibrary, также были использованы дополнительные информационные ресурсы Google Scholar. Глубина поиска составляла 12 лет.

Для поиска были использованы следующие ключевые слова: туберозный склероз (tuberous sclerosis), эпилепсия (epilepsy), лечение (treatment).

Критерии включения в литературный обзор: год издания - 2007-2018, полнотекстовые публикации, возраст участника исследования - до 18 лет, имеющие судорожный синдром в дебюте туберозного склероза, соответствие постановки диагноза туберозный склероз международным критериям и Клиническим Протоколам Республики Казахстан.

Критериями исключения являлись: тезисы, абстракты, которые не имеют полнотекстовую статью,

дублирующиеся публикации, статьи по туберозному склерозу, но не раскрывающие вопросов лечения эпилепсии при данном заболевании и, следовательно, не подходящие по тематике, а также экспериментальные работы на животных.

В связи с тем, что туберозный склероз является редкой нозологией, в использованных нами базах данных было найдено 523 статьи. Однако, только 10 источников по данной теме соответствовали критериям включения (рисунок 1).

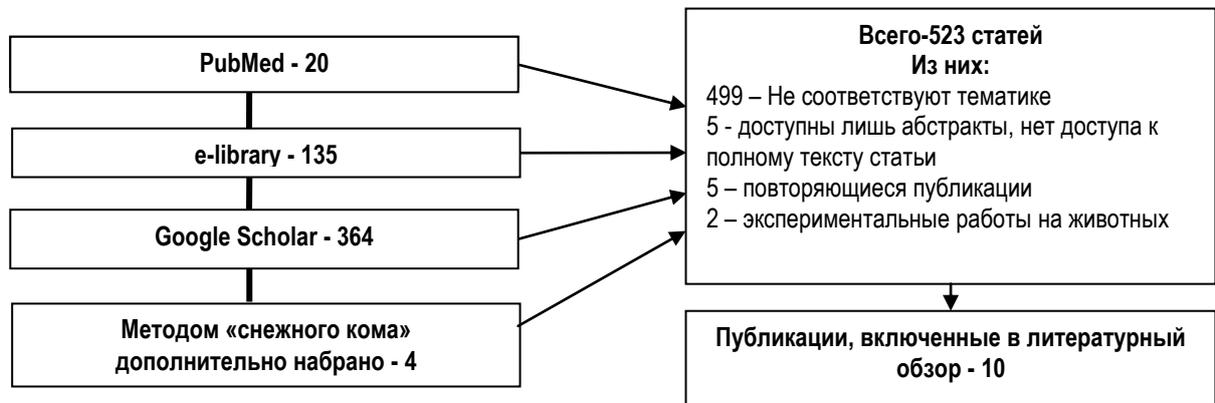


Рисунок 1. Стратегия отбора источников.

Результаты

Весьма интересны данные работ, посвященные изучению лечения эпилепсии при туберозном склерозе, приведенные в работах Белоусовой Е.Д. и Григорьева А.В с соавторами [4], которые написали ряд клинических и обзорных статей, посвященных лечению эпилепсии при туберозном склерозе у детей. В статье «Превентивная терапия эпилепсии» данные авторы описали исследование, в которое было включено 17 пациентов (9 девочек и 8 мальчиков) с туберозным склерозом в возрасте от 1 мес до 2 лет. Диагноз был установлен детям в первые месяцы жизни на основании выявления рабдомиома сердца в сочетании с пятнами гипопигментации, позднее диагноз был подтвержден генетическим исследованием. В связи с малой доступностью вигабатрина в РФ по данным литературы в качестве препарата для превентивной терапии применяли также вальпроат и леветирацетам. Выбор препарата для превентивной терапии всегда согласовывали с родителями пациента. Антиэпилептические препараты (вигабатрин применялся у 7 пациентов, вальпроат – у 7 пациентов, леветирацетам – у 2 пациентов) назначали при выявлении эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ. В результате превентивная терапия вальпроатом и леветирацетамом оказалась неэффективной: эпилепсия развилась у 4 из 7 пациентов, получавших вальпроаты, и у 1 из 2 пациентов, получавших леветирацетам, у всех из них в дальнейшем была диагностирована задержка психоречевого развития. Из 7 пациентов, которым был профилактически назначен вигабатрин, эпилепсия развилась в дальнейшем только у 1 пациента, однако его развитие в дальнейшем соответствовало возрастной норме. Таким образом, согласно исследованию, единственным препаратом, действительно предотвратившим развитие эпилепсии и, в дальнейшем, задержки интеллектуального развития при туберозном склерозе у детей был вигабатрин.

В своих рекомендациях авторы [18] представили основные принципы диагностики и терапии туберозного склероза. Авторы рекомендуют применение

вигабатрина, противосудорожного препарата с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей. Лечение инфантильных спазмов вигабатрином эффективно у 95% детей с туберозным склерозом. Ранняя терапия фокальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (фокальные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) вигабатрином предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей. О том, что вигабатрин является препаратом первой очереди выбора для лечения инфантильных спазмов при ТС (Уровень доказательности I(A)) упомянул и зарубежный автор Riikonen R.S., где в проспективном исследовании при лечении вигабатрином отмечалась длительная ремиссия, по сравнению с АКТГ [40].

Также о результатах применения вигабатрина при инфантильных спазмах резюмировано в когортном исследовании Iris E. Overwater, где в исследование было включено 71 детей от нескольких месяцев до 18 лет. Из них у 36 детей диагностированы инфантильные спазмы, препаратом первой линии у 94% пациентов использовался вигабатрин, а у остальных вальпроевая кислота. По результатам данного проспективного исследования у тех пациентов, которые получали вигабатрин наблюдалась четкая длительная ремиссия до 24 месяцев, что не было достигнуто у пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты [38].

Для лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе большая роль принадлежит гормональным препаратам - кортикостероидам. Оптимальным препаратом многие годы считается адренкортикотропный гормон – АКТГ [41]. Эффективность применения данного препарата отражена в консенсусном отчете Pellock J.M. и соавторов, где в рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 29 пациентов с синдромом Веста, сравнивали эффективность терапии высокими дозами АКТГ (150 МЕ/м², получаемые два раза в день утром и вечером) и преднизолона (1 мг/кг два раза в день). В итоге у 13 из 15 младенцев, принимавших АКТГ, по ЭЭГ и клиническими критериям обнаружены

значительные достоверные положительные отличия клинические и параклинические, по сравнению с пациентами, получавшими преднизолон (только у 4 из 14 младенцев отмечен положительный эффект) [50].

Однако в ряде других исследований, в частности в работе Харламова Д.А. представлены результаты лечения инфантильных спазмов при туберозном склерозе препаратами вальпроевой кислоты, дающими с точки зрения авторов, также определенный положительный эффект. В работе Харламова Д.А. лечение было проведено с использованием препаратов, производных вальпроевой кислоты (ВК) у 17 детей, у которых дебют инфантильных спазмов отмечался в возрасте от 1 до 10 месяцев (в среднем 5,3 мес). Длительность заболевания до начала приема ВК составляла от 0 до 16 месяцев (в среднем 8,1 мес), соотношение мальчиков и девочек было 1: 2,4 (соответственно 5 и 12). У 11 пациентов (65%) отмечались флексорные инфантильные спазмы, у одного (6%) — экстензорные, у 5 (29%) — флексорно-экстензорные. У одного больного инфантильные спазмы были асимметричными. У 12 больных (71%) спазмы сочетались с другими видами припадков. Встречались атипичные абсансы (5 больных), генерализованные тонико-клонические припадки (5), генерализованные тонические (4), фрагментарные миоклонические (2), генерализованные клонические (1), парциальные вегетативные (1). Больные характеризовались значительной степенью задержки психомоторного развития. Все 17 человек получали натриевые производные вальпроевой кислоты: депакин, конвулекс, апилепсин. Но у 12 больных Прием вальпроатов сочетался с приемом: клоназепама (6), карба-мазепина (6), примидона (2), этосукцимида (1), фенитоина (1) преднизолона (1). Пятеро больных (29%) получали препараты вальпроевой кислоты только в виде монотерапии. При этом среди больных данной группы у 8 человек (47,1%) отмечался хороший результат лечения, к которому авторы отнесли отсутствие эпилептических припадков в течение не менее 6 месяцев, положительную динамику на ЭЭГ и в психомоторном развитии (семь больных из этой группы получали в качестве поддерживающей терапии препараты вальпроевой кислоты, четверо в качестве монотерапии. Трое больных получали вальпроаты в виде дуотерапии в сочетании с нитразепамом (0,32 мг/кг), клоназепамом (0,125 мг/кг)). У остальных больных эффект от лечения был следующим: у 7 (41,2%) — на 75% и более сократилось число припадков (карбамазепин в сочетании с вальпроатом), у одного из этих больных на фоне снижения частоты припадков отмечалась выраженная дисфория, у 2 больных противосудорожный эффект составлял не более 50% (на фоне приема фенитоина). Учитывая приведенные данные, автором сделан вывод, что при инфантильных спазмах, ассоциированных с туберозным склерозом, базовыми препаратами все-таки являются натриевые производные вальпроевой кислоты [12].

Нужно отметить, что нашлись и работы исследователей, которые наблюдали не только эффективность вигабарина при инфантильных спазмах, но его положительное влияние на когнитивную функцию

при данном заболевании. Так, *Raffaella Cusmai и соавторы* [20] провели ретроспективное исследование для оценки эффективности вигабарина у детей с эпилепсией при туберозном склерозе. В исследование были включены 44 новорожденных в возрасте до 12 месяцев, которые получали в качестве лечения препарат вигабарин, и наблюдались в течение как минимум 3,5 лет. В результате 55 % пациентов все еще имели судороги, 80% имели интеллектуальную инвалидность, а 30 % имели аутизм. 65 % детей, которых ранее лечили вигабарин после начала судорог, достигли ремиссии, по сравнению с 24% испытуемых, которые позже получили лечение вигабарин (P < 0,01). У 61 % детей, ранее лечившихся (группа А), и у 100% детей, которых лечили позже (группа В) имела место инвалидизирующая степень интеллектуальной недостаточности. 9% пациентов группы А и 52% группы В имели аутизм (P =0,001). Авторы, на основе анализа полученных данных, делают вывод, что более короткий интервал между началом приступов и началом лечения может снизить риск развития эпилептической энцефалопатии, сводя к минимуму пагубной эффект приступов, но он не способен полностью устранить когнитивные нарушения, связанные с комплексным воздействием вследствие заболевания туберозного склероза.

В публикации, посвященной таргетной терапии туберозного склероза, *Belousova E.D и соавт.* [1], описывает результаты исследования эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированной с туберозным склерозом (ЕХИТ-1), где в исследование были включены 117 пациентов в возрасте от 0,8 до 26,6 года (средний возраст 9,5 года). Пациенты, рандомизированные в группу эверолимуса, получали препарат в начальной дозе 4,5 мг/м² с постепенным увеличением дозы до достижения терапевтической концентрации в крови (5–15 нг/мл). Через 6 месяцев двойной слепой фазы стало очевидно, что эверолимус статистически достоверно (p<0,0001 по сравнению с плацебо) уменьшал объем астроцитом. Процент пациентов, ответивших на лечение (уменьшение объема опухоли на 50% и более), составил 35% (в группе плацебо - 0%). Не найдено статистически значимой разницы в частоте судорожных приступов между группой эверолимуса и группой плацебо.

Применение препарата эверолимус у детей с туберозным склерозом исследовали и зарубежные ученые. В своем исследовании *Darcy A. Krueger, M.D. и соавт.* [32] изучали лечение гигантских астроцитом препаратом эверолимусом у детей с туберозным склерозом. В исследование были включены 28 пациентов с туберозным склерозом в возрасте 3 лет и старше с серийным ростом субэпидемальных астроцитом гигантских клеток. Средний возраст пациентов составил 11 лет. Пациенты получали препарат эверолимус перорально в дозе 3,0 мг/м². Терапия эверолимусом была связана с клинически значимым снижением объема опухоли на 30% по сравнению с исходным уровнем у 21 пациента (75%); у 9 (32%) наблюдалось снижение на 50% и более на протяжении 6-месячного лечения. Из 16 пациентов, для

которых были доступны данные ЭЭГ, частота приступов судорог снизилась в 9 случаях, не изменилась в 6 и увеличилась у одного. Средняя оценка по проверенному вопроснику Quality-of-Life in Childhood Epilepsy была улучшена через 3 месяца ($63,4 \pm 12,4$) и 6 месяцев ($62,1 \pm 14,2$) по базовому показателю ($57,8 \pm 14,0$). Данное исследование позволило авторам сделать вывод, что терапия препаратом эверолимус давала выраженное снижение объема субэпидемальных астроцитов гигантских клеток и снижение частоты судорожных приступов, что в некоторых случаях может быть потенциальной альтернативой нейрохирургической резекции котикальных тубером и подкорковых опухолей при туберозном склерозе.

Исследования EXIST-3, проведенные *Jacqueline A French и соавт.* [23] показали эффективность терапии эверолимусом фармакорезистентной фокальной эпилепсии при туберозном склерозе. Дизайн исследования - рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, исследование в 3 фазе. Исследование проводилось в период с 3 июля 2013 года и 29 мая 2015 года, включало 366 пациентов 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 ($n = 130$). Рандомизация была проведена по возрасту: до 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 лет и старше. Начальную дозу эверолимуса определили на основе возраста пациентов, площади поверхности тела и с учетом приема/не приема пациентами индукторов CYP3A4/ PgP: начальная доза для пациентов младше 10 лет составляла 6 мг/м^2 в день для тех, кто не получал индукторы CYP3A4/PgP и 9 мг/м^2 в день для лиц, получавших индукторы CYP3A4/ PgP; для пациентов в возрасте 10-18 лет эквивалентные дозы составляли 5 мг/м^2 в день и 8 мг/м^2 в день, а для лиц старше 18 лет - 3 мг/м^2 в день и 5 мг/м^2 в день, соответственно. Коррекция дозы составляла 2 мг для пациентов, не получавших сопутствующие индукторы CYP3A4, и 4 мг для пациентов, получавших индукторы CYP3A4. 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 уменьшало частоту приступов фармакорезистентных судорог при туберозном склерозе. По итогам вышеуказанного исследования, 2016 году Европейский союз одобрил эверолимус для терапии плохо поддающихся лечению приступов при туберозном склерозе [27].

Кроме консервативного лечения многие авторы приводят примеры о возможности хирургического лечения эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при ТС могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения [45].

Hans Holthausen, Tom Pieper и соавт. [25] в своей работе описывают возможности хирургического лечения эпилепсии при туберозном склерозе. В систематическом обзоре, куда авторы ссылаются, были

включены 177 оперированных пациентов с ТС; в 57 % случаев приступы отсутствовали, а уменьшение частоты приступов на 90 % было отмечено еще в 18 % наблюдений. У 71 из 177 пациентов выполняли фокальные, у 74 – долевые, а у 16 – мультилобарные резекции.

Преимущество хирургического метода лечения было показано в работе *Weiner и соавт.* [48; 25] Из 110 детей прооперированных по поводу эпилепсии у одного хирурга за последние 6 лет, у 25 пациентов (9 мальчиков и 16 девочек) был туберозный склероз. Средний возраст пациентов составил 4,0 года. В результате у 68 69% прооперированных больных туберозным склерозом наступила ремиссия в течении эпилепсии, или отмечалось снижение частоты приступов более чем на 50%. Авторы делают вывод об эффективности хирургического метода для лечения эпилепсии при туберозном склерозе у детей [42].

В своем литературном обзоре *Белоусова Е.Д., и соавт.* [2] указывают на возможность применения хирургического метода. Среди 17 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и туберозным склерозом в возрасте от 1 года до 13 лет, прооперированных в НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко отсутствие приступов наблюдалось у 15 пациентов; два пациента полностью отменили противосудорожную терапию, у восьми пациентов было уменьшено число противосудорожных препаратов.

О преимуществах хирургического метода лечения фармакорезистентной эпилепсии при туберозном склерозе с мультифокальным поражением головного мозга описано *Liang S. и соавт.* Было длительное 1-е, 5-ее, 10-ее наблюдение 66 оперированных пациентов, оценивали их качество жизни и наличие приступов судорог. У 26 пациентов проведена резекция клубней, 15 лобэктомия и у 10 резекция клубней и лобэктомия. В 11 случаях дополнительно была проведена каллозотомия. В итоге наблюдения в течении 1 года наблюдения у 74,5%, в течении 5 лет у 58,8%, в течении 10 лет у 47,5 % пациентов приступов не отмечалось. Эти данные являются доказательством, тому, что ремиссия эпилептических приступов у пациентов с множественными очагами поражения и после вмешательства на обоих полушариях могут быть такими же благоприятными, как и у больных с единичными, односторонними очагами [34].

При отсутствии показаний к нейрохирургическому лечению, по данным различных научных исследований, целесообразно решить вопрос о возможности применения стимуляции блуждающего нерва - VNS - Vagus Nerve Stimulation Therapy System (уровень доказательности IIIb) или кетогенной диеты (уровень доказательности IIb) [26;30].

Major P. и соавторы в своем ретроспективно-проспективном исследовании на 16 пациентах показывают эффективность стимуляции блуждающего нерва при данном заболевании. Исследователи наблюдали за 16 пациентами, которым была поставлена имплантация блуждающего нерва. Средний возраст пациентов составляло 15 лет, а средняя продолжительность наблюдения за VNS составляла 4 года (диапазон: 0,5-8,6, SD: 2,3). Результаты были

оценены классом I (> 80% уменьшения частоты приступов) у 3 (19%), класса II (снижение 50-79%) в 5 (31%), III класса (менее 50%) у 2 (13%), класс IV (только при использовании магнита) в 1 (6%), а класс V (без улучшения) у 5 (31%) пациентов. Полученные данные свидетельствовали о том, что стимуляция блуждающего нерва может быть эффективной и безопасной терапией для пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при ТС.

Опыт применения VNS терапии у детей с фармакорезистентной эпилепсией в своей работе представили *Мачевская О.Е. и соавт. [10]*. Исследователи наблюдали 47 пациентов в возрасте от 3 до 25 лет). Из них: с симптоматической парциальной эпилепсией - 22 ребенка, туберозным склерозом (ТС) — 5, синдромом Леннокса – Гасто (СЛГ) - 1, симптоматическим вариантом СЛГ - 3, эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне - 1, криптогенной эпилепсией - 1 и юношеской миоклонической эпилепсией - 1 человек. Использовали Терапевтическую систему стимуляции блуждающего нерва Vagus Nerve Stimulation Therapy System, включающую Генератор импульсов (модель 103), имплантируемый электрод (модель 304). За пациентами наблюдали 5 лет, были получены следующие данные: полное исчезновение приступов — 2 ребенка, снижение количества приступов на 50% и более — 11 детей, менее чем на 50% — 9 человек, освобождение от генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКСП) у 2 детей из 12, отсутствие эпизодов статусного течения — у 2 из 3 пациентов. У 17 детей отмечалось уменьшение продолжительности и тяжести приступа, у 14 — редукция или исчезновение постприступных проявлений. А эпилептической активности на ЭЭГ отмечено у 3 детей. Кроме того, на фоне лечения у многих детей улучшилось качество жизни: повышение внимания — 23 ребенка, появление способности к играм — 9 человек, нормализация контакта с окружающими — 8 детей, нормализация настроения, снижение агрессивности — 14 пациентов, оптимизация речевой функции у 5, повышение памяти — 8, улучшение процесса обучения — 7 и улучшение качества ночного сна у 28 детей. По мнению авторов, VNS терапия является оптимальным и безопасным лечением у больных фармакорезистентной эпилепсией при туберозном склерозе.

Вывод: проведенный анализ в обзоре литературных данных по эффективности лечения инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии при туберозном склерозом у детей выявил, что предпочтительнее в данном случае применение препаратов вигабатрина и АКТГ, в то время как для лечения эпилепсии, ассоциированной с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитами при туберозном склерозе показана таргетная терапия препаратом эверолимусом. Фармакорезистентная же эпилепсия является показанием к хирургическому лечению, которое дает хороший результат в большинстве случаев, уменьшая степень интеллектуальной инвалидизации в данной группе пациентов.

Преимуществами данного литературного обзора является то, что авторы независимо друг от друга проводили поиск в указанных базах данных по одному и тому же алгоритму, что уменьшает вероятность ошибок при выборке и обработке данных, также дополнительно проводился поиск методом «Снежного кома», что позволяет более углубленно изучить данную проблему.

Недостатками же мы видим то, что в литературный обзор включались статьи только из трех научных баз данных: PubMed, Elibrary, Google Scholar, а также то, что поиск проводился только на 2-ух языках: русский и английский.

Благодарность. Хочется выразить благодарность заведующему кафедрой Общественного здравоохранения ГМУ г.Семей д.м.н. Мысаеву А.О. за консультативную и концептуальную помощь во время написания данной статьи в рамках авторской элективной дисциплины «Практический курс написания статей и тезисов».

Конфликт интересов. Авторы статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование. Работа является инициативной и не имеет никакой финансовой поддержки со стороны третьих лиц.

Литература:

1. Белоусова Е.Д. и др. Таргетная терапия туберозного склероза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 3. С. 106–112.
2. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Охалкина Г.Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8. № 2. С. 37–42.
3. Бордюгова Е.В. et al. Туберозный склероз: Обзор литературы и собственное клиническое наблюдение // Здоровье ребенка. 2013. Т. 2. № 45. С. 138–142.
4. Григорьева А.В. и др. Превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе // Русский журнал детской неврологии. 2017. Т. 12. № 12. С. 34–39.
5. Дорофеева К.М., Белоусова Е.Д. Возможности патогенетической терапии туберозного склероза // Педиатрия. 2012. Т. 4. №3. С. 50–59
6. Дорофеева М.Ю. et al. Особенности течения и лечения эпилепсии у детей с туберозным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 6. № 2. С. 27–31.
7. Евтушенко С.К., Гагара Д.А. Туберозный склероз как междисциплинарная проблема в нейрорпедиатрии // Международный неврологический журнал. 2015. Т. 6. № 76. С. 12–22
8. Евтушенко С.К. и др. Эпилептический синдром у детей с туберозным склерозом // Международный неврологический журнал. 2012. Т. 6. № 52. С. 58–62.
9. Липатова Л.В., Скоромец Т.А. и др. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. ИМА-Пресс. Москва, 2014 – С 18-21.
10. Мачевская О.Е. и др. Опыт применения VNS терапии у детей с фармакорезистентной эпилепсией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 4. С. 223.
11. Пивоварова А.М. и др. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза // Журнал

- неврологии и психиатрии. 2014. Т. 3. С. 58–74.
12. Харламов Д.А. Лечение инфантильных спазмов при туберозном склерозе. // Неврология. 2017. 33с.
 13. Хебиц Т.П., Кубанова А.А. Кожные болезни. Диагностика и лечение: пер. с англ.; М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 570-573.
 14. Шиляев Р.Р. и др. Туберозный склероз. Особенности клинического течения у детей // Вестник неврологии. 2010. С 51-57
 15. Яхно Н.Н., Штумльман Д.Р. Болезни нервной системы. Москва: , 2001. Вып. Медицина. С. 32-35.
 16. Bien C., Scheffer I. Autoantibodies and epilepsy // *Epilepsia*. 2011. V. 52 (suppl 3). P. 18-22.
 17. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis // *N Engl J Med* 2008; 358: 140–51.
 18. Camposano S.E., Greenberg E., Kwiatkowski D.J., Thiele E.A. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified // *Ann. Hum. Genet.* 2009 Vol. 73 N. 2. P. 141–146.
 19. Chu-shore C.J. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex // *Epilepsia*. 2011. Т. 51. № 7. С. 1236–1241.
 20. Cusmai R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis // *Epilepsy Behav.* 2011. Т. 22. № 4. С. 735–9.
 21. Datta A., Hahn C., Sahin M. Clinical Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infancy // *J. Child. Neurol.* 2008. V. 23. P. 268-273.
 22. De Vries P., Watson J.P. Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): rethinking the pathways to the end state // *J Intell Disabil Res* 2008; 52: 4: 348–357.
 23. French J.A. et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Articles*. 2016. Т. 388. № 10056. С. 2153–2163.
 24. Holmes G.L., Stafstrom C.E. Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges // *Epilepsia*. 2007. Т. 48. № 4. С. 617–630.
 25. Holthausen H. et al. Epilepsy Surgery in Patients With Tuberous Sclerosis // *Russ. J. Child Neurol.* 2015. Т. 10. № 1. С. 40–46.
 26. Jansen F.E. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: A systematic review // *Epilepsia*. 2007. Т. 48. № 8. С. 1477–1484.
 27. John M. Pellock, Richard Hrachovy et al. Infantile spasms: AU.S. consensus report // *Journal of Epilepsia*, 51(10):2175–2189,2010.
 28. Jóźwiak S. 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. Т. 15. № 5. С. 424–431.
 29. Kingswood J.C. et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Т. 12. № 1. С. 24-30.
 30. Kossoff E.H. et al. Tuberous Sclerosis Complex and the Ketogenic Diet // *Epilepsia*. 2006. Т. 46. № 10. С. 1684–1686.
 31. Kothare S.V. et al. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype // *Epilepsia*. 2014. Т. 55. № 7. С. 1025–1029.
 32. Krueger D.A. et al. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. // *Neurology*. 2016. Т. 87. № 23. С. 2408–2415.
 33. Kwiatkowski D.J., Reeve M.P., Cheadle J.P., Sampson J.R. Molecular Genetics. In: Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. — Ed: Curatolo P. London, England: Mac Keith Press, 2003. — P. 228-263.
 34. Liang S., Li A., Zhao M. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: Emphasis on surgical candidate and neuropsychology // *Epilepsia* 2010; 51:2316–21.
 35. Ma T.S., Elliott R.E., Ruppe V. et al. Electroencephalographic evidence of perituberal cortex epileptogenicity in tuberous sclerosis complex // *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(5): 376–82.
 36. Moshel Y.A. et al. Do tubers contain function? Resection of epileptogenic foci in periorlandic cortex in children with tuberous sclerosis complex // *Epilepsia*. 2010. Т. 51. № 7. С. 1242–1251.
 37. Mordovtsev V.N., Mordovtseva V.V., Mordovtseva V.V. Genetic diseases and malformations of the skin: Atlas. Moscow: Nauka; 2004: 40–2. (in Russian).
 38. Overwater I.E., Bindels-de Heus K., Rietman A.B. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs // *Journal of Child Neurology*. 2015; 10 (5):55-57.
 39. Qin W., Chan J.A., Vinters H.V. et al. Analysis of TSC cortical tubers by deep sequencing of TSC1, TSC2 and KRAS demonstrates that small second-hit mutations in these genes are rare events // *Brain Pathol.* 2010. Vol. 20, N. 6. P. 1096–1105.
 40. Riikonen R.S. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs*, 28 (4), 279-290, 2014.
 41. Roach E., Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex // *Journal of Child Neurology*. 2004; 19 (9): 643-649
 42. Shehata H.S. et al. Clinical patterns and outcomes of status epilepticus in patients with tuberous sclerosis complex // *Журнал*. 2017. Т. 13. С. 779–785.
 43. Staley B.A., Vail E.A., Thiele E.A. Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127. P. 117–125.
 44. Van Eeghen A. M., Black M. E., Pulsifer M. B. et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex // *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 20. N.5. P. 510–515.22. Cusmai R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis // *Epilepsy Behav.* 2011. Т. 22. № 4. С. 735–9.
 45. Vazhbin L.B., Belova N.I., Lezvinskaya E.M., Stribuk P.V. Tuberous sclerosis // *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013;1: 5–9.
 46. Vignoli A., La Briola F., Turner K. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis.

Epilepsia. 2013; 54 (12): 2134-2142

47. Weiner H.L. Tuberos Sclerosis and Multiple Tubers: Localizing the Epileptogenic Zone // *Epilepsia*. 2004. T. 45. №4. C. 41–42.

48. Welin K.O. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden – Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data // *Seizure*. 2017. T. 53. C. 4–9.

49. Wong M., Crino P.B. Tuberos sclerosis and epilepsy: Role of astrocytes // *Glia*. 2012. T. 60. № 8. C. 1244–1250.

50. Wu J.Y., Salamon N., Kirsch H.E. et al. Noninvasive testing, early surgery and seizure freedom in tuberous sclerosis complex // *Neurology*. 2010;74(5):392–8.

References:

1. Belousova E.D. i dr. Targetnaya terapiya tuberoznogo skleroza [Targeted therapy for tuberous sclerosis]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Journal (Bulletin) of Perinatology and Pediatrics]. 2016. T. 61. № 3. pp. 106–112. [In Russian]

2. Belousova E.D., Dorofeeva M.Ju., Ohapkina G.G. Lechenie jepilepsii pri tuberoznom skleroze [Treatment of epilepsy in tuberous sclerosis]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* [Epilepsy and paroxysmal states]. 2016. T. 8. № 2. pp. 37–42. [In Russian]

3. Bordyugova E.V. i.dr. Tuberozni skleroz: Obzor literatury i sobstvennoe klinicheskoe nablyudenie [Tuberous Sclerosis: A Literature Review and Own Clinical Observation]. *Zdorov'e rebenka* [Child health]. 2013. T. 2. № 45. pp. 138–142. [In Russian]

4. Grigor'eva A.V. i dr. Preventivnaya terapiya epilepsii pri tuberoznom skleroze [Preventive therapy for epilepsy with tuberous sclerosis]. *Russkii zhurnal detskoi neurologii* [Russian Journal of Pediatric Neurology]. 2017. T. 12. № 12. pp. 34–39. [In Russian]

5. Dorofeeva K.M., Belousova E.D. Vozmozhnosti patogeneticheskoi terapii tuberoznogo skleroza [Possibilities of pathogenetic therapy of tuberous sclerosis]. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2012. T.4. № 3. pp. 50–59. [In Russian]

6. Dorofeeva M.Ju. i dr. Osobennosti techeniya i lecheniya epilepsii u detei s tuberoznym sklerozom [Features of the course and treatment of epilepsy in children with tuberous sclerosis]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2012. T. 6. № 2. pp. 27–31. [In Russian]

7. Evtushenko S.K., Gagara D.A. Tuberozni skleroz kak mezhdistsiplinarnaya problema v neiropediatrii [Tuberous sclerosis as an interdisciplinary problem in neuropediatrics]. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. [International Neurological Journal]. 2015. T. 6. № 76. pp. 12–22. [In Russian]

8. Evtushenko S.K. et al. Epilepticheskii sindrom u detei s tuberoznym sklerozom [Epileptic syndrome in children with tuberous sclerosis]. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal* [International Neurological Journal]. 2012. T.6. № 52. pp. 58–62. [In Russian]

9. Lipatova L.V., Skoromec T.A. i dr. Opyt ispol'zovaniya stimulyatsii bluzhdayushhego nerva v lechenii farmakorezistentnoi epilepsii [Experience of using the stimulation of the vagus nerve in the treatment of

pharmacoresistant epilepsy]. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2014. pp. 18-21. [In Russian]

10. Machevskaya O.E. i dr. Opyt primeneniya VNS terapii u detei s farmakorezistentnoi epilepsiei [Experience of using VNS therapy in children with pharmacoresistant epilepsy]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Journal (Bulletin) of Perinatology and Pediatrics]. 2015. T. 4. pp. 22-35. [In Russian]

11. Pivovarova A.M. i dr. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberoznogo skleroza [Recommendations for the diagnosis and treatment of tuberous sclerosis]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2014. T. 3. pp. 58–74. [In Russian]

12. Harlamov D.A., Lechenie infantil'nyh spazmov pri tuberoznom skleroze [Treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis]. *Nevrologiya* [Neurology]. Moskva, 2017. pp.1-3. [In Russian]

13. Hebif T.P., Kubanova A.A. Kozhnye bolezni. Diagnostika i lechenie [Skin diseases. Diagnosis and treatment]. MEDpress.inform, 2006. pp. 570-573. [In Russian]

14. Shilyaev R.R. i dr. Tuberozni skleroz. Osobennosti klinicheskogo techeniya u detei [Tuberous sclerosis. Features of the clinical course in children]. *Vestnik neurologii* [Bulletin of neurology]. 2010. pp. 51-57. [In Russian]

15. Jahno N.N., Shtul'man D.R. *Bolezni nervnoi sistemy* [Diseases of the nervous system]. Moskva: Vyp. Meditsina. 2001. pp. 32-35. [In Russian].

16. Bien C., Scheffer I. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*. 2011. V. 52 (suppl 3). P. 18-22

17. Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 140–51.

18. Camposano S. E., Greenberg E., Kwiatkowski D. J., Thiele E. A. Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified. *Ann. Hum. Genet.* 2009. Vol. 73. N. 2. P. 141–146.

19. Chu-shore C.J. i dr. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2011. T. 51. № 7. S. 1236–1241.

20. Cusmai R. i dr. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav.* 2011. T. 22. № 4. S. 735–9.

21. Datta A., Hahn C., Sahin M. Clinical Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infancy. *J. Child. Neurol.* 2008. V. 23. P. 268-273.

22. De Vries P., Watson J.P. Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): rethinking the pathways to the end state. *J Intell Disabil Res.* 2008; 52: 4: 348–357.

23. French J.A. i dr. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Articles*. 2016. T. 388. № 10056. S. 2153–2163

24. Holmes G.L., Stafstrom C.E., Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges. *Epilepsia*. 2007. T. 48. № 4. pp. 617–630.

25. Holthausen H. i dr. Epilepsy Surgery in Patients With Tuberous Sclerosis. *Russ. J. Child Neurol.* 2015. T. 10. № 1. S. 40–46.
26. Jansen F.E. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: A systematic review. *Epilepsia.* 2007. T. 48. № 8. pp. 1477–1484.
27. John M. Pellock, Richard Hrachovy et al. Infantile spasms: AU.S. consensus report. *Journal of Epilepsia.* 2010, 51(10): 2175–2189.
28. Józwiak S. 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. T. 15. № 5. pp. 424–431.
29. Kingswood J.C. et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. T. 12. № 1. pp. 2.
30. Kossoff E.H. et al. Tuberous Sclerosis Complex and the Ketogenic Diet. *Epilepsia.* 2006. T. 46. № 10. pp. 1684–1686.
31. Kothare S. V. i dr. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia.* 2014. T. 55. № 7. S. 1025–1029.
32. Krueger D.A. i dr. Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis. *Neurology.* 2016. T. 87. № 23. S. 2408–2415.
33. Kwiatkowski D.J., Reeve M.P., Cheadle J.P., Sampson J.R. *Molecular Genetics.* In: Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. — Ed: Curatolo P. London, England: Mac Keith Press, 2003. — P. 228–263.
34. Liang S., Li A., Zhao M. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: Emphasis on surgical candidate and neuropsychology. *Epilepsia* 2010;51:2316–21.
35. Ma T.S., Elliott R.E., Ruppe V. et al. Electrographic evidence of perituberal cortex epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10(5): 376–82.
36. Moshel Y.A. i dr. Do tubers contain function? Resection of epileptogenic foci in perituberal cortex in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010. T. 51. № 7. S. 1242–1251.
37. Mordovtsev V.N., Mordovtseva V.V., Mordovtseva V.V. Genetic diseases and malformations of the skin: Atlas. Moscow: Nauka; 2004: 40–2.
38. Overwater I.E., Bindels-de Heus K., Rietman A.B. et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Journal of Child Neurology.* 2015; 10 (5):55–57.
39. Qin W., Chan J. A., Vinters H. V. et al. Analysis of TSC cortical tubers by deep sequencing of TSC1, TSC2 and KRAS demonstrates that small second-hit mutations in these genes are rare events. *Brain Pathol.* 2010. Vol. 20, N. 6. P. 1096–1105.
40. Riikonen R.S. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs.* 2014. 28 (4), 279–290.
41. Roach E., Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology.* 2004; 19 (9): 643–649.
42. Shehata H.S. et al. Clinical patterns and outcomes of status epilepticus in patients with tuberous sclerosis complex. *Therapeutics and clinical Risk management.* 2017. T. 13. pp. 779–785.
43. Staley B. A., Vail E. A., Thiele E. A. Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs. *Pediatrics.* 2011. Vol. 127. P. 117–125.
44. Van Eeghen A. M., Black M. E., Pulsifer M. B. et al. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012. Vol. 20 N. 5. P. 510–515.
45. Vazhbin L.B., Belova N.I., Lezvinckaya E.M., Stribuk P.V. Tuberous sclerosis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2013;1: 5–9. (in Russian).
46. Vignoli A., La Briola F., Turner K. et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia.* 2013; 54 (12): 2134–2142.
47. Weiner H.L. Tuberous Sclerosis and Multiple Tubers: Localizing the Epileptogenic Zone. *Epilepsia.* 2004. T. 45. № 4. S. 41–42.
48. Welin K.O. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden – Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure.* 2017. T. 53. pp. 4–9.
49. Wong M., Crino P.B. Tuberous sclerosis and epilepsy: Role of astrocytes. *Glia.* 2012. T. 60. № 8. S. 1244–1250.
50. Wu J.Y., Salamon N., Kirsch H.E. et al. Noninvasive testing, early surgery and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2010;74(5):392–8.

Контактная информация:

Ахметкалиева Шынар Бауыржановна - ассистент кафедры неврологии и нейрофизиологии, Государственного медицинского университета города Семей, Республика Казахстан,

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Абая,103.

E-mail: shynara9191@mail.ru

Телефон: 87754030517